

Jaargang 15 | Nummer 2 | juli 2020

Opinie
**Wat is de beste
behandeling van
COVID-19?**

LOUPE

WETENSCHAP EN INNOVATIE IN
HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



Nieuw onderzoek
**Verhoogde tromboseneiging bij
COVID-19 patiënten op de IC**
Innovatie
**Thuismonitoring COVID-19 patiënten
met behulp van app**

Cursussen

EBP-1

Locatie: Academie Utrecht
Data: 21 september
Tijdstip: 9:00-15:30 uur

REDCap - de basis

Locatie: Videoconferentie
Data: 14 juli, 7 september
Tijdstip: 9:30-12:30 uur

Wetenschappelijk schrijven in het Engels (op locatie)

Locatie: Babel, Nieuwegracht 94, Utrecht
Data: 7 dagdelen, start 7 september
Tijdstip: 09:00-12:00 uur

Wetenschappelijk schrijven in het Engels (online)

E-learning (3 maanden toegang).

Overige activiteiten

Discipline overstijgend onderwijs

Locatie: Videoconferentie
Data: 21 juli, 18 augustus, 15 september
Tijdstip: 17:15-18:15 uur

Promovendiclub

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein
Data: 13 augustus, 23 september
Tijdstip: 12:15-13:30 uur

Aanvullend materiaal:

<https://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/2020-2>

Agenda	2
Inhoud	2
Colofon	2
Van de redactie	3
Bedankt Douwe Biesma	
Opinie	4/5
De beste medicamenteuze behandeling van COVID-19? We weten het nog niet!	
Innovatie	6
Thuismonitoring COVID-19 patiënten met behulp van app	
BLOG	7
Een dag uit het leven van een arts-microbioloog tijdens de COVID-19 crisis	
Nieuw onderzoek	8
Verhoogde tromboseneiging bij patiënten met COVID-19 op de Intensive Care	
Uit de promovendiclub	9
Vijf vragen aan: Nina Zipfel	
Nieuws	10
Subsidie voor onderzoek door verpleegkundigen en paramedici	
Veel wetenschappelijk onderzoek weer mogelijk na inclusiestop i.v.m. COVID-19	
Onderwijs voor onderzoekers online te volgen	
Bijna 8 miljoen euro voor onderzoek hartoorsluiting	
Nieuws	11
Centrale coördinatie van onderzoek naar (behandeling van) COVID-19	



Cover: Met dank aan collega Marco de Vente, dialyseverpleegkundige en beeldend kunstenaar. Hij schilderde in totaal 28 portretten van collega's waarvan er 14 in het Antonius ziekenhuis werken. Wat opvalt aan de aquarellen is de indringende blik in de ogen. Zes van zijn portretten hangen in de lichtstraat van de locatie NG. "Ik wil laten zien wie de helden zijn".

BLOG	12
De COVID-19-crisis door de bril van een research medewerker longziekten	
Nieuw onderzoek	13
Convalescent plasma in de behandeling van COVID-19	
Quotes	14
Onderzoek doen in COVID-19 tijd betekent voor mij...	

Eerdere uitgaven van Loupe

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



<https://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/2020-2>

Redactie

Henk Ruven	Hoofdredactie
Miebet Wilhelm	Hoofdredactie
Evelien Geertsema	Bureau redactie
Nienke van der Werf	Bureau redactie
Kirsten Daniels	Blog, Nieuw onderzoek
Lea Dijkman	Innovatie
Imre Krabbenbos	Innovatie
Kim van der Meulen	Evidence-based
Bas Peters	Uit de promovendiclub
Lian Trapman	Evidence-based

Fotografie

Geeske Stoker

Vormgeving

Tadorna Media Bussum, Pieter Schut, Jacques Seignette

Redactie bureau

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

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

Aansprakelijkheid

Het St. Antonius Ziekenhuis noch de redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud van de opgenomen artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag worden veeleevoudigd, 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 <https://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/2020-2>



Douwe Biesma neemt na bijna 10 jaar afscheid als voorzitter van de Raad van Bestuur van het St. Antonius Ziekenhuis. Voor zijn laatste Loupe vroegen we hem het redactioneel te schrijven. Bedankt Douwe, voor je toelooft inzet om van het Antonius een echt onderzoeksziekenhuis te maken! Het woord is aan jou.

De laatste maanden heeft het begrip corona een totaal andere betekenis en lading gekregen dan voorheen. Ik kende de corona vooral als de hoogleraren die oppositie voeren bij een wetenschappelijke promotie. Het was altijd een eer om uitgenodigd te worden voor de corona. Nu kent de hele wereld het begrip corona als verzamelnaam voor respiratoire virussen die soms kunnen leiden tot ongekend heftige longbeelden. Ongekend en onbekend, dat vraagt om onderzoek.

Terwijl we nog niet zo lang geleden alle zeilen moesten bijzetten om de toenemende vraag naar IC-capaciteit te kunnen opvangen in ons ziekenhuis, werd ons als Crisis Beleidsteam de vraag gesteld of we wilden nadenken over coördinatie van onderzoek. De vraag kwam uit het Operationeel Team. Wat is het dan mooi om in eigen huis te beschikken over collega's die dat snel kunnen oppakken. Binnen mum van tijd bundelden Jan Grutters, Peter Noordzij en Lea Dijkman de krachten. Jan als expert op het gebied van interstitiële longziekten; COVID-19 geeft longafwijkingen die sterk lijken

op longfibrose. Peter gebruikte zijn dubbele pet, als anesthesioloog-intensivist en hoofd van onze ziekenhuis-brede R&D door flitsbeoordelingen van COVID-studies te regelen. En Lea leverde een belangrijke bijdrage aan de coördinatie van centrale datacollectie voor studies. Ik voeg daar direct aan toe dat de expertise van dit drietal uit diverse hoeken van ons ziekenhuis snel werd aangevuld. Prachtig om te zien dat we bovengemiddelde kennis in huis hebben om de cytokinestorm te meten (klinische chemie), om longbiopten te kunnen beoordelen (pathologie) en om snel de behandeling te kunnen aanpassen toen bleek dat hogedrukbeademing niet de panacée bleek te zijn (intensivisten) en toen vrij onverwacht enorme stollingsproblemen gingen optreden waar hematologen en intensivisten de kennis snel bundelden. Ik realiseer me dat ik niet compleet ben en collega's vergeet te vermelden. Excuses daarvoor.

Waarom sta ik wat langer stil bij onderzoek naar COVID in mijn laatste bijdrage aan ons mooie tijdschrift Loupe? Omdat COVID-

research symbool staat voor de kennis en wetenschappelijke daadkracht van ons ziekenhuis. We bundelen kennis zonder bang te zijn dat een ander aan de haal gaat met jouw idee. En we doen onderzoek met een directe link naar betere zorgverlening. Dit toegepast klinisch wetenschappelijk onderzoek met een sterke laboratorium-component komt niet zomaar uit de lucht vallen. Daarbij maken we gebruik van een langjarige investering in research. Door ons innovatieve karakter onderscheiden we ons van andere, algemene ziekenhuizen. Het draagt bij aan inspiratie en motivatie. Het heeft een wervende werking. En het is ook nog eens goed voor de patiënt. Ik hoop dat het St. Antonius ook in de komende jaren blijft investeren in research. Het ga jullie goed!

Douwe Biesma

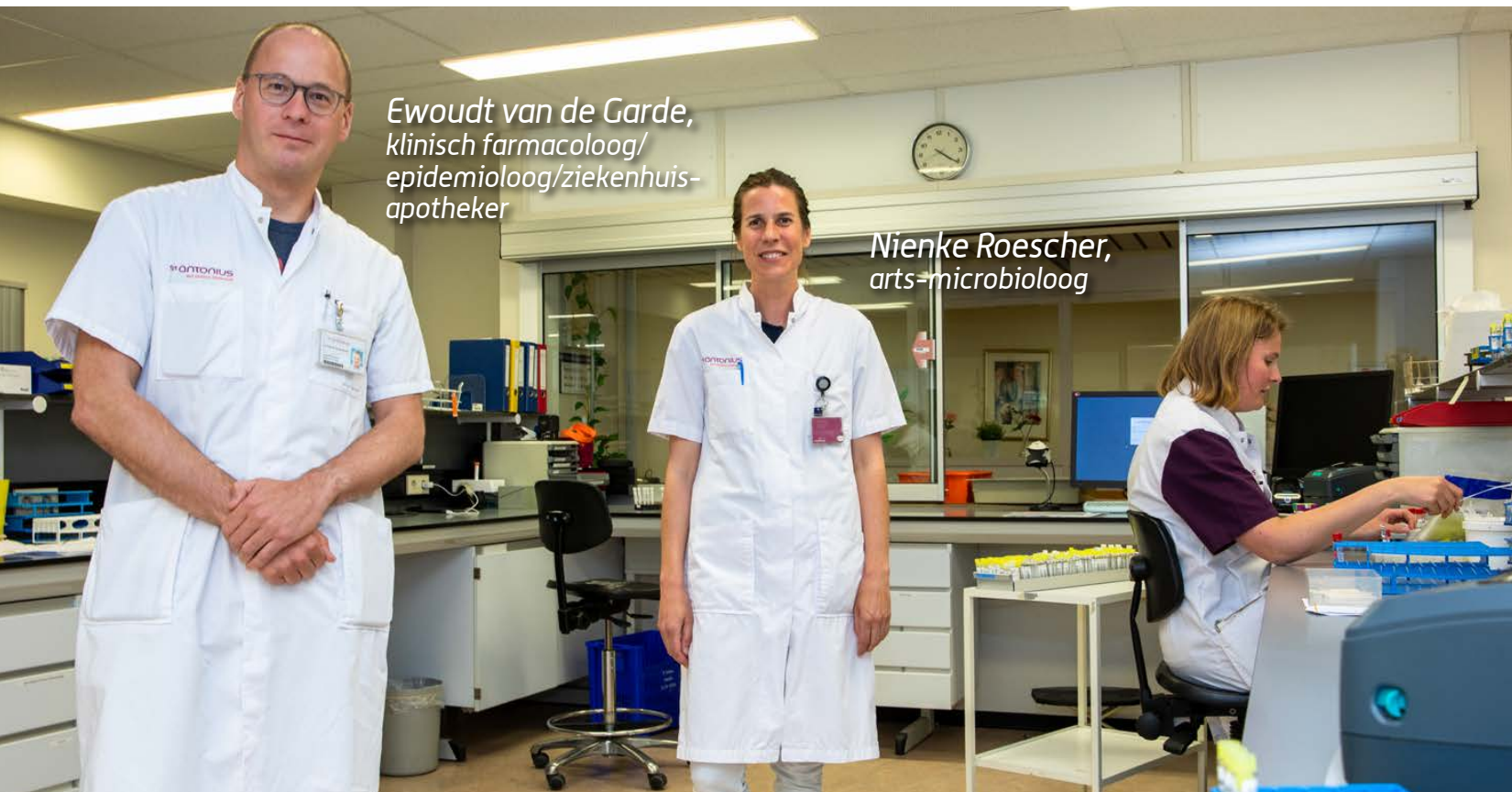
Antonius publicaties

Via onderstaande QR-code gaat u naar een overzicht van alle tijdschriftartikelen gepubliceerd door Antonianen in de periode maart t/m juni 2020.



[Bron: STAR].

De beste medicamenteuze behandeling van COVID-19? We weten het nog niet!



Ewoudt van de Garde,
klinisch farmacoloog/
epidemioloog/ziekenhuis-
apotheker

Nienke Roescher,
arts-microbioloog

Eind februari was de eerste bevestigde COVID-19 patiënt in Nederland een feit en daarna ging het snel. De behoefte om COVID-19 te begrijpen en te kunnen behandelen was groot. Er was haast geboden met het maken van behandelprotocollen waarin duidelijke farmacotherapeutische handvatten werden gegeven. In korte tijd werden we overvallen door grote aantallen patiënten waarbij er weinig tijd was om hier rustig over na te denken. Door gebrek aan (wetenschappelijke) gegevens over de pathofysiologie en behandelopties bleek het maken van beleid een heel andere dynamiek te kennen dan we gewend zijn in de zorg. In zo'n kennisvacuüm bleek er in de media veel ruimte om paradepaardjes te berijden. Want; bewijs jij maar dat het niet werkt! Dit in tegenstelling tot wat we normaal aanhouden; bewijs maar dat het wel werkt. Sterker nog; laat eerst maar eens zien dat jouw therapie niet schadelijk is! *Primum non nocere*.

In de eerste week van maart werd landelijk door zowel de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) als de Nederlandse Vereniging van Intensive Care (NVIC) hard gewerkt aan een behandeloptiesdocument met de argumenten voor en tegen de inzet van antimicrobiële en anti-inflammatoire middelen. Dit document wordt continu aangepast aan de hand van vers gepubliceerde wetenschappelijke literatuur, zodat niet

iedere zorginstelling dit zelf hoeft te doen.

Behandelopties

Zo is het gekomen dat, nadat initieel behandelingen met remdesivir, lopinavir/ritonavir en (hydroxy)chloroquine ter overweging werden vermeld, er op dit moment in het SWAB document geen enkel middel als standaard behandeloptie wordt genoemd. Het geven van geneesmiddelen in studieverband

wordt wel aangemoedigd. Alleen zo kunnen we erachter komen welk middel wél geschikt is om COVID-19 te behandelen. Deze evolutie laat zien dat de sterke wens om 'iets te doen met middelen die mogelijk een effect hebben' langzamerhand wordt ingehaald door de realiteit waarin we beseffen dat we het nog niet weten. En dat niets doen - hoe frustrerend ook - soms beter (c.q. minder schadelijk) is dan wel wat doen.

“niets doen - hoe frustrerend ook - is soms beter (c.q. minder schadelijk) dan wel wat doen”

Ook in ons ziekenhuis was –en is- er een sterke wens om iets te doen én om dit zo veel mogelijk evidence-based en in overeenstemming met het SWAB document te doen. Medio maart werd de Commissie Antimicro-

biële Middelen en Antimicrobial Stewardship (CAMAS) daartoe uitgebreid met vertegenwoordiging vanuit de Longgeneeskunde en Intensive Care. De taak was vooral om het beleid up-to-date te houden (dit kon van dag tot dag veranderen). Daarnaast kreeg de commissie een regierol ten aanzien van therapeutisch onderzoek met geneesmiddelen. Het ziekenhuis werd namelijk van allerlei kanten benaderd om COVID-19 patiënten te gaan includeren in experimentele studies.

Waar zijn we nu?

De CAMAS heeft zeven interventiestudies geëvalueerd en voor drie daarvan een positief oordeel gegeven. In het oordeelproces werden onderzoeksvoorstellen gewogen op onderbouwing van het werkingsmechanisme, verwachte impact voor patiënten, haalbaarheid van voltooiing en of de in- en exclusiecriteria niet overlappend zijn met lopende studies. Een patiënt kan maar aan één therapeutische interventie studie tegelijk deelnemen en als ziekenhuis wil je een succesvolle bijdrage leveren aan het voltooien van een studie.

De eerste studie waar we aan mee wilden doen was het geven van (hydroxy)chloroquine versus een placebo. Dit middel heeft een krachtige anti-virale werking in vitro en de hoop was dat dit ook in vivo zou werken. Deze medicatie was zelfs al in veel behandelprotocollen –waaronder het onze- geplaatst op basis van preliminaire resultaten. De laatste weken werd het steeds duidelijker dat het geen wondermiddel was. Er verscheen een publicatie in de Lancet waarin data van meer dan 96.000 patiënten zou aantonen dat (hydroxy)chloroquine geen gunstig effect heeft en zelfs schadelijk zou zijn¹. Enkele dagen na publicatie werd het artikel echter teruggetrokken. De data bleek te snel en niet transparant genoeg verzameld. Weer terug bij af dus? Als commissie besloten we niet meer aan een (hydroxy)chloroquine studie mee te doen. De verwach-

ting dat dit iets oplevert voor de patiënt schatten we in als heel klein en er zijn nog genoeg andere middelen om te onderzoeken.

Van de twee overgebleven studies is er in ons ziekenhuis inmiddels één gestart; een placebo-gecontroleerde studie naar het anti-inflammatoire middel tocilizumab. Dit antilichaam blokkeert de Interleukine 6 receptor. Activatie van deze receptor speelt mogelijk een rol in de schadelijke hyperinflammatoire reactie van het lichaam die bij ernstig zieke patiënten gezien wordt. Door deze activatie te blokkeren met tocilizumab hoop je de hyperinflammatie tegen te gaan.

De tweede studie, waarin plasma van COVID-19 patiënten die beter zijn geworden ('convalescent plasma') wordt gegeven aan zieke patiënten, is in voorbereiding en gaat zeer binnenkort starten. De gedachte is dat afweerstoffen van een gezonde patiënt een zieke patiënt zouden kunnen ondersteunen om het virus sneller en beter te klaren.



Referentie:

¹ Mehra M, Desai S, Ruschitzka F, Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;6736(20):31324. [Retraction published June 5, 2020, *Lancet*]

Leden CAMASplus:

- Nienke Roescher (voorzitter)
- Ewoudt van de Garde (secretaris)
- Paul Voorn
- Arend-Jan Meinders
- Liesbeth bij de Vaate
- Sjoerd de Hoogd
- Jojanneke Heidema
- Marian Quanjel
- Hazra Moeniralam

Het is nog te vroeg om te zeggen wat er uit deze twee studies gaat komen, maar we zijn natuurlijk zeer benieuwd. De (landelijke) ontwikkeling van het aantal ziekenhuisopnames vanwege COVID-19 zal uiteindelijk de haalbaarheid van deze - en toekomstige - studies bepalen. De hoop is uiteraard dat we een geneesmiddel kunnen vinden waardoor COVID-19 een goed behandelbare ziekte wordt!

Thuismonitoring COVID-19 patiënten met behulp van app



Agnes Grutters (coassistent), Renske Vorselaars (longarts) en Kalle Majoor (coassistent)

Van idee tot start in tweeëneenhalve week

Sinds de uitbraak van COVID-19 staat de gezondheidszorg onder druk. Een dreigend beddentekort, het afschalen van de reguliere zorg en schaarste aan beschermingsmiddelen bij de huisartsen zijn enkele van de negatieve gevolgen die de crisis met zich meebrengt. Agnes Grutters en Kalle Majoor (beiden vijfdejaars coassistenten) wilden deze problemen aanpakken en bedachten een manier om COVID-19 patiënten thuis te kunnen vervolgen met behulp van regelmatige controle van de zuurstofsaturatie, temperatuur en klachten. In samenwerking met longartsen Renske Vorselaars, Hans Hardeman en Eline Mattern en de voorzitter van de werkgroep E-health bij COVID-19, Christiaan van Swol, werkten zij hard om het te realiseren. Er werd gepitcht bij de werkgroep E-health, nagedacht over een geschikte patiëntenpopulatie, protocollen geschreven voor zaalartsen, de COVID-19 Thuis app werd ingericht in samenwerking met Luscii, een callcenter werd ingericht en een team van coassistenten om patiënten te vervolgen gevormd. Tweeëneenhalve week later startte de thuismonitoring en was de meerwaarde direct zichtbaar.

Belang van thuismonitoring

Thuismonitoring maakt het mogelijk dat COVID-19 patiënten mét of zonder zuurstof eerder ontslagen kunnen worden om thuis in hun vertrouwde omgeving verder te herstellen. Onder begeleiding van het thuismonitoring team is het mogelijk dat de zuurstof thuis kan worden afgebouwd. Dit verkort de opname duur en verlaagt de belasting voor zowel het ziekenhuis als de huisarts. De patiënt geeft dagelijks via de Luscii COVID-19 Thuis app aan hoeveel klachten er zijn en meet de zuurstof saturatie en temperatuur. Daarnaast zijn er regelmatige telefonische controles. Hierdoor worden trends zichtbaar en kan een eventuele verslechtering van de patiënt vroegtijdig worden gesignaleerd. Op deze manier kunnen acute heropnames zo veel mogelijk worden voorkomen en wordt de veiligheid gewaarborgd.

Verhoging van patiënttevredenheid

Na ontslag uit thuismonitoring vullen patiënten digitaal een evaluatievragenlijst in. Patiënten ervaren thuismonitoring als gebruiksvriendelijk. Groot voordeel van het gebruik van de app is dat de patiënt in

de vertrouwde omgeving verder werkt aan het herstel. Dat hun gezondheid via de app gecontroleerd wordt, geeft bovendien een veilig gevoel.

Lessons learned

Een snelle implementatie met richtlijnen die aansluiten op de dagelijkse praktijk waren essentieel voor het slagen van het project. Door het project regelmatig te evalueren hebben we die aansluiting kunnen behouden. Zowel de vraag van het ziekenhuis als dat van de patiënt waren daarin leidend. Dit maakt dat we ook een 'COVID-19 Nazorg Traject' hebben gerealiseerd. Op dit moment wordt deze manier van monitoren alleen gebruikt voor COVID-19 patiënten. Het streven is echter dat thuismonitoring ook in de reguliere zorg geïmplementeerd gaat worden en beschikbaar komt voor andere ziektebeelden binnen de longgeneeskunde. Naar mening van de werkgroep E-health biedt thuismonitoring na opname ook voor andere specialismen interessante perspectieven. Wij staan open om onze ervaringen en protocollen met andere specialismen, ziekenhuizen en zorginstellingen te delen wanneer daar behoefte aan is.



Saara Vainio,
arts-microbioloog

Een dag uit het leven van een arts-microbioloog tijdens de COVID-19 crisis

Ik zit in de auto op weg naar mijn werk. De kinderen waren nog in hun pyjama's, geen haast-haast-haast om op tijd bij de school en opvang te zijn. De snelweg is ook leeg dus ik ben er zo. Dit zijn de positieve kanten van de Corona-tijd. Als mijn man, die opeens in een bijna fulltime huisvader is veranderd, het ook maar volhoudt.

Allereerst wat e-mails wegwerken. Ik doe ook 's avonds vanuit huis aardig wat, maar er zijn altijd mensen die nog langer doorgaan dan ik. Ik kan mijn e-mail niet goed meer bijhouden, ik moet daarop vertrouwen dat ik de echt belangrijke dingen ook via een andere weg hoor.

Om 8:30 uur hebben we een Corona-dagstart op de afdeling Medische Microbiologie en Immunologie (MMI). We hebben het over de hoeveelheid testen, hoe lang kunnen we nog door? In de ergste fase dachten we soms nog maar een week of twee door te kunnen met testen. Inmiddels is de situatie iets beter, er wordt weer wat geleverd door de fabrikanten en er zijn wat alternatieven beschikbaar gekomen.

Om 9:15 uur de dagstart van Infectiepreventie. Het hele team werkt aan Corona, alle andere werkzaamheden zijn stilgelegd. Hoe gaat het met de mondkapjes? Net als met de spullen voor de Corona-testen, hebben we een angstaanjagende periode van tekorten achter de rug. Ook dit probleem is nu enigszins onder controle, eerst door donaties (ongelooflijk hoeveel maskers we overal en nergens vandaag hebben gekregen!), later door alternatieve leveranciers en landelijke acties. Nu weten we ook dat onze voorraad wel echt heel groot was in vergelijking met veel andere ziekenhuizen, we waren goed voorbereid. Maar niemand zag dit aankomen.

Mensen werken ongelooflijk hard, op alle niveaus

Om 10:00 uur de OT-vergadering. Normaal gesproken heb ik een hekel aan vergaderen, maar dit is anders. Na wat haperingen in het

begin is de OT nu een plek geworden waarin alles en iedereen bij elkaar komt, waar belangrijke punten worden besproken, acties uitgezet en beslissingen genomen. De lijnen zijn kort en er wordt zo goed samengewerkt. Daar krijg ik energie van.

Na de OT verschillende werkgroepjes, e-mails beantwoorden, telefoontjes plegen. Het RIVM stuurt weer een bericht over nieuw beleid, even checken of dat gevolgen heeft voor ons. Om 16:00 uur de middag-OT. Punten van vanochtend komen terug, vaak is er al veel voortgang geboekt. Mensen werken ongelooflijk hard, op alle niveaus.

Na de middag-OT nog meer e-mails, communicatiestukken nakijken, dingen afmaken. Rond 18:00 uur ga ik naar huis, weer geen file. Nadat de kinderen zijn gaan slapen, het journaal kijken en dan weer verder werken op de iPad. Ab Oosterhuis zit vandaag bij Op1, dat wil ik ook graag zien. Corona houdt niet op als je naar huis gaat, het beheerst je leven waar je ook bent.

Verhoogde tromboseneiging bij patiënten met COVID-19 op de Intensive Care



Nog geen 4 maanden geleden, toen de voorjaarsvakantie nog maar net voorbij was, druppelden er steeds meer verhalen binnen over een coronavirus uit China. In het zuiden des lands werden na het carnaval de SEH's en IC's overstroomd door een golf van COVID-19 patiënten met een ernstige longontsteking en grote beddenkortingen werden gevreesd. Het was duidelijk dat wij ons als ziekenhuis ook moesten voorbereiden op ongebruikelijke omstandigheden. En dat is gebeurd. Met een ongekende snelheid en samenwerking binnen ons ziekenhuis zijn geplande operaties tot stilstand gekomen, werd een speciale triage afdeling geopend op de SEH, zijn er COVID-19 cohort verpleegafdelingen gestart en is de IC opgeschaald om extra patiënten met COVID-19 op te vangen en te kunnen beademen. Vooral dankzij de flexibiliteit en multi-inzetbaarheid van al ons zorgpersoneel hadden we steeds voldoende handen aan het bed.

Het patroon van de zorg voor beademde COVID-19 patiënten is inmiddels tot ver

buiten de IC bekend; iedere 3 uur hoofd draaien en crawlen (zoals een zwemmer zijn armen beweegt bij borstcrawl) en iedere 12 uur draaien, eerst naar de buik en daarna weer terug op de rug.

Afwijkend stollingsonderzoek

Behalve de ernstige longontsteking met veel beademingsproblemen bleek al snel dat het routine stolling onderzoek op de IC steeds fors afwijkend was met; een hoog plasma fibrinogeen (marker van hypercoagulabiliteit), verhoogde D-dimeren (marker van afbraak van stolling) en initieel hoge bloedplaatjes aantallen. Aanvullend point of care visco-elastisch stolling onderzoek met TEG (trombo-elastografie) toonde eveneens aanwijzingen voor hypercoagulatie. Bovendien waren er klinische aanwijzingen voor verhoogde tromboseneiging, waarbij dit het meest opvallend was in de groep ernstig zieke, beademde COVID-19 patiënten.

Profylaxe

Op basis van deze bevindingen heeft onze

Eline Vlot, intensivist en Maaïke Sohne, hematoloog.

Op de achtergrond een collage van pasfoto's die gedragen worden op de isolatiekleding binnen de COVID-units om voor patiënten herkenbaar te zijn.

ziekenhuis commissie voor antistolling direct een nieuw trombose-profylaxe protocol voor COVID-19 patiënten geschreven met een hoge dosis trombose profylaxe voor patiënten op de IC en een normale profylactische dosis op de verpleegafdelingen. In de eerste Nederlandse publicaties werd gemeld dat 30-50% van de COVID-19 patiënten op IC trombose ontwikkelt¹. Om het effect van de verhoogde trombose profylaxe te monitoren meten we anti-Xa spiegels op de IC om te vervolgen of deze binnen de internationaal geadviseerde referentiewaarden blijven. Inmiddels komt er steeds meer literatuur beschikbaar met betrekking tot het risico op trombose en COVID-19. Ernstige COVID-19 is geassocieerd met een spectrum aan stollingsstoornissen die correleren met de ernst en beademingsbehoefte van de ziekte, echter zonder duidelijke aanwijzingen voor diffuus intravasale stolling. Er lijkt sprake van een long-specifieke vasculopathie waarvan de biologische mechanismen nog niet zijn opgehelderd.

Toekomstig onderzoek

De COVID-19 patiënten die trombose ontwikkelen hebben een slechtere prognose, dus toekomstig onderzoek zal erop gericht zijn om inzicht te krijgen in het ontstaan van deze trombose, wat de individuele risico factoren zijn die leiden tot trombose en welke dosis antistolling het beste resultaat geeft.

Referentie:

¹ Klok F, Kruij M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-150.



Vijf vragen aan: Nina Zipfel

Beyond value-based Health Care. How to use outcomes to improve quality of care in heart care?

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Mijn promotieonderzoek had als doel het vergroten van kennis over hoe uitkomstmeting kan bijdragen aan het verbeteren van de kwaliteit van de zorg, toegepast op patiënten met aortakleplijden. Het St. Antonius Ziekenhuis en IQ healthcare (Radboudumc) sloegen de handen ineen om het concept value-based health care (VBHC) door te ontwikkelen. Het onderzoek in het kader van dit proefschrift heeft a) bestaande methoden voor kwaliteitsverbetering geïdentificeerd; b) een integrale aanpak ontwikkeld om verbeteracties te vinden; c) een verbeterinterventie gekozen (preoperatieve eiwit verrijkte voeding voor oudere patiënten met hartkleproblemen) en d) presenteert een systematische manier voor het implementeren van verbetering in het kader van VBHC. De verbeterinterventie heeft geleid tot betere eiwitname bij oudere patiënten in de thuisomgeving, voorafgaand aan de hartklepoperatie. Om zorguitkomsten te verbeteren reikt dit proefschrift een integrale aanpak aan voor de selectie van verbeterinterventies, doordachte implementatie, en zorgvuldige monitoring van resultaten, waarbij -naast uitkomsten - ook procesindicatoren onmisbaar zijn.

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

We hebben onderzoek gedaan naar een verbetering gericht op ouderen die een hartklepoperatie moeten ondergaan. Op basis van eerder uitgevoerd onderzoek is bekend dat zieke, kwetsbare mensen meer eiwitten nodig hebben om in een goede, gezonde (voedings) conditie te blijven. Dat geldt des te meer wanneer ze moeten aansterken voorafgaand aan een operatie. Oudere patiënten liggen langer in het ziekenhuis, hebben eerder last van complicaties en komen vaker terug voor heropname. Uit diverse studies blijkt dat extra eiwit bij kan dragen een betere conditie. Terwijl de eiwitbehoefte bij het ouder worden toeneemt, neemt de eetlust bij veel ouderen juist af. Daarom hebben wij alledaagse producten aan oudere patiënten aangeboden, die verrijkt zijn met eiwitten. We deden dit twee weken voorafgaand aan de ziekenhuisopname. Daardoor hoefden de deelnemers niet extra veel te eten om eiwitten binnen te krijgen en wordt hun conditie versterkt voordat ze opgenomen worden in het ziekenhuis. Hopelijk gaat preoperatieve eiwitverrijkte voeding voor oudere patiënten preoperatief een vast onderdeel uitmaken van de preoperatieve voorbereiding.

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

De ontwikkelde Intervention Selection Toolbox. Tot nu toe ontbrak het vanuit het VBHC concept aan concrete handvatten om daadwerkelijk verbetering in de praktijk te identificeren en te implementeren. Mijn onderzoek draagt oplossingen aan die het concept VBHC dieper uitwerken en verrijken.

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

Een grootschalig onderzoek naar het effect van de eiwitverrijkte voeding op uitkomsten met focus op preoperatieve eiwitverrijkte voeding, maar ook postoperatief omdat ik denk dat oudere patiënten er echt baat bij zouden hebben om door de voeding aan te sterken en daardoor sneller te herstellen.

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

Ik werk al bijna een jaar in het Amsterdam UMC als postdoc onderzoeker. Hier wil ik me nu na de afronding van het proefschrift volledig op focussen. En op moment dat het weer kan: een lange vakantie!

Subsidie voor onderzoek door verpleegkundigen en paramedici

Het St. Antonius Onderzoeksfonds stelt dit jaar samen met de Raad van Bestuur extra subsidie beschikbaar om wetenschappelijk onderzoek door verpleegkundigen en paramedici te stimuleren. Een mooie kans om jouw onderzoek te laten subsidiëren!

Om hiervoor in aanmerking te komen kun je voor 1 oktober 2020 een aanvraag indienen bij het Onderzoeksfonds. Een speciaal voor dit type onderzoek aangestelde Wetenschappelijke Adviesraad, zal de aanvragen beoor-

delen en besluiten over het toekennen van de subsidie.

Interesse?

Houd de intranetpagina van het Onderzoeksfonds in de gaten voor meer informatie over de procedure en het aanvraagformulier.

ST ANTONIUS
Onderzoeksfonds

Onderwijs voor onderzoekers online te volgen

Vanwege de maatregelen rond COVID-19 kunnen er geen fysieke onderwijsbijeenkomsten plaatsvinden. Gelukkig zijn alle cursussen voor onderzoekers die via de Academie aangeboden worden nu online te volgen! De docenten van zowel de Academie als onze externe aanbieders beschikken over goede faciliteiten om ook online kwalitatief goed onderwijs te verzorgen. Met een computer of laptop met een webcam en microfoon kun je meedoen vanaf een locatie naar keuze.

Bekijk voor het cursusaanbod de cursusaanbod op pagina 2 van deze Loupe of lees meer over het volledige [cursusaanbod voor onderzoekers op intranet](#).

Centrale coördinatie van onderzoek naar (behandeling van) COVID-19



Een digitale vergadering van de Taskforce COVID Research.

Met de toenemende stroom COVID-19 patiënten kwam vanaf maart een grote hoeveelheid onderzoeksinitiatieven op gang: op diverse afdelingen werden studies opgezet en we werden door veel andere ziekenhuizen en externe partijen benaderd om aan onderzoek deel te nemen. Als antwoord op de vraag naar centrale coördinatie werd de Taskforce COVID Research (TCR) opgericht, met een brede vertegenwoordiging vanuit de bij COVID-19-studies betrokken afdelingen.

Coördinatie

Door het overzicht te bewaren van alle COVID-19 studies in het ziekenhuis en door studies met vertegenwoordigers van de betrokken afdelingen te bespreken, faciliteert de TCR samenwerking op inhoudelijk of organisatorisch vlak. Daarnaast is in sommige gevallen een efficiëntieslag mogelijk, bijvoorbeeld door bij de dataverzameling gebruik te maken van al beschikbare databases. De korte lijnen met de afdeling BI en de Biobank ILD helpen hierbij.

Prioritering van studies kan nodig zijn, bijvoorbeeld wanneer samenwerking niet mogelijk is bij overlappende onderzoeksinitiatieven. Ook moet soms een keuze gemaakt worden tussen therapeutische trials, waarvoor wordt verwezen naar de CAMAS.

Parallel aan de bespreking in de TCR wordt

fast track lokale toetsing ingezet, waardoor studies vaak al binnen een week konden starten. Onderzoekers kregen bijvoorbeeld ondersteuning bij het samenstellen van het onderzoeks dossier, extra toetsingsmomenten werden ingelast en contracten en toestemmingsbrieven werden versneld getekend.

De COVID-19 onderzoeken tot nu toe

Er zijn 40 onderzoeksvoorstellen behandeld in de TCR, waarvan 22 studies gestart zijn. Zeven onderzoeksvoorstellen werden geannuleerd door de onderzoekers of ontvingen een negatief advies vanuit de CAMAS. Twee therapeutische trials zijn gestart in het Antonius. Meer over deze trials is te lezen op pagina 4 en 5 van deze Loupe.

De meeste gestarte studies (14) zijn observatief. De onderzoekers verzamelen informatie over patiënten, hun behandeling en het ziekte-

verloop in databases, vaak samen met andere ziekenhuizen. Met deze data kunnen bijvoorbeeld factoren gezocht worden die voorspellen of een patiënt ernstig ziek wordt of overlijdt. Ook evalueren onderzoekers het effect van aangepast behandelbeleid en brengen ze het ziekteverloop in kaart bij mensen die naast COVID-19 een andere aandoening hebben.

Zes onderzoeksvoorstellen met gegevens of restmaterialen uit de Biobank ILD zijn gestart of kunnen binnenkort starten. Er wordt bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar voorspelers van het ziekteverloop, zoals biomarkers in het bloed of de aanwezigheid van bepaalde genen. Alle COVID-19 patiënten worden gevraagd om, door hun zorggegevens en een buisje bloed beschikbaar te stellen, deel te nemen aan de biobank.

Over de TCR

De TCR bestaat uit: Peter Noordzij, Jan Grutters, Lea Dijkman, Ewoudt van de Garde, Evelien Geertsema, Hazra Moeniralam, Claudia Roodenburg-Benschop, Henk Ruven en Renske Vorselaars. Een overzicht van alle COVID-19-gerelateerde onderzoeksvoorstellen is te vinden op intranetpagina van de TCR.

Veel wetenschappelijk onderzoek weer mogelijk na inclusiestop i.v.m. COVID-19

In maart werden maatregelen voor de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis aangekondigd, waaronder een inclusiestop voor onderzoek met studiehandelingen.

Met de opschaling van reguliere zorg en de toepassing van de juiste voorzorgsmaatregelen kan ook wetenschappelijk onderzoek opnieuw opgestart worden. Een belangrijk uitgangspunt hierbij blijft dat patiënten en ziekenhuismedewerkers geen verhoogd risico lopen en dat de uitvoering van wetenschappelijk onderzoek niet ten koste gaat van middelen die schaars zijn.

Lees alles over de actuele kaders en maatregelen die gelden voor wetenschappelijk onderzoek in de [Leidraad opschaling wetenschappelijk onderzoek](#), te vinden op intranet.

Bijna 8 miljoen euro voor onderzoek harttoorsluiting

Binnenkort zal in veertien ziekenhuizen onder leiding van het St. Antonius Ziekenhuis en cardioloog en onderzoeksleider Lucas Boersma een groot onderzoek starten naar de effectiviteit van harttoorsluiting.

Bij deze behandeling wordt het linkerharttoer afgesloten om het risico op stolsels en resulterende beroertes te verkleinen bij patiënten met hartritmestoornissen. Een subsidie vanuit de regeling Veelbelovende Zorg (Zorginstituut Nederland en ZonMW) van 7,7 miljoen euro is toegekend om dit onderzoek te kunnen uitvoeren. Eerder onderzoek liet in 2017 al zien dat harttoorsluiting de kans op een beroerte verlaagt bij patiënten met hartritmestoornissen. Het onderzoek dat nu volgt moet het definitieve bewijs gaan leveren dat de behandeling effectief is en in het basispakket thuishoort.

Lees meer over het onderzoek en de subsidie in [dit nieuwsbericht van Zorginstituut Nederland](#).





*Claudia Roodenburg,
sample coordinator Biobank-ILD*

De COVID-19-crisis door de bril van een research medewerker longziekten

Tijdens onze maandelijkse ILD borrel eind februari, ging het gesprek natuurlijk over COVID-19. Er was steeds meer bewijs dat COVID-19 ernstige longschade kon veroorzaken. Daarom zijn we gaan kijken of COVID patiënten (met interstitieel longbeeld) zouden passen in het studieprotocol van de Biobank ILD. Zondag 22 maart kreeg ik een Whatsapp berichtje dat we groen licht hadden om COVID patiënten te includeren in onze biobank. Yes! Ik was blij dat ik door patiënten te includeren in de Biobank mijn steentje bij kon dragen aan deze 'coronacrisis'

Samen de schouders eronder

Alle radertjes begonnen meteen te draaien en er moest veel geregeld worden. Ik heb met veel verschillende mensen contact gelegd om de inclusies mogelijk te maken; verpleegafdelingen, longartsen en medewerkers van Epic, ICT en KCL. Ik vond het super gaaf om te zien hoe iedereen in het ziekenhuis zich inzette en samenwerkte. De bureaucratie was verdwenen, alles ging super vlot en er hing een goede sfeer.

We wilden in eerste instantie de inclusies via de SEH laten verlopen, zodat patiënten niet extra geprikt en bezocht moesten worden. Na goed overleg bleek dat de SEH toch geen goede

locatie was; veel te chaotisch en onrustig voor de patiënt. We besloten de inclusies daarom zelf op de afdeling te doen. Dat was nog even spannend, omdat we eerst toestemming moesten krijgen om (de toen schaarse) persoonlijke beschermingsmiddelen te mogen gebruiken. Maar gelukkig, dat mocht!

Een goede sfeer

Na alle beelden van Italië te hebben gezien, met oververmoeide artsen/verpleegkundigen en patiënten die op de gang verpleegd werden, was ik heel benieuwd wat ik op onze eigen afdelingen zou aantreffen. Gelukkig zag het er bij ons heel anders uit! Op de afdelingen heerste rust en orde. Uiteraard zag ik de vermoeidheid, maar de sfeer was verrassend goed. Het personeel was niet onderbezet en het was heel leuk om te zien hoe iedereen elkaar hielp en zo efficiënt mogelijk te werk ging.

COVID patiënten

Patiënten wilden graag hun steentje bijdragen aan het onderzoek. Het eerste wat mij opviel, is dat patiënten jonger waren dan ik had verwacht. In de media werd gesproken over een ziekte die vooral oudere mensen treft, maar de meeste patiënten op de afdeling waren tussen de 60 en 70 jaar. Ik vond het

heftig dat mensen die ik een paar dagen eerder nog gesproken had, plots waren overleden of waren opgenomen op de IC. Ook sprak ik patiënten die net van de IC ontslagen waren. Met sommigen ging het relatief goed. Anderen konden niet meer zelfstandig uit bed komen: hun toekomstplannen kregen van de een op de andere dag een andere wending.

Werken in beschermende pakken

Het omkleden was een tijdrovend klusje. Goed om te zien hoe iedereen de hygiëne-maatregelen zo goed opvolgde. Wel waren de FFP2 maskers op de bon, waardoor verpleegkundigen een groter risico liepen. En wat was het heet in die pakken... Ik heb veel respect voor de schoonmakers en verpleegkundigen die in deze pakken moeten werken. Heel leuk dat het personeel zo in de watten werd gelegd met allerlei externe giften, dat hebben ze echt verdiend.

Ondanks de drukte en hectiek kijk ik met een goed gevoel terug op deze tijd. Ik ben ontzettend trots op iedereen die zich voor de volle 100% heeft ingezet. Ook zie ik wel dat deze periode zijn tol heeft geëist. Ik hoop dat iedereen nu weer even kan bijtanken en tot rust kan komen. Complimenten aan iedereen!

Convalescent plasma in de behandeling van COVID-19



*Elena van Leeuwen-Segarceanu,
internist-hematoloog*

Geschiedenis

In de zoektocht naar een effectieve behandeling tegen het nieuwe SARS-CoV-2 virus heeft men een oud behandelprincipe weer opgepakt: het toedienen van plasma van herstelde COVID-19 patiënten aan zieke patiënten. De gedachte is dat de neutraliserende antistoffen die aanwezig zijn in deze convalescente plasma (ConvP) een snellere remming van het virus zullen geven. Plasmabehandelingen werden in het verleden met succes gegeven voor verschillende infectieziekten, met name in de tijd dat er geen vaccins of antibiotica waren. Nobelprijswinnaar Emil von Behring heeft in 1893 voor het eerst beschreven dat kinderen met difterie herstelden na ConvP¹. Later werd ConvP toegepast tijdens verschillende pandemieën zoals de Spaanse griep van 1918, SARS-CoV-1, MERS en Influenza.

Helaas is de beschikbare data over de effectiviteit van ConvP bij deze ziekten niet eenduidig.

Referenties:

1. Dunmire GB. SOME OBSERVATIONS ON TREATING CASES OF DIPHTHERIA. Read in the Section on Diseases of Children, at the Forty-fourth Annual Meeting of the American Medical Association. JAMA. 1893;XXI(23):853-7.
2. Meta-Analysis: Convalescent Blood Products for Spanish Influenza Pneumonia: A Future H5N1 Treatment? Ann Intern Med. 2006;145(8):599-609.
3. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. Cochrane Database Syst Rev. 2020(5).
4. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. medRxiv. 2020:2020.05.12.20099879.
5. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020.
6. Broersen S. Bloedplasma tegen covid-19: populair, maar slecht onderzocht. Medisch Contact. 2020;20:27.

Dit heeft te maken met factoren zoals een gebrekkige studie-opzet, lage neutraliserende antistoftiters in donorplasma of te late toediening. Uit een meta-analyse bij patiënten met de Spaanse griep blijkt bijvoorbeeld dat patiënten die binnen 4 dagen na ontwikkelen van pneumonieklasten ConvP kregen een betere overleving hadden dan bij latere toediening².

ConvP bij COVID-19

Bij patiënten met COVID-19 wordt ConvP al toegepast vanaf het begin van de pandemie³. Het is een eenvoudig te verkrijgen middel, de plasma-afname kan snel opgezet worden door bloedbanken wereldwijd. Dit blijkt uit studies op clinicaltrials.gov die geïnitieerd zijn in bv. Macedonië, Brazilië, India en Bangladesh. Herstelde patiënten blijken massaal bereid plasma te geven en zieke patiënten lijken plasma makkelijk te accepteren doordat het een veilig middel is. Het probleem wat

daardoor is ontstaan in de VS is dat zieke patiënten niet meer bereid zijn mee te doen aan gerandomiseerde trials en het toedienen van ConvP eisen. In de VS alleen zijn tot nu toe meer dan 15.000 COVID-19 patiënten behandeld buiten studies, zonder dat er bewijs is dat ConvP ook werkt. Bij een beschrijving van de eerste 5000 patiënten uit dit cohort blijkt de mortaliteit door COVID-19 rond de 15% te liggen, maar een vergelijking met standaardbehandeling en behandeling met andere middelen ontbreekt⁴. In de enige tot nu toe gepubliceerde RCT was de mediane tijd tot toediening van ConvP 30 dagen vanaf het begin van de symptomen, wat erg lang is. Er was in deze Chinese studie bij 103 patiënten geen overlevingsvoordeel voor ConvP voor de hele groep, maar wel in de groep patiënten met minder ernstige COVID-19⁵.

ConvP in Nederland

Begin april 2020 is vanuit het Erasmus MC een multicenter RCT gestart bij opgenomen patiënten met COVID-19, de CONCOVID-trial⁶. De patiënten loten tussen standaardbehandeling en ConvP van donoren met een hoog antistoftiter. De behandeling wordt het liefste zo snel mogelijk na opname gegeven. Op het moment van schrijven is de trial on hold na inclusie van 86 van de beoogde 423 patiënten, details over de data en het vervolg van de studie zullen spoedig volgen. Sanquin stelt op dit moment ConvP beschikbaar op compassionate use basis als er aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Deze voorwaarden zullen waarschijnlijk ook aangepast worden zodra er meer gegevens beschikbaar komen over bij welk groep patiënten en op welk moment ConvP eventueel effectief is.

Een overzicht van al het onderzoek dat is goedgekeurd door de Raad van Bestuur in de periode maart 2020 - juni 2020 is te vinden via deze QR-code.



Onderzoek doen in COVID-19 tijd betekent voor mij...

"Liever een inleiding schrijven van mijn boekje dan breuken uitleggen aan mijn dochter"

"Videoconferenties in je joggingbroek terwijl je dreumes zijn ontbijt in het gordijn smeert"

"Van werken in een researchteam naar werken in een draaiteam op de Intensive Care"

"Omdat niemand weet wat de voorspellende factoren zijn voor een slechte afloop bij COVID-19, worden werkelijk alle variabelen verzameld. Er wordt de onderzoekers nog net niet gevraagd om ook de penislengte van de patiënt te registreren. Knowledge gap!"

"Alweer een nieuwe coronastudie?"

"Nu heb ik eindelijk tijd om die systematic review te schrijven"

"In plaats van drie uur per dag met het OV, 3 uur per dag wandelen in de natuur!"

"Hallo, hallo? Ik kan je niet horen? Volgens mij sta je nog op mute!"

*"Excuus, mijn webcam camera is kapot" - *ondertussen in m'n pyjama aan het vergaderen**

"Schrijftijd werd coronatijd werd thuisonderwijstijd"

"Voor diegenen die het kwijt zijn, het is vandaag dinsdag"

RESEARCH & DEVELOPMENT

ST ANTONIUS

ACADEMIE

ST ANTONIUS