

Jaargang 16 | Nummer 1 | Maart 2021

LOUPE

WETENSCHAP EN INNOVATIE IN
HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Evidence-based

Zorgethisch onderzoek naar
familieparticipatie op de IC

Nieuws

Snel uit de COVID pandemie –
innovatieve vaccins bieden uitweg

Innovatie

Pilot Surgical smart glasses



CURSUSSEN

Basiscursus statistiek

Locatie: Videoconferentie via Pexip
 Data: startbijeenkomst op 10 mei, gevolgd door e-learning
 Tijdstip: 16:00-17:00 uur

EBP-1

Locatie: Videoconferentie via Pexip
 Data: 26 maart
 Tijdstip: 9:00-15:30 uur

EBP-2

Locatie: Videoconferentie via Pexip
 Data: 2 dagdelen, start op 29 april of 17 mei
 Tijdstip: 9:00-16:30 uur

REDCap - de basis

Locatie: Videoconferentie via Pexip
 Data: 16 april
 Tijdstip: 09:30-12:30 uur

Wetenschappelijk schrijven in het Engels (klassikaal)

Locatie: Babel, Nieuwegracht 94, Utrecht
 Data: 7 dagdelen, start 23 april
 Tijdstip: 13:30-16:30 uur

Wetenschappelijk schrijven in het Engels (online)

E-learning op een plaats en tijd naar keuze (3 maanden toegang).

OVERIGE ACTIVITEITEN

Discipline overstijgend onderwijs

Locatie: Videoconferentie via Pexip
 Data: 20 april, 18 mei, 15 juni
 Tijdstip: 19:30-20:15 uur

COLOFON

Redactie

Henk Ruven
 Mibet Wilhelm
 Evelien Geertsema
 Nienke van der Werf
 Kirsten Daniels
 Lea Dijkman
 Kim van der Meulen
 Bas Peters
 Lian Trapman

Hoofdredactie
 Hoofdredactie
 Bureauredactie
 Bureauredactie
 Impact & publicaties uitgelicht
 Innovatie
 Evidence-based
 Uit de promovendiclub
 Evidence-based

Redactiebureau

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

Vormgeving

Tadorna Media Bussum, Pieter Schut, Jacques Seignette

Druk en verzending

Scholma Print & Media



Fotografie

Geeske Stoker

Agenda 2

Inhoud 2

Colofon 2

Van de redactie 3

Met een smile!

Opinie 4-5

Wat is de waarde van ons onderzoek voor de patiënt en de maatschappij?

Impact 6

Itraconazol als behandeling voor ernstige, spontane bloedneuzen bij patiënten met de ziekte van Rendu-Osler-Weber

Innovatie 7

Pilot Surgical smart glasses

Publicaties uitgelicht 8-9

Rosa Smoor,
 Christianne Veugen,
 Daan Reesink,
 Daniel van den Heuvel

Evidence-based 10

Een zorgethisch onderzoek naar familieparticipatie op de IC

Nieuw onderzoek 11

De COMPARE LAAO trial – Een multicenter RCT naar linker harttoersluiting

Uit de promovendiclub 12-14

Vijf vragen aan Naoual Bennaghmouch, Ludwike van Kalmthout, Lisa Verwijmeren

Nieuws 15

Nieuwe lokale procedure opstarten WMO-plichtig onderzoek



Foto omslag: Detlev van der Velde met de Surgical smart glasses.

Nieuws 16-18

Snel uit de COVID pandemie – innovatieve vaccins bieden uitweg

Nieuws 19

Vijf vragen aan prof. dr. Jur ten Berg

Infographic 20

Werking & veiligheid mRNA vaccins tegen SARS-CoV-2

Eerdere uitgaven van Loupe

Via deze QR-code ga je naar een overzicht van alle voorgaande uitgaven van Loupe.



<https://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/2021-1>

Aansprakelijkheid

Het St. Antonius Ziekenhuis noch de redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud van de opgenomen artikelen. 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 <https://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/2021-1>. Voor kopij en correspondentie over artikelen: Loupe-redactie@antoniusziekenhuis.nl



Uiterlijk een maand vóór de publicatie van Loupe een actueel Redactioneel schrijven, is soms best wel lastig. Vorig jaar had ik, vóór de eerste golf, een redactioneel geschreven met als titel 'Innovazione ed Accelerazione: un binomio vincente (innovatie en versnelling: een winnende combinatie)'. Niet wetend dat we binnen enkele weken in een maandenlange crisis en actie-stand zouden zitten, is deze slogan wel wat al te stevig van toepassing geweest op het afgelopen jaar. Daarom, en omdat het voorjaar er aankomt, de titel 'Met een smile!' Want als je door de artikelen in de Loupe van dit voorjaar bladert en leest, dan kan het niet anders dan dat het een smile op je gezicht tovert. We hebben als redactie geprobeerd een veelzijdig nummer samen te stellen, met frisse, serieuze en leuke artikelen geschreven door enthousiaste auteurs, wat de lezer hopelijk een smile zal bezorgen!

EEN GREEP UIT DE LOUPE VAN DIT VOORJAAR:

Als opinie het artikel van Evelien Geertsema en Michiel van de Riet, waarin de waarde van onderzoek in een project geïnitieerd door het Onderzoeksfonds en de Academie R&D expliciet wordt gemaakt. Niet alleen een duidelijk verhaal, maar beslist de moeite waard om de achtergrondinformatie te lezen.

Erika Dubbeldam geeft ons een inkijk in familieparticipatie op de Intensive Care. De micro-samenleving op de IC, waarin verpleegkundigen de kunst van het goed zorgen verstaan om de zorg af te stemmen binnen het relationeel web biedt een nieuw en dynamisch perspectief van de zorg die op de IC geleverd wordt.

Felicities aan Jur ten Berg, met zijn hooglerarschap aan de Universiteit van Maastricht met als opdracht Antitrombotische Therapie bij Cardiale Katheter Interventie, en felici-

taties aan maar liefst drie promovendi: Naoual Bennaghmouch, Ludwike van Kalmthout en Lisa Verwijmeren. Echt, de covers van hun proefschriften zijn ware kunstwerken en, ja, ik heb alleen de samenvattingen en dankwoorden gelezen.

Op de vraag of we iets over vaccins willen opnemen hebben we Marcel van den Broek, Bob Meek en Saara Vainio bereid gevonden om de basics en de actualiteit met ons te delen. Alledrie zijn uiteraard bereid om verdere vragen te beantwoorden.

Lees ook vooral het artikel over de COMPARE LAAO trial door Marina Huijboom. In deze studie bij patiënten voor wie het gebruik van orale anticoagulantia geen optie is, is afsluiting van het linker hartoor wel mogelijk. Mooi multicenter onderzoek, dat ondersteund wordt door een Veelbelovende Zorg subsidie.

En dan de bril! Mooie, veelbelovende technologie die via Detlev van der Velde al veel in het nieuws is geweest en waar wij geen genoeg van kunnen krijgen. Een van die vele innovaties die het vertrouwen rechtvaardigen dat er altijd doelmatiger en doeltreffender gewerkt kan worden, en waarbij de toepassingen vooral door de gebruiker van nieuwe innovaties ontwikkeld moet worden.

Namens de gehele redactie wensen we je veel leesplezier!

Antonius publicaties

Via deze QR-code gaat u naar een overzicht van alle tijdschriftartikelen gepubliceerd door Antonianen in de periode december 2020 t/m februari 2021.

[Bron: STAR].



WAT IS DE WAARDE VAN ONS ONDERZOEK VOOR DE PATIËNT EN DE MAATSCHAPPIJ?

Het St. Antonius Ziekenhuis maakt de resultaten van wetenschappelijk onderzoek zichtbaar in een jaarlijks rapport van onze wetenschappelijke output. De waarde van ons onderzoek buiten de wetenschap is echter minder inzichtelijk. Brengen we bewezen zorgverbeteringen in de praktijk? En levert dit gezondheidswinst of kostenbesparingen op? Ter gelegenheid van het tienjarig bestaan van het Onderzoeksfonds liet het ziekenhuis daarom de waarde van haar onderzoek in kaart brengen. Door interviews met onderzoekers en analyse van onderzoeksresultaten kwantificeerde onderzoeks- en adviesbureau SiRM voor een selectie van studies de gecreëerde waarde, in termen van gezondheidswinst en/of kostenbesparing.



Michiel van de Riet, directeur Onderzoeksfonds en Evelien Geertsema, adviseur wetenschap

SiRM bracht eerder de impact van ZonMW-gesubsidieerd doelmatigheidsonderzoek in kaart¹ en startte naar dit voorbeeld in samenwerking met het Onderzoeksfonds en de Academie R&D een evaluatie. Als startpunt leverden onderzoekers van 15 specialismen 56 onderzoeklijnen aan. Leaders van 'high-impact onderzoeklijnen', waarbij de resultaten tot gezondheidswinst en/of kostenbesparingen kunnen leiden, werden uitgeduid voor een interview.

SELECTIE EN ANALYSE HIGH-IMPACT ONDERZOEK

Tijdens 13 interviews selecteerden we kwantificeerbare, afgeronde onderzoeken in drie categorieën: kostenvoorkomend, waarbij bewezen niet-effectieve (diagnostische) interventies niet geïmplementeerd werden; kostenbesparend, waarbij een interventie significant goedkoper was met dezelfde of betere gezondheidsuitkomsten; en kosteneffectief, waarbij een interventie significante gezond-

heidswinst opleverde, met een kostenbesparing of een investering die opwoog tegen de gezondheidswinst.

Met behulp van de onderzoeksresultaten en achtergrondgegevens over zorgkosten kwantificeerde SiRM de gezondheidswinst in quality adjusted life years (QALY's) en kostenbesparing. De jaarlijkse kostenbesparing werd berekend door het verschil in implementatiegraad (voor versus na het onderzoek) te vermenig-

vuldigen met de afname van zorgkosten door de interventie (gecorrigeerd voor de kosten van de interventie).

RESULTATEN

Er werden 9 onderzoeken geselecteerd waarvan de waarde kwantificeerbaar was (zie figuur). In 5 van deze onderzoeken werd gezondheidswinst aangetoond en in 8 onderzoeken een kostenbesparing. Daarnaast waren er 5 andere onderzoeken met een verwachte, maar nog niet kwantificeerbare waarde.

Voor de 9 kwantificeerbare onderzoeken werd de volgende jaarlijkse kostenbesparing (in miljoenen euro) berekend:

	St. Antonius Ziekenhuis	Nederland
Kostenvoorkomend	€ 0,32	€ 7,6
Kostenbesparend	€ 0,63	€ 3,8
Kosteneffectief	€ 0,68	€ 0,6
Totaal	€ 1,63	€ 11,9

Door de implementatiegraad van deze onderzoeksresultaten in Nederland te verhogen naar 90% kan bovenop de beschreven 11,9 naar verwachting nog 13 miljoen extra bespaard worden.

CONCLUSIE EN VERVOLG

Onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis creëert substantiële waarde voor patiënten en de samenleving. Ook is er nog onbenut potentieel: implementatiegraden van onderzoeksresultaten kunnen worden verhoogd en ontbrekende informatie over gezondheidswinst of kostenbesparing van interventies kan onderzocht worden. De Academie R&D startte daarom een project om de door onderzoek gecreëerde waarde structureel inzichtelijk te maken en de implementatie van resultaten te stimuleren. Het Onderzoeksfonds zal de komende jaren ook meer aandacht besteden aan uitkomsten, waarde en implementatie van resultaten.

REFERENTIE:

1. Baeten S, de Haas J, Tjoa M, van der Erf S (SiRM). Benut Potentieel. Evaluatie Programma DoelmatigheidsOnderzoek 2006-2017; 2018.

Dit onderzoek werd uitgevoerd door Julia de Meij en Saskia van der Erf (Strategies in regulated markets; SiRM) in samenwerking met Michiel van de Riet, Evelien Geertsema en Peter Noordzij. De resultaten beschrijven een selectie op basis van door onderzoekers beschikbaar gestelde informatie en interviews en geven geen volledige weergave van alle onderzoeken van waarde. Meer informatie over deze evaluatie en een specificatie van de resultaten per onderzoek zijn te lezen via www.antoniusziekenhuis.nl/nieuws/waarde-van-onderzoek

Gekwantificeerde onderzoeken, met het aantal patiënten waarop de resultaten per jaar impact hebben en het type impact.



Kroon S, Snijder RJ, Hosman AE, Vorselaars VMM, Disch FJM, Post MC, Mager JJ. Oral itraconazole for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a proof of concept study. *Angiogenesis*. 2020 [Epub ahead of print].

ITRACONAZOL ALS BEHANDELING VOOR ERNSTIGE, SPONTANE BLOED-NEUZEN BIJ PATIËNTEN MET DE ZIEKTE VAN RENDU-OSLER-WEBER



Steven Kroon, arts-onderzoeker Longziekten

WAAROM DIT ONDERZOEK?

De ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW), een autosomaal dominante ziekte, wordt gekenmerkt door afwijkende bloedvaten, waaronder verwijde haarvaten (teleangiëctasieën). Deze teleangiëctasieën hebben vaak een zwakke vaatwand die makkelijk kan rupturen en bloedingen veroorzaken. Dit leidt bij vrijwel alle ROW patiënten tot recidiverende en spontane epistaxis (bloedneuzen). Door verhoogde spiegels van vascular endothelial growth factor (VEGF) in het bloed ontstaan in de loop van het leven steeds meer teleangiëctasieën en neemt ook de ernst van epistaxis toe. Bij sommige ROW patiënten is de epistaxis, ondanks lokale chirurgische en systemische behandeling, niet goed onder controle te krijgen. Uit recent onderzoek is gebleken dat itraconazol, een veelgebruikt, niet gepaten-

teerd anti-mycoticum, VEGF sterk remt. In klinische trials is itraconazol vanwege het VEGF remmende effect gebruikt als anti-kanker medicijn met goed resultaat.

WAT HEBBEN WE GEVONDEN?

We hebben in het St. Antonius Ziekenhuis 21 ROW patiënten met ernstige epistaxis en anemie ondanks lokale en systemische behandelingen, behandeld met dagelijks 200 mg itraconazol per os voor 16 weken. In deze studie zijn 8 vrouwen (38%) en 13 mannen (62%) geïncludeerd met een mediane leeftijd van 59 jaar. De mediane epistaxis severity score (ESS) daalde van 6.0 (IQR 5.1–7.2) naar 3.8 (IQR 3.1–5.2) ($p = 0.006$). Het aantal maandelijkse epistaxis episodes daalde van 56 naar 38 ($p = 0.004$) en de totale maandelijkse duur van epistaxis van 407 naar 278 minuten ($p =$

0.005). Het hemoglobine gehalte is gedurende de studie niet significant veranderd. De kwaliteit van leven liet een kleine, maar significante verbetering zien. Vier patiënten (19%) zijn voortijdig gestopt vanwege milde tot matig-ernstige bijwerkingen.

BOODSCHAP VOOR DE KLINISCHE PRAKTIJK

Onze studie heeft aangetoond dat itraconazol de duur en frequentie van de epistaxis bij ROW patiënten mogelijk kan verminderen. Itraconazol kan wellicht een goede behandeloptie zijn voor ROW patiënten met ernstige epistaxis. Het effect en veiligheid van itraconazol op epistaxis dient verder worden uitgezocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek. ■

PILOT SURGICAL SMART GLASSES: VOORAL TIJDENS CORONABEPERKINGEN VEEL TOEPASSINGEN

Sinds enkele weken hebben wij de Surgical smart glass als pilot in het St. Antonius Ziekenhuis. De aanleiding hiervoor was de inzet van deze bril voor technische ondersteuning op afstand tijdens chirurgische ingrepen, door Johnson & Johnson Medical. De coronabeperkingen maken het namelijk onwenselijk dat er veel mensen op de OK aanwezig zijn. Daarnaast is ondersteuning 24/7 bereikbaar en wordt de CO2 footprint verkleind omdat reizen geminimaliseerd wordt. Tijdens de pilot werden ook andere waardevolle toepassingen verkend, zoals gebruik voor onderwijs, coaching en intercollegiaal overleg.

WAT KAN DIE BRIL NOU EIGENLIJK?

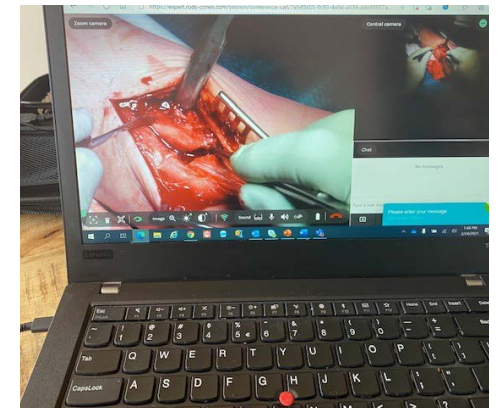
De smart glasses van Iristick heeft twee camera's en een beeldscherm en wordt ondersteund met software van Rods&Cones. Via een oortje en microfoon kan de brildrager communiceren met de ontvanger van de beelden. Ook kunnen beeldmateriaal en instructiefilmpjes voor de brildrager op de lens geprojecteerd worden. De ontvanger van de beelden (en dat kan overal ter wereld) bestuurt de zoomcamera en bepaalt via welke camera hij meekijkt.

Geweldig deze techniek. Geef een chirurg een speeltje en hij gaat ervandoor met zijn fantasie. Behalve coaching tijdens operaties zie ik eindeloze mogelijkheden om de bril in te zetten. De kwaliteit van de beelden is uitstekend. Communiceren over en weer, waar dan ook in de wereld gaat uitstekend. Een goed werkende wifverbinding (of een toekomstig stabiel 5G netwerk) is wel een vereiste.

TOEPASSINGEN IN HET ZIEKENHUIS

Coronabeperkingen hebben een grote impact op de opleiding en er is duidelijk minder mogelijk op de OK voor arts-assistenten en co-assistenten. Via de bril kunnen zij live een operatie meekijken en vragen stellen aan de operateur. Terwijl Jort Keizer in Utrecht opereerde aan een complexe bovenarmbreuk keken assistenten en co-assistenten mee in de overdrachtsruimtes in Utrecht en Nieuwegein. Voor dit soort scholingen willen we de bril vaker inzetten.

Ook de afdeling Longziekten heeft met de bril geëxperimenteerd. Het idee is daar en bij Heelkunde, om procedures op te nemen en



Detlef van der Velde, Traumachirurg

korte instructiefilms te maken. Zo kunnen we kennis beter delen en procedures visueel maken. Ook mede beoordelen en samen beslissen tijdens een operatie is geen probleem, waar ter wereld de expert ook zit op dat moment. Als patiënt heb je dus de beschikking over de beste zorg ter wereld! Want intercollegiaal overleg word zo wel heel laagdrempelig.

De gedachten gaan natuurlijk verder en iedereen die met de slimme bril heeft geëxperimenteerd ziet er mogelijkheden in. Zo kan bijvoorbeeld de dienstdoende assistent de bril opzetten als hij een patiënt beoordeelt,

terwijl de supervisor thuis meekijkt. Er kan meteen een klinische inschatting worden gemaakt, of de supervisor kan aanvullende informatie aan de assistent of patiënt vragen. De bril geeft ook voor het houden van congressen en cursussen veel kansen om expertise te gebruiken zonder het vliegtuig te moeten nemen.

Ik ben erg benieuwd naar de ontwikkelingen en ga zeker samen met Johnson & Johnson verder experimenteren. Zo kunnen we ook de nieuwe software en hardware ontwikkelingen van de bril testen en verdere contacten met het buitenland onderhouden. ■

Smoor RM, Kropman RHJ, Brouwers SEM, van Vugt JLA, Wille J, van Klei WA, Emmelot-Vonk MH, van Dongen EPA, Noordzij PG. Pre-operative low muscle mass is associated with mortality rate after elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):169-170.

Preoperatief lage spiermassa is geassocieerd met mortaliteit na electieve abdominale aorta aneurysma chirurgie

Een endovasculaire behandeling (EVAR) van een abdominale aorta aneurysma (AAA) geeft op de kortere termijn een overlevingsvoordeel ten opzichte van een open uitschakeling (via laparotomie). Echter, op de langere termijn is dit overlevingsvoordeel minder uitgesproken. De afweging van een EVAR, open uitschakeling of conservatief beleid is bij hoog-risico patiënten lastig en vereist een nauwkeurige risico-inschatting.



Rosa Smoor, arts-onderzoeker anesthesiologie

Het meten van spiermassa op CT-scans zou deze risico-inschatting kunnen verbeteren omdat een afgenomen spiermassa een onderdeel is van kwetsbaarheid (sarcopenie). Om dit te onderzoeken is bij 489 electieve AAA patiënten uit het St. Antonius (zowel open uitschakeling als EVAR) de spiermassa gemeten. Als primaire uitkomstmaat is gekeken naar mortaliteit. De overleving bleek significant slechter te zijn bij patiënten met een lage spiermassa resulterend in een 5-jaars-overleving van 58% versus 78%.

Ook na correctie voor andere risicofactoren bleef de verhoogde kans op mortaliteit bij lage spiermassa significant (gecorrigeerde HR 1.5, 95% CI 1.01-2.23). Op basis van deze studie hebben we geconcludeerd dat lage spiermassa geassocieerd is met lange-termijn sterfte en dat het meten van spiermassa op CT een betrouwbare en efficiënte werkwijze is. In de toekomst zou dit een geschikt hulpmiddel kunnen zijn om de risico-inschatting te verbeteren zodat chirurg en patiënt een goede afweging kunnen maken. Momenteel zijn wij, in samenwerking met het UMCG, bezig met het onderzoeken van de associatie tussen mortaliteit en lage spiermassa bij patiënten met een geruptureerd aneurysma. Hiermee denken wij chirurgen in de toekomst meer houvast te kunnen geven bij de besluitvorming voor behandeling van AAA's in acute en electieve situaties. ■

Veugen CCAF, Teunissen EM, den Otter LAS, Kos MP, Stokroos RJ, Copper MP. Prediction of obstructive sleep apnea: comparative performance of three screening instruments on the apnea-hypopnea index and the oxygen desaturation index. *Sleep Breath.* 2020 [Epub ahead of print]

Vergelijking van drie verschillende screeningsinstrumenten voor obstructief slaapapneu

De NoSAS score is een relatief nieuw screeningsinstrument voor obstructief slaapapneu (OSA). De score is gebaseerd op de nekomvang, de body-mass index (BMI), aanwezigheid van snurken, leeftijd en geslacht. In deze studie werd de voorspellende waarde van de NoSAS score vergeleken met de reeds langer gebruikte STOP-Bang vragenlijst en de ESS-score. Er werd gekeken naar de voorspellende waarde voor de ernst van obstructief slaapapneu, gecategoriseerd op basis van zowel de apneu-hypopneu index (AHI) als op basis van de zuurstof saturatie index (ODI). Dit is belangrijk omdat er steeds meer bewijs is dat de ODI een hogere reproduceerbaarheid heeft in de klinische setting. In de AHI wordt de morfologie en de duur van de apneu niet meegenomen, waardoor patiënten met verschillende mate van OSA eenzelfde AHI kunnen hebben.

De ESS-score bleek geen goede voorspeller voor de ernst van OSA te zijn. De NoSAS score en de STOP-Bang vragenlijst bleken allebei even geschikt voor het voorspellen van de ernst van OSA, zowel op basis van de AHI als op basis van de ODI. De STOP-Bang vragenlijst heeft een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit. Deze vragenlijst kan dus goed gebruikt worden om OSA uit te sluiten, maar het is mogelijk dat patiënten onnodig worden doorverwezen voor een uitgebreid slaaponderzoek. De NoSAS score heeft een hogere specificiteit dan de STOP-Bang vragenlijst, terwijl de sensitiviteit gemiddeld tot hoog blijft. Kortom, de NoSAS score kan gebruikt worden om zowel OSA uit te sluiten, als het percentage onnodige slaaponderzoeken te minimaliseren. ■



Christianne Veugen AIOS Keel-, Neus-, Oorheelkunde UMCG PhD candidate Keel-, Neus-, Oorheelkunde St. Antonius Ziekenhuis/UMCU

Reesink DJ, Gerritsen SL, Kelder H, van Melick HHE, Stijns PEF. Evaluation of uretero-enteric anastomotic strictures after the introduction of robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion - Results from a large tertiary referral center. *Reply. J Urol.* 2021 [Epub ahead of print]

Evaluatie van uretero-entero-anastomose stricturen na de introductie van de robot-geassisteerde radicale cystectomie met intracorporaal urine deviatie techniek

Uretero-entero-anastomose stricturen (UES) zijn een vervelende complicatie bij patiënten die een radicale cystectomie (RC) hebben ondergaan. UES is de grootste oorzaak van nierfalen en de noodzaak voor re-operaties na RC.

In dit retrospectieve onderzoek bekeken we het effect van de introductie van robot-geassisteerde RC (RARC) in onze kliniek op de incidentie van UES. We vergeleken open RC (ORC) (n=192) met RARC (n=87) patiënten. In het gehele cohort kwamen UES in 17% van de patiënten na RC voor, met een mediane tijd tot ontwikkeling van 3.1 maanden. De UES-incidentie na RARC was significant hoger (25%) in vergelijking met ORC (13%). De incidentie in het eerste jaar na introductie (47%) daalde naar 14%.

Baseline factoren zoals o.a. leeftijd, geslacht, BMI of Charlson Comorbidity Index-score waren in deze studie niet geassocieerd met de ontwikkeling van UES. UES patiënten hadden in vergelijking met non-UES patiënten vaker lekkage van urine rondom de anastomose <30 dagen na RC (11% vs. 4%) en vaker urineweginfecties <90 dagen na RC (30% vs. 12%). Daarentegen liet een Cox-regressie analyse zien dat alleen chirurgische benadering (ORC of RARC) geassocieerd was met een hogere incidentie van UES.

Ons onderzoek benadrukt het belang van de expertise van de uroloog en de aanwezigheid van een leercurve bij de introductie van RARC. Urologen moeten op de hoogte zijn van het risico op een initiële stijging van de UES incidentie bij patiënten na de introductie van de RARC in hun kliniek. Grotere onderzoeken zijn nodig om verdere chirurgische factoren en hun invloed op UES ontwikkeling te onderzoeken. ■



Daan Reesink, arts-onderzoeker urologie

van den Heuvel DAF, Post MC, Koot W, Kelder JC, van Es HW, Snijder RJ, Vos JA, Mager JJ. Comparison of contrast enhanced magnetic resonance angiography to computed tomography in detecting pulmonary arteriovenous malformations. *J Clin Med.* 2020;9(11):3662.

CT versus CE-MRA voor de opsporing van pulmonale arterioveneuze malformaties in patiënten met de ziekte van Rendu Osler Weber

Pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVMs) zijn vasculaire malformaties die vaak voorkomen bij patiënten met hereditaire hemorragische telangiëctasieën (HHT), ook wel bekend als de ziekte van Rendu Osler Weber. Bij dit type vasculaire malformatie is er een directe verbinding tussen de pulmonaal arterie en de vene, wat hypoxemie kan veroorzaken en een risico kan vormen voor paradoxale embolieën. Dit laatste kan leiden tot ernstige complicaties zoals herseninfarcten of hersenabscessen. Het is daarom belangrijk dat PAVM's worden opgespoord en behandeld voordat complicaties optreden.



Daniel van den Heuvel, radioloog

Computertomografie (CT) wordt beschouwd als de beeldvormingsmodaliteit om behandelbare PAVMs op te sporen en te vervolgen. Het nadeel van deze techniek is dat er ioniserende straling voor nodig is. Contrast magnetische resonantie angiografie (CE-MRA) heeft dit nadeel niet, maar er is weinig bekend over hoe goed CE-MRA is in het opsporen van PAVM's.

Het doel van deze prospectieve studie was dan ook om te onderzoeken of CE-MRA in staat is om alle behandelbare PAVMs op te sporen. Alle 53 geïncludeerde patiënten (45 behandelbare PAVMs) ondergingen zowel een CT als een CE-MRA. Sensitiviteit (95%), specificiteit (98%) en negatief voorspellende waarde (100%) waren zeer goed. De positief voorspellende waarde was met gemiddeld 71% aan de lage kant.

De resultaten van de studie laten zien dat CE-MRA goed in staat is om behandelbare PAVMs op te sporen, maar dat er een belangrijk percentage vals positieve bevindingen is. Naast ervaring van de beoordelaar speelt hierbij de beperkte spatiale resolutie op een 1.5 Tesla MRI-scanner een belangrijke rol. Toekomstig onderzoek (PIRANA II studie) richt zich dan ook op het reduceren van het aantal vals-positieven door optimalisatie van de beeldkwaliteit en het inventariseren van de extra informatie die uit (CE)MRA verkregen kan worden. ■

NADEREN VANAF DE ZIJLIJN

EEN ZORGETHISCH ONDERZOEK NAAR FAMILIEPARTICIPATIE OP DE IC



Erika Dubbeldam, IC-verpleegkundige, MA Zorgethiek en Beleid

AANLEIDING

Een IC-opname heeft niet alleen veel impact op de patiënt, maar ook op diens naasten. Ondanks dat er veel wetenschappelijk onderzoek gedaan is naar familieparticipatie op de IC, is een actieve betrokkenheid in de directe zorg op een volwassenen-IC nog geen gemeengoed. In dit zorgethische onderzoek wordt gekeken hoe familieparticipatie op de IC goede zorg voor naasten zou kunnen bevorderen.

METHODE

Er is literatuuronderzoek verricht naar de centraal staande begrippen van participatie, zorg(ethiek) en technologie en aangevuld met de zorgethische begrippen relationaliteit en lichamelijkheid¹. Vervolgens werd kwalitatief onderzocht hoe IC-verpleegkundigen familieparticipatie ervaren (fenomenologisch via interviews) en wat de visie van naasten (narratieve analyse van een boek²) daaraan kan toevoegen.

RESULTATEN

Uit de literatuurstudie blijkt dat zorgen op de IC een complex geheel is. De IC kan gezien worden als een micro-samenleving, waarbij houdingen en activiteiten afgestemd³ moeten worden op de behoeftes van verpleegkundige, patiënt en naasten, die zich in een relationeel web bevinden. Waarbij de kunst van goed zorgen is om de zorg af te stemmen op wat nodig is in deze unieke situatie en niet op wat de zorgprofessional belangrijk vindt.

Uit de interviews blijkt dat IC-verpleegkundigen in verschillende mate de behoeften van naasten en hun mogelijke bijdrage aan de zorg erkennen. Hierbij zorgt de inventiviteit van de IC-verpleegkundige in onverwachte en instabiele situaties op de IC voor verbondenheid. Hierdoor wordt de IC-wereld, waarin de patiënt het middelpunt blijft, vertrouwd voor naasten. Want een IC bezoeken geeft spanning. Het moeten afwachten en het on-

herkenbare beeld van hun dierbaren met alle apparatuur en materialen, gecombineerd met doelgerichte IC-verpleegkundigen, creëert onmacht en de behoefte om iets te doen.

CONCLUSIE

Door bovenstaande uitkomsten ontstaat een beeld dat naasten geen bezoekers zijn maar medemensen in de IC-zorg. Naasten verdienen erkenning om hun professionaliteit vanuit de private sfeer toe te mogen passen in de zorg op de IC. Door het creëren van 'sociale ruimtes' op de IC, kan de familiale relatie houvast geven in de onbekende en onzekere wereld van de IC. Dat vraagt van de IC-verpleegkundige een competentie in houding en zorgzaamheid naar de naasten toe. Familieparticipatie kan vorm krijgen in een proces van co-creatie, waarbij naasten de mogelijkheid krijgen om de participatie naar behoefte in te vullen.

Dit onderzoek laat zien dat IC-verpleegkundigen, net als de naasten die ze begeleiden, zich constant proberen aan te passen aan de wisselende situaties die zich voordoen op de IC. De inventiviteit van IC-verpleegkundigen om de barrières van familieparticipatie te beperken en oplossingen te implementeren binnen de eigen IC, tonen professioneel leiderschap dat gestimuleerd moet worden. Deze inventiviteit zal de tevredenheid van naasten op de IC verbeteren.

Voor meer informatie over dit onderzoek, mail: e.dubbeldam@antoniusziekenhuis.nl.

REFERENTIES:

1. Leget C, van Nistelrooij I, Visse M. Beyond demarcation: Care ethics as an interdisciplinary field of inquiry. *Nurs Ethics*. 2019;26(1):17-25.
2. Voors B. De zussen van mijn dochters. Breda: De Geus; 2007.
3. Van Heijst A. Iemand zien staan. *Zorgethiek over erkenning*. Kampen: Klement; 2008.

DE COMPARE LAAO TRIAL

EEN MULTICENTER RCT NAAR LINKER HARTOORSLUITING

Op het spreekuur van de cardioloog verschijnt Dhr. L. Auricula*, een 69-jarige man die onder behandeling is wegens atriumfibrilleren. Toen hij drie jaar geleden deze diagnose kreeg, werd er een DOAC (direct oraal anticoagulantium) voorgeschreven om de kans op een herseninfarct te verkleinen. helaas kreeg hij twee maanden geleden een hersenbloeding en bleek hij een vaatafwijking in de hersenen te hebben. Zijn neuroloog vindt het onverantwoord om door te gaan met de bloedverdunner. Daar zit hij nu dan, of eigenlijk staat hij, met de rug tegen de muur. Als hij stopt met de antistolling verlaagt hij weliswaar de kans om opnieuw een hersenbloeding te krijgen, maar verhoogt het risico op een herseninfarct. En vice versa.



Marina Huijboom, arts-onderzoeker

EERDER ONDERZOEK

Patiënten met atriumfibrilleren hebben bij een verhoogde CHA₂DS₂-VASc-score een verhoogd risico op het ontstaan van stolsels in het hart, die o.a. kunnen leiden tot een herseninfarct. Daarom worden ze behandeld met antistolling medicatie waarmee het risico met zo'n 70% wordt verminderd. Omdat >90% van deze stolsels in het linker hartoor ontstaan¹, is reeds jaren geleden het idee ontstaan om het linker hartoor af te sluiten van de circulatie, als alternatief voor het gebruik van antistolling. Op basis van een tweetal gerandomiseerde klinische studies² (totaal 1114 patiënten) waarbij aangetoond werd dat linker hartoorsluiting een gelijkwaardig alternatief is voor klassieke vitamine K-antagonisten (bijv. acenocoumarol), is linker hartoorsluiting in de Verenigde Staten en veel Europese landen inmiddels binnen het (verzekerde) zorgpakket

opgenomen voor patiënten die geen orale anticoagulantia (OAC) kunnen gebruiken, zoals patiënt Auricula*. In Nederland is dit (nog) niet het geval, omdat er in deze kwetsbare patiëntengroep nog weinig grootschalig en/of kwalitatief hoogstaand onderzoek is gedaan.

COMPARE LAAO

Om deze situatie te doorbreken heeft het St. Antonius Ziekenhuis een Veelbelovende Zorg-subsidie aangevraagd en toegekend gekregen om de superioriteit van linker hartoorsluiting t.o.v. de huidige behandeling van patiënten die geen OAC kunnen gebruiken (en nu dus niets, of slechts trombocyt-aggregatieremmers - lichtere bloedverdunders - gebruiken) aan te kunnen tonen. Met deze subsidie is de multicenter RCT COMPARE LAAO opgezet.

Inmiddels zijn de eerste patiënten in het St. Antonius al geïnccludeerd en we verwachten dat 14 andere deelnemende Nederlandse ziekenhuizen snel zullen volgen. In totaal zullen er ruim 600 patiënten worden geïnccludeerd, met een 2:1 randomisatie naar de interventie- of controlegroep. In de follow up van 5,5 jaar zullen we o.a. de volgende eindpunten in beide groepen rapporteren:

- De tijd tot het eerste CVA
- De tijd tot de eerste TIA, CVA of systemische embolie
- Het aantal complicaties binnen 30 dagen na de procedure

Als linker hartoorsluiting op deze eindpunten inderdaad superieur blijkt te zijn voor deze patiëntengroep, zal de behandeling in het vergoede zorgpakket worden opgenomen.

* fictieve naam

REFERENTIES

1. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-759.
2. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-2975.

Een overzicht van al het onderzoek dat is goedgekeurd door de Raad van Bestuur in de periode december 2020 - februari 2021 is te vinden via deze QR-code.





Vijf vragen aan: Naoual Bennaghmouch



The use of the non-vitamin-K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation with(out) concomitant coronary artery disease.

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Het St. Antonius Ziekenhuis is een voorloper in het optimaliseren van de behandeling met orale antistolling en plaatjesremmers bij patiënten met boezemfibrilleren en coronairlijden. De WOEST studie toonde aan dat je met minder bloedverdunders (vitamine K antagonist plus clopidogrel [zonder acetylsalicylzuur]) een veiligere en effectievere behandeling kan geven aan deze patiënten. Mijn onderzoek bouwt hier deels op verder. Met de introductie van directe orale anticoagulantia (DOACs) zijn er nieuwe bloedverdunders bijgekomen. Mijn onderzoek laat zien dat bij deze patiëntengroep het gebruik van DOACs net zo veilig (en mogelijk veiliger) is dan het gebruik van vitamine K-antagonisten. Daarnaast wordt ook bij DOACs de voorkeur gegeven aan de WOEST-strategie, namelijk met clopidogrel, zonder acetylsalicylzuur. Deze combinatie geeft een effectieve bescherming tegen trombose met een lager

risico op bloedingen, met name intracranieel bloedingen.

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

De resultaten van mijn onderzoek en andere lopende onderzoeken geven inzicht in de voordelen en risico's van het gebruik van orale antistolling in combinatie met plaatjesremmers bij patiënten met boezemfibrilleren en coronairlijden. Hiermee kunnen we steeds beter naar de individuele patiënt kijken en de optimale behandeling met antistolling selecteren gebaseerd op de patiëntkenmerken.

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

Ik kijk met tevredenheid terug op de WOEST 2 registratiestudie. Het is een grote multicenter observationele studie die ik onder begeleiding van prof. dr. ten Berg geheel zelf heb opgezet

en uitgerold. Dat was een grote uitdaging, maar ook ontzettend leerzaam. Het heeft mij geleerd dat wetenschap niet alleen een kwestie is van statistische kunstjes, maar ook veel organisatie en samenwerken vraagt. Ik heb kunnen ervaren hoeveel werk er achter een studie opzetten zit, wat de bottlenecks zijn, maar ook wat de haalbaarheid bepaalt van studies en welke limitaties je soms moet accepteren.

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

Ik zou heel graag mijn onderzoeken willen verplaatsen naar de eerste lijn. De huisarts is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt, laagdrempelig toegankelijk en heeft vaak een compleet dossier van de patiënt. Ik zou daarom graag specifiek data uit deze dossiers willen gebruiken om vragen te beantwoorden over de antistollingsbehandeling bij patiënten met boezemfibrilleren vanuit de eerste lijn. Krijgen alle patiënten met een indicatie voor antistolling bij boezemfibrilleren orale antistolling? Krijgen patiënten de juiste dosering volgens de richtlijnen? In welke mate beïnvloeden kleine (hinderlijke) bloedingen het gebruik van bloedverdunders en wat zijn de gevolgen hiervan?

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

Per 3 april ben ik huisarts. Eerst neem ik een semi-sabbatical, dus 2 dagen in de week werken als huisarts en verder mamma zijn en bijkomen. Daarna wil ik mij oriënteren op hoe verder. Wetenschap is toch iets wat mij blijft boeien en waar ik graag in verder wil. Spoedzorg heeft ook mijn interesse. Dus eerst goed nadenken over hoe ik dit samen kan combineren en een plan maken voor de toekomst! ■

Spicing Up Prostate Cancer Theranostics



Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Mijn proefschrift richt zich op de inzet van prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA), een eiwit dat door 90% van de prostaatkankercellen tot expressie wordt gebracht, bij zowel de diagnostiek als de behandeling van patiënten met prostaatkanker. Het belangrijkste artikel dat in mijn proefschrift aan bod komt, is de PEPPER-studie. Dit is een prospectief onderzoek, onder andere uitgevoerd in het St. Antonius Ziekenhuis. In deze studie onderzochten we de diagnostische waarde van gallium-68 [⁶⁸Ga] PSMA PET/CT ter detectie van lymfekliermetastasen bij 103 nieuw gediagnosticeerde gemiddeld tot hoog-risico prostaatkankerpatiënten. De PEPPER-studie wijst uit dat de specificiteit van de PSMA PET/CT met 91% hoog is, maar de sensitiviteit matig is (42%).

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

Bij 13 studiepatiënten binnen de PEPPER-studie werd het beleid op basis van de resultaten van de PSMA PET/CT gewijzigd. Bij 6 patiënten werd besloten om geen invasieve diagnostische lymfeklierdissectie uit te voeren, omdat door de PSMA PET/CT metastasen op afstand aan het licht kwamen. Dit onderstreept de diagnostische waarde van deze PET scan voor nieuwe prostaatkankerpatiënten. Daarom maakt deze scan nu deel uit van de standaard diag-



Vijf vragen aan: Ludwike van Kalmthout

nostische work-up bij nieuwe, gemiddeld tot hoog-risico prostaatkankerpatiënten.

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

Van alle artikelen die samen mijn proefschrift vormen, ben ik het meest trots op de PEPPER-studie. Het voelt echt als mijn eigen project, omdat ik vanaf het allereerste begin tot en met de voltooiing en publicatie van dit onderzoek betrokken ben geweest.

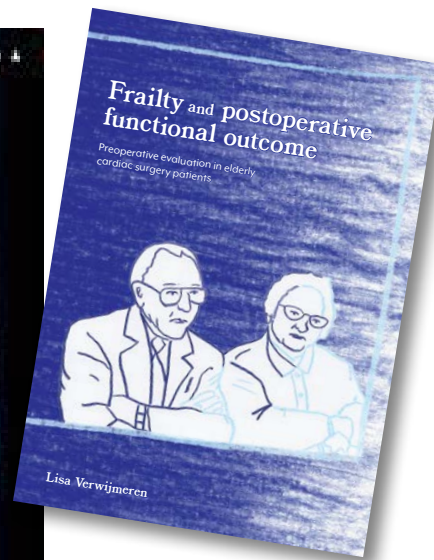
Als alles mogelijk was, welk (vervolg)onderzoek zou je dan absoluut nog eens willen doen?

Met de PEPPER-studie als basis, zou ik graag een gerandomiseerde prospectieve vervolg-

studie willen uitvoeren, waarin beleidsverandering door en de oncologische meerwaarde van ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT wordt onderzocht.

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

Op dit moment ben ik, samen met een collega, bezig met het schrijven van een systematische review, die de waarde van de PSMA PET/CT bij nieuwe prostaatkankerpatiënten samenvat. Dit artikel hoop ik spoedig te kunnen publiceren. Daarnaast ben ik op dit moment in de kliniek aan het werk als AIOS radiotherapie in het UMC Utrecht en het Diakonessenhuis. Hier haal ik erg veel voldoening uit! ■



Frailty and postoperative functional outcome – preoperative evaluation in elderly cardiac surgery patients

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Patiënten die een hartoperatie ondergaan worden ouder. Oudere patiënten hebben een verhoogd risico op complicaties of overlijden door comorbiditeit en kwetsbaarheid. Kwetsbaarheid is een verlies van functionele reserve van meerdere orgaansystemen waardoor het lichamelijke, mentale en sociale functioneren beperkt kan zijn. Het uit zich verschillend tussen patiënten en kan variëren van slechts enkele tot uitgebreide beperkingen. Dit proefschrift laat zien dat kwetsbaarheid veel voorkomt in de hartchirurgische populatie, vooral in het lichamelijke domein. Ernstige kwetsbaarheid komt echter zelden voor. De kans op een slechtere kwaliteit van leven of op beperkingen is groter bij patiënten met meer kwetsbaarheidskenmerken. Door kwetsbaarheid toe te voegen aan preoperatieve screening kunnen patiënten met een hoog risico op een slechtere functionele uitkomst beter herkend worden. Dit is belangrijk om met de patiënt te bespreken in het kader van informed

consent en om gericht interventies in te zetten om het risico te verkleinen.

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

Het onderzoek heeft ten grondslag gelegen aan het AGE-MDO. Dit is een wekelijks overleg waarbij kwetsbare patiënten die gepland staan voor een hoog risico operatie multidisciplinair worden besproken. Aan de hand van een kwetsbaarheidsscreening wordt er gekeken wat voor risico's er zijn rondom de operatie en of er interventies mogelijk zijn om deze te verkleinen. Zo krijgen sommige patiënten een ijzerinfuus voor hun anemie en andere voedingsadviezen of fysiotherapie.

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

Ik ben het meest trots op het cohort dat is ontstaan. Achter al die onderzochte datapunten staan bijna 600 patiënten, ieder met een uniek verhaal. De meeste daarvan heb ik gesproken

en een jaar mogen volgen. Dat was een eer om te doen en maakt me trots.

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

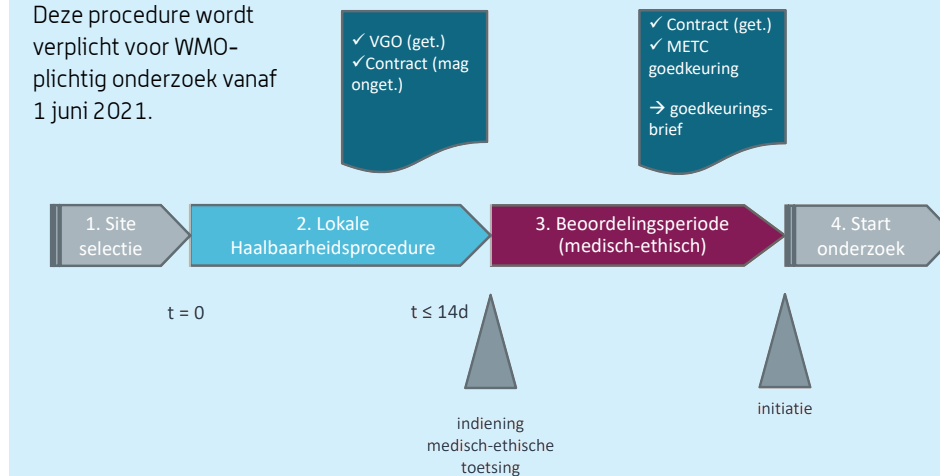
Ik ben heel benieuwd naar de invloed van een AGE-MDO op uitkomsten in de zorg. Het mooiste zou zijn om dit in een internationale multicentrische trial te onderzoeken. Het effect op complicaties en sterfte is natuurlijk belangrijk om mee te nemen. Maar nog belangrijker vind ik de patiëntgerelateerde uitkomsten zoals kwaliteit van leven en functioneren.

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

Momenteel werk ik als arts bij een arbodienst en geniet ik van een wetenschappelijke pauze. Ik begin mijn databases en analyses wel een klein beetje te missen. Mijn ideale baan heeft een combinatie van onderzoek en patiëntcontact. ■

NIEUWE LOKALE PROCEDURE OPSTARTEN WMO-PLICHTIG ONDERZOEK

Nieuwe procedure lokale haalbaarheid en daarbij belangrijke documenten. Deze procedure wordt verplicht voor WMO-plichtig onderzoek vanaf 1 juni 2021.



In voorbereiding op nieuwe Europese regelgeving voor geneesmiddelenonderzoek (ECTR, verwacht eind 2021) is de procedure voor het beoordelen van de lokale haalbaarheid in Nederlandse ziekenhuizen vernieuwd. Hierdoor zullen onderzoekers in een nieuw formulier én voorafgaand aan medisch-ethische toetsing afspraken maken met opdrachtgevers/sponsors en ondersteunende afdelingen. Ook verandert de manier waarop onderzoekers goedkeuring van de Raad van Bestuur krijgen voor de uitvoering van een studie (via lokale toetsing). Deze nieuwe lokale procedure wordt vanaf 1 juni 2021 verplicht voor alle WMO-plichtige studies (wetenschappelijk onderzoek waarbij proefpersonen handelingen worden opgelegd).

Het doel van de nieuwe procedure lokale haalbaarheid is het versnellen van het proces, zodat de eerste patiënt zo snel mogelijk na goedkeuring van de medisch-ethische toetsingscommissie (METC) geïncludeerd kan worden. De lokale haalbaarheid wordt daarom beoordeeld voorafgaand aan medisch-ethische toetsing. Belangrijke studie-informatie en afspraken over studiehandelingen worden door de sponsor en lokale onderzoeker vastgelegd in een Verklaring Geschiktheid Onderzoeksinstelling (VGO, zie kader voor meer informatie). De stappen van de procedure en de daarbij belangrijke documenten zijn weergegeven in de figuur.

PROCEDURE LOKALE HAALBAARHEID MET VGO
De Academie R&D heeft een procedure opgesteld voor de beoordeling van de lokale haal-

baarheid van WMO-plichtig onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis. De procedure beschrijft o.a. de nieuwe documenten en een stappenplan voor het verkrijgen van goedkeuring van de Raad van Bestuur voor een onderzoek. De procedure en bijbehorende documenten kunnen de komende maanden nog wijzigen. Download daarom voor gebruik altijd de nieuwste versies van de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (www.ccmo.nl) of het intranet.

De procedure lokale haalbaarheid voor het St. Antonius Ziekenhuis is te vinden op het intranet, via <https://intranet/research-development-rd/lokale-toetsing> en op onze website via www.antoniusziekenhuis.nl/research/onderzoek-indienen. ■

DE VERKLARING GESCHIKTHEID ONDERZOEKINSTELLING (VGO)

In deze verklaring worden de uitkomsten van het haalbaarheidsoverleg met de ondersteunende afdelingen vastgelegd. De VGO wordt vooraf (tijdens stap 1, zie figuur) ingevuld door de opdrachtgever, verder ingevuld door de lokale onderzoeker aan de hand van haalbaarheidsoverleg met de deelnemende afdelingen, lokaal getoetst en ten slotte ondertekend door de Raad van Bestuur (stap 2).

DE VGO BESTAAT UIT 2 ONDERDELEN:

- **Deel A:** Met de ondertekening van deze bladzijde verklaart de deelnemende onderzoeksinstelling dat het centrum geschikt en in staat is om het beoogde onderzoek uit te voeren. Het ondertekende deel A van de VGO is onderdeel van het indieningsdossier voor medisch-ethische toetsing.
- **Deel B:** Bevat algemene informatie over het onderzoek, zoals de gegevens van de opdrachtgever, de titel van het onderzoek en de gebruikte onderzoeksmedicatie. Dit deel bevat ook voor alle betrokken ondersteunende afdelingen een bijlage met daarin de voor het onderzoek noodzakelijke verichtingen. Op basis van de bijlagen kunnen de kosten van het onderzoek begroot worden.

Het formulier voor de VGO en een bijbehorend modelcontract zijn via de website van de CCMO (www.ccmo.nl) te downloaden.

SNEL UIT DE COVID PANDEMIE – INNOVATIEVE VACCINS BIEDEN UITWEG

Ondanks ingrijpende maatregelen van de overheid hebben we het coronavirus nog niet achter ons kunnen laten. Grote groepen immuniseren tegen SARS-CoV-2 met behulp van vaccinatie lijkt nu de belangrijkste pijler in de exit-strategie uit deze pandemie. Doordat vaccins snel nodig zijn, heeft dit de kans geboden aan nieuwe vaccin platformen om zich te bewijzen. Deze nieuwe platformen combineren een goede immunerespons met relatief eenvoudige en snelle productieprocessen.



Marcel van den Broek, [ziekenhuis]apotheker, Bob Meek, medisch immunoloog en Saara Vainio, arts-microbioloog

MEESTE VACCINS ZIJN GERICHT TEGEN HET SPIKE EIWIJ VAN SARS-COV-2

Het S-eiwit, ook wel het spike-eiwit genoemd, zit op het oppervlak van het coronavirus en is essentieel voor het virus om luchtwegcellen te kunnen infecteren. Een vaccin met het S-eiwit zet het lichaam aan om antistoffen te produ-

ceren, die op hun beurt het virus onschadelijk maken. T-cellen herkennen geïnfecteerde cellen en ruimen deze op. Gevormde geheugen-cellen herkennen bij een nieuwe infectie met SARS-CoV-2 het S-eiwit waardoor ze snel weer een nieuwe afweerreactie in gang zetten.

ONAFHANKELIJKE BEOORDELING VAN DE KWALITEIT

Aan de beoordeling van de registratiedossiers van vaccins ligt een zeer uitgebreid proces ten grondslag, uitgevoerd door onafhankelijke experts van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en ook het College ter Beoorde-

ling van Geneesmiddelen (CBG). Met name de resultaten van de fase 3 trials worden goed bestudeerd. In deze fase krijgen grote groepen deelnemers in verschillende leeftijdsgroepen het vaccin of een placebo toegediend. Er wordt gekeken naar het aantal mensen dat wordt geïnfecteerd gedurende de periode van de trial (effectiviteit), de ernst van de symptomen bij infectie en naar het aantal en type van de bijwerkingen.

VIER TYPEN VACCINS

Voor de ontwikkeling van vaccins tegen SARS-CoV-2 wordt gebruik gemaakt van vier verschillende vaccin platformen die hieronder worden toegelicht.

1. mRNA vaccins

Begin dit jaar werden de eerste vaccins goedgekeurd voor gebruik in Europa: de 'messenger RNA' (mRNA) vaccins van Pfizer/BioNTech en Moderna. Deze vaccins bevatten mRNA, een stukje genetische code voor het S-eiwit, te vergelijken met een recept uit een kookboek. Het mRNA is verpakt in vetbolletjes van nanoformaat. Wanneer dit mRNA in de ribosomen (eiwitfabrieken) van afweercellen komt, wordt het recept gebruikt om het S-eiwit te maken. Dit wordt weer herkend door het immuunsysteem en er ontstaat een specifieke immunereactie.

2. Adenovector vaccins

Recentelijk is ook het AstraZeneca/Oxford vaccin goedgekeurd, waarschijnlijk begin volgend kwartaal gevolgd door het Janssen vaccin en misschien zal ook 'Sputnik V' van het Russische Gamaleya National Research Centre volgen. Deze vaccins zijn gebaseerd op adenovirussen. Dit zijn aangepaste verkoudheidsvirussen die zichzelf niet kunnen vermeerderen. Ze zijn wel in staat zijn om na vaccinatie ter plekke veel mRNA aan te maken waaruit het S-eiwit wordt gemaakt. Daar gaat het immuunsysteem weer mee aan de slag net zoals bij de mRNA vaccins.

3. S-eiwit vaccins

Een derde type vaccin, waarvan verwacht wordt dat deze snel beoordeeld zal worden, is het S-eiwit nanodeeltjes vaccin van Novavax. Ook GlaxoSmithKline/Sanofi Pasteur komt met een vaccin gebaseerd op het S-eiwit. In deze vaccins wordt het S-eiwit zelf toegediend samen met een 'adjuvans', een zeepachtige stof die verantwoordelijk is voor de activatie van het immuunsysteem.

4. Geïnactiveerd virus

Het vierde type vaccin bestaat uit geïnactiveerd virus. Het vaccin van het Chinese Sinovac is hier een voorbeeld van. Dit type vaccin bestaat uit gezuiverd SARS-CoV-2 virus dat chemisch is geïnactiveerd. Met dit type vaccin worden ook antistoffen en T-cellen gevormd tegen andere eiwitten van het virus, naast het S-eiwit. De fase 3 studies zijn nog niet afgerond, maar dit vaccin wordt in enkele landen al toegediend onder een noodgoedkeuring van nationale instanties. Of dit vaccin ook in Europa gebruikt gaat worden is niet bekend.

HOE VAAK VACCINEREN?

Om de effectiviteit van het vaccin te vergroten en mogelijk ook een langere beschermingsduur te krijgen, wordt een tweede prik gegeven. De uitzondering hierop is het Janssen vaccin; dit wordt eenmalig toegediend.

EFFECTIVITEIT VAN DE VACCINS

Helaas beschermen de vaccins niet iedereen die gevaccineerd is. Pfizer/BioNTech heeft een gemiddelde bescherming van 95% (met vergelijkbare effectiviteit tussen verschillende leeftijdsgroepen)¹, Moderna biedt een bescherming van gemiddeld 94% en was minder effectief in personen van 65 jaar en ouder (86%) vergeleken met volwassenen tot 65 jaar (96%)². De effectiviteit van op adenovirussen gebaseerde vaccins ligt tussen de 57% en 95%^{3,4,*}, voor het Novavax S-eiwit vaccin ligt de effectiviteit tussen de 60% en

COVID-19 vaccin van Pfizer/BioNTech





89%***. De variatie in effectiviteit van de vaccins is vooral afhankelijk van in welk landen de fase 3 studie is uitgevoerd en de aanwezige varianten op dat moment (zie hieronder bij 'Opkomende varianten').

“Vaccins hebben meer gunstige effecten dan alleen het voorkómen van infecties”

Overigens hebben de vaccins meer gunstige effecten dan alleen het voorkómen van infecties. Studies laten zien dat gevaccineerden die alsnog besmet raken met SARS-CoV-2 een milder ziektebeloop hebben en dat er voor hen nauwelijks nog ziekenhuisopnames nodig zijn. Een groot nadeel is dat we nog niet weten hoe lang de bescherming na de verschillende vaccinaties aanhoudt. Door proefpersonen uit de klinische studies nog maandenlang na hun

vaccinatie te volgen, hopen we deze vraag uiteindelijk te kunnen beantwoorden.

OPKOMENDE VARIANTEN

Een virus als SARS-CoV-2 kan relatief snel muteren. Soms kan een mutatie voordeel opleveren voor het virus ('survival of the fittest'), wat blijkt uit een hogere transmissiewaarde (R) van de variant. Er zijn reeds meerdere varianten van SARS-CoV-2 in omloop, zoals de Britse, Zuid-Afrikaanse en de Braziliaanse variant. De effectiviteit van de huidige vaccins verschilt per variant.

Omdat we met vaccinatie het lichaam leren het oorspronkelijke S-eiwit te herkennen, kan het vaccin misschien minder goed werken op een variant van het S-eiwit. Resultaat is dat gevaccineerden mogelijk alsnog geïnfecteerd en verkouden kunnen worden, maar door de immuniteit verkregen door de vaccinatie, zal men in staat zijn de immuunrespons snel aan te passen en het virus alsnog te klaren. De tijd zal leren of ook de SARS-CoV-2 vaccins op termijn aangepast moeten worden aan de cir-

culerende varianten, zoals dat nu bijvoorbeeld ook gebeurt bij influenza vaccins.

*/** gegevens fase 3 studies van de Janssen en Novavax vaccins alleen nog gepubliceerd in persberichten.
** De resultaten van de eerste trials van het GlaxoSmith-Kline/Sanofi Pasteur vaccin vielen tegen, waardoor het vaccin aangepast moest worden. De belangrijke fase 3 trial resultaten van dit vaccin worden pas in Q2 dit jaar verwacht.

REFERENTIES:

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.
3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK [published correction appears in *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):98]. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111.
4. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia [published correction appears in *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):670]. *Lancet.* 2021;397(10275):671-681.

VIJF VRAGEN AAN PROF. DR. JUR TEN BERG



Jur ten Berg, cardioloog

Cardioloog Jur ten Berg is per 1 november 2020 officieel benoemd tot hoogleraar Antitrombotische Therapie bij Cardiale Katheter Interventie aan de Universiteit van Maastricht. Hij is werkzaam in het St. Antonius Hartcentrum en aan de Universiteit van Maastricht.

Welke leeropdracht heb jij als hoogleraar Antitrombotische Therapie bij Cardiale Katheter Interventie?

Ik houd me bezig met de antitrombotische therapie bij patiënten die een ingreep via een katheter ondergaan. Bij veel van deze ingrepen (dotter met een stent, hartklep via de lies), is antitrombotische medicatie noodzakelijk om een hart- of herseninfarct te voorkomen. De optimale antitrombotische therapie is echter vaak onbekend en zeker nog niet toegesneden op de individuele patiënt. Omdat leeftijd, sekse, genetische variatie, bijkomende

ziekten etc. invloed hebben op de respons op deze antitrombotische medicatie, moeten we deze respons meten en vervolgens de optimale therapie per patiënt bepalen. Deze tak van sport staat echter nog in de kinderschoenen. Er is nog veel werk te verrichten.

Als hoogleraar en cardioloog combineer je onderzoek, onderwijs en patiëntenzorg. Van welk onderdeel gaat je hart sneller kloppen?

Om een goed wetenschapper te zijn moet je precies weten wat er bij patiënten speelt en welke complicaties van ingrepen er kunnen

optreden. Dit kom je niet te weten door erover te lezen, je moet de ingrepen zelf doen en de patiënten terugzien op de polikliniek. Je moet dus 'met je poten in de klei staan'. Daarnaast vind ik werken met cardiologen-in-opleiding en jonge onderzoekers heel belangrijk. Niet zelden komen de beste onderzoeksvragen van hen. Ik word blij van een tevreden patiënt en van een baanbrekende publicatie.

Zou jij met ons je visie willen delen over wat er over 10 jaar veranderd zal zijn in de zorg voor hartpatiënten door dit onderzoek?

We hebben dan 'personalised medicine' oftewel antitrombotische therapie op maat. Ik hoop dat we tegen die tijd de eigenschappen van de patiënt in kunnen typen waarna de optimale antitrombotische therapie op het scherm verschijnt. Maar pas op, de rol van een goede dokter in de keuze van de juiste antitrombotica blijft leidend.

Wat zijn de speerpunten binnen je onderzoekslijnen voor de komende jaren en waar liggen de grootste uitdagingen?

De huidige antitrombotische medicatie is effectief maar niet altijd veilig (meer bloedingen) met name bij de oudere patiënt. Het eerste speerpunt is vergroten van de veiligheid. Tot nu toe kan deze antitrombotische therapie (bijvoorbeeld bij een acuut hartinfarct) alleen in het ziekenhuis worden ingezet. Een tweede speerpunt is onderzoeken hoe we deze therapie al bij de patiënt thuis kunnen inzetten. We testen nu al de effectiviteit van zo'n sterke bloedverdunner die de patiënt zelf injecteert onder de huid. In de cardiologie moet alles vroeg en snel: "Time is muscle".

Heb je nog adviezen voor jonge dokters en onderzoekers met de ambitie om hoogleraar te worden?

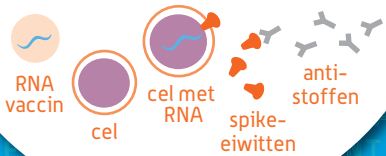
Liefde voor het vak, de rest gaat vanzelf. ■

Werking & veiligheid mRNA vaccins tegen SARS-CoV-2

Een groot deel van de bevolking wordt gevaccineerd met de nieuwe mRNA vaccins tegen SARS-CoV-2. Wat zijn de feiten en hoe veilig zijn deze vaccins?

Kenmerk mRNA-vaccins

In de RNA ribonucleic acid -vaccins tegen SARS-Cov-2 zit een vetbolletje met daarin een instructie (code) waarmee je cellen spike-eiwitten maken (de uitsteeksels op de buitenkant van het coronavirus). Het afweersysteem herkent deze als lichaamsvreemd en maakt antistoffen aan.



Effect op DNA zeer onwaarschijnlijk

Een veelbesproken zorg is dat het RNA uit dit vaccin in je DNA terecht zou kunnen komen. Experts noemen dit 'zeer onwaarschijnlijk'. We worden voortdurend blootgesteld aan virussen die RNA bevatten dat in onze cellen komt, zoals het rhino-verkoudheidsvirus. Om RNA in DNA om te kunnen zetten is een enzym (reverse transcriptase) nodig. De mens heeft dit niet en het zit ook niet in het vaccin. Ook missen we het enzym om een stukje DNA in ons eigen DNA te kunnen integreren (integrase).

Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn en pijn op de injectieplaats. Ook vermoeidheid en koorts zijn gemeld. De bijwerkingen volgen meestal binnen 24 tot 48 uur na vaccinatie en komen vaker bij jongeren voor. Vervelend, maar in principe onschuldig. De bijwerkingen zijn juist een teken dat je afweermechanisme actief wordt. **Heb je een bijwerking? Meld dit dan aan het LAREB! www.lareb.nl**



Vaccineren bij jongeren of na Covid-19-infectie zinvol

Bij jongeren heeft het virus meestal een milder beloop. Met oog op groepsimmuniteit is het toch belangrijk dat zij zich laten vaccineren.

Ook als je COVID-19 hebt gehad is het nog steeds zinvol om je te laten vaccineren om je immuniteit tegen het virus te versterken.



Allergische reactie

De vaccins bevatten polyethyleenglycol (PEG) om de vetbolletjes stabiel te houden. PEG wordt gebruikt in geneesmiddelen, cosmetica en verzorgingsproducten, zoals shampoo. PEG kan soms allergische reacties veroorzaken. Uit voorzorg is het advies om na de vaccinatie 15-30 minuten te wachten ter observatie, omdat dergelijke reacties vrijwel altijd binnen dit tijdsbestek optreden. Lichte allergische reacties kwamen in onze eigen vaccinatieronde bij <1% van de gevaccineerden voor. Het risico op een ernstige allergische reactie nog veel kleiner (1 op 100.000). Deze reacties zijn goed behandelbaar.



Auteur: Marcel van den Broek, ziekenhuisapotheker