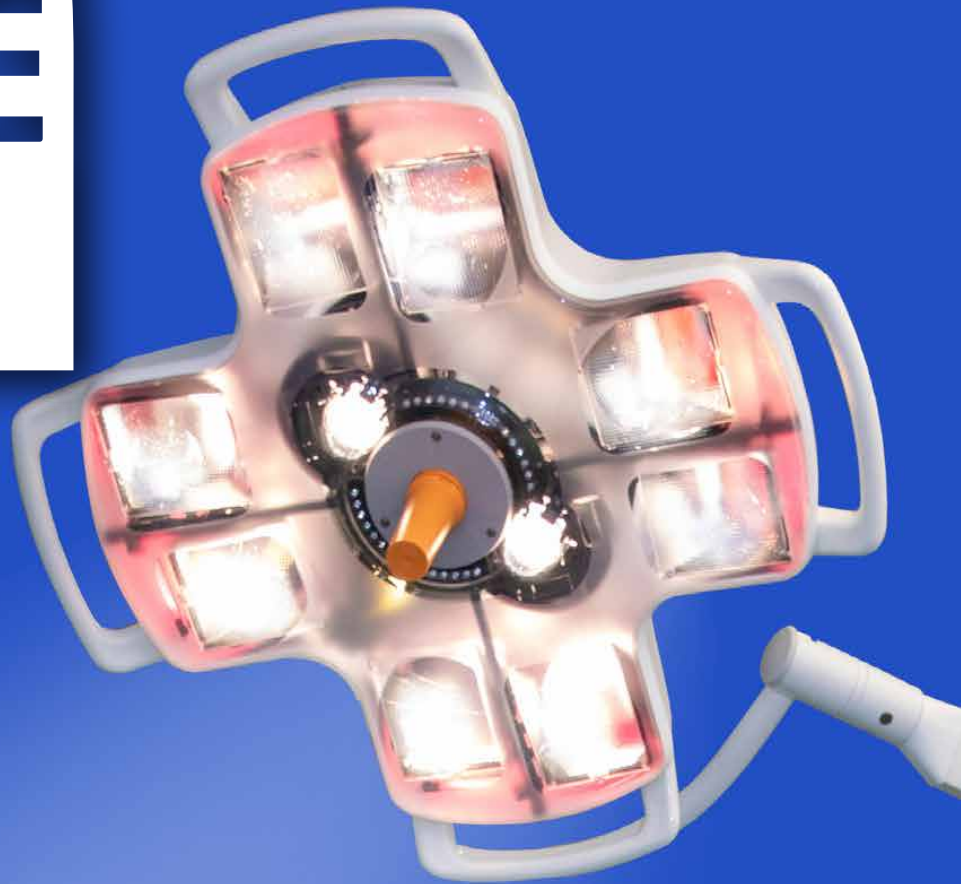


Jaargang 14 | Nummer 4 | December 2019

LOUPE

WETENSCHAP EN INNOVATIE IN
HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Special
Innovatie uitgelicht



Opinie
**Hoe dokters en bedrijven
samenwerken aan innovatie**

Innovatie
Ruggermergstimulatiesysteem



Cursussen

REDCap - de basis
 Locatie: Computerlokaal Utrecht
 Data: 13 december
 Tijdstip: 9.00-12.00 uur

EBP-1
 Locatie: Academie Utrecht
 Data: 13 januari
 Tijdstip: 9.00-15.30 uur

EBP-2
 Locatie: Academie Utrecht
 Data: 3 februari en 9 maart
 Tijdstip: 9.00-16.30 uur

Discipline overstijgend onderwijs

Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein & conferentieruimte 5B Leidsche Rijn
 Data: 21 januari, 18 februari, 17 maart
 Tijdstip: 17.15-18.15 uur

Overige activiteiten

Promovendiclub
 Locatie: Maarten Rook Zaal Nieuwegein
 Data: 19 december (kerstborrel)
 Tijdstip: 17.00 uur

Eerdere uitgaven van Loupe

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



www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2019-4

Agenda 2

Inhoud 2

Colofon 2

Van de redactie 3

Innovatie, door inspiratie of transpiratie?

Opinie 4/5

Hoe dokters en bedrijven samenwerken aan innovatie

Impact 6

Een snelle genetische test voor het selecteren van antiplaatjes therapie bij patiënten met een ST-elevatie myocardinfarct

Innovatie 7

Minder pijn voor patiënten met chronische rug- en beenklachten



Harold Nijhuis

Innovatie - inspiratie 8/9

De status van innovatieve projecten in het St. Antonius Ziekenhuis

Cover:
Sinus Coronarius Reducer



Publicaties uitgelicht 10/11

Thijs Hoffman
Ludwike van Kalmthout
Ineke de Kruijff

Nieuws 12/13

Nieuwe wetgeving voor medische hulpmiddelen, wat merk je hier als onderzoeker van?

Uit de Promovendiclub 14

Vijf vragen aan Lotte van Laar

Nieuw onderzoek 15

Cardiale angst bij patiënten in de hartrevalidatie: een RCT

Infographic 16

Onderzoek naar de juiste dosering van het antibioticum vancomycine bij patiënten met overgewicht

Aanvullend materiaal: www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2019-4

Redactie

Henk Ruven
Miebet Wilhelm
Lea Dijkstra
Kirsten Daniels
Evelien Geertsema
Imre Krabbenbos
Kim van der Meulen
Bas Peters
Carla Sloof
Lian Trapman

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

Fotografie

Geeske Stoker

Vormgeving, druk en verzending

Tadorna Media Bussum, Pieter Schut, Jacques Seignette

Redactiebureau

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

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

Aansprakelijkheid

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 <http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/loupe/uitgaven/2019-4>

Innovatie, door inspiratie of transpiratie?

Genius is 1% **inspiration**, and 99% **perspiration**

-Thomas Edison

Een Loupe issue geheel gewijd aan innovatie, het kon natuurlijk niet uitblijven. Het St. Antonius ziekenhuis bruist van de innovatie, en nog nooit konden we zoveel verschillende specialismen samenbrengen in een issue.

Laat u inspireren door de longarts, die e-health inzet voor meer kennis en inzicht bij OSAS.

Artificial Intelligence wordt ingezet op de intensive care

Lees over de samenwerking tussen het ziekenhuis en het bedrijfsleven waarmee Artificial Intelligence wordt ingezet op de intensive care, check de eerste implantatie van een nieuw pijndevice door ons pijnsteam, zie de MRI-geleide inzet van een nanoknife bij prostaatkanker door onze uroloog, hoe onze mammachirurg intra-operatieve fluorescen-

tie gebruikt bij identificatie van de schildwachtklier en nog veel, veel meer.

Naast al deze inspiratie is er ook heel veel transpiratie nodig voordat onze innovatie u als lezer kan bereiken. Die transpiratie ligt natuurlijk bij de onderzoekers, maar daarnaast niet in het minst bij Carla Sloof, inmiddels al jarenlang kloppend hart van onze bureauredactie. Al die tijd zorgt zij met veel passie, nauwkeurigheid en inzet voor steeds weer een prachtig en inspirerend nieuw Loupe issue. Helaas heeft Carla een andere uitdaging gevonden en gaat zij ons ziekenhuis en daarmee de Loupe redactie verlaten. Dit is dan

ook het laatste Loupe issue waaraan zij heeft gewerkt. Wij als hoofdredactie kunnen ons nauwelijks voorstellen dat er een meer uitdagende werkplek bestaat, maar we wensen Carla natuurlijk heel veel succes en alle goeds toe bij haar nieuwe functie!

Wij wensen u veel leesplezier!

Antonius publicaties

Via onderstaande QR-code gaat u naar een overzicht van alle journal articles gepubliceerd door Antonianen in de periode september t/m november 2019.



[Bron: STAR].

Hoe dokters en bedrijven samenwerken aan innovatie

Een interview



Willem Herter, oprichter en directeur PacMed (l) en Arend-Jan Meinders, internist / intensivist (r)

Kunnen jullie wat meer vertellen over het project waar jullie samen aan werken?

Arend-Jan: Wij werken aan een project waarin door een algoritme kan worden voorspeld of een patiënt veilig vanaf de Intensive Care (IC) naar een verpleegafdeling kan worden overgeplaatst. Dat is zeker bij patiënten die langer op de IC liggen en ernstig ziek zijn geweest niet altijd even duidelijk. Ook zou een algoritme in de toekomst een rol kunnen spelen bij de capaciteitsplanning van de IC. Doelmatig gebruik van de dure en schaarse middelen van de IC is noodzakelijk en is op dit moment een dagelijkse uitdaging voor ons als intensivisten.

Willem: We zijn een samenwerking gestart met de Intensive Care van het St. Antonius, omdat wij geloven dat door machine learning

slim te combineren met medische expertise, er meer van routine zorggegevens geleerd kan worden. Hierdoor hopen we dat we zowel de kwaliteit als de doelmatigheid van zorg kunnen verhogen. In samenwerking met het VUmc hebben we software ontwikkeld die continu voor alle patiënten het risico op heropname of ongewenst overlijden voorspelt bij mogelijk ontslag. Artsen kunnen dit gebruiken om het adequate moment van ontslag te kiezen voor de patiënten op de IC.

Hoe ver zijn jullie nu en wat wordt de volgende stap?

Arend-Jan: We zijn nu bezig met een retrospectieve validatie van een door Pacmed geschreven algoritme. Wij willen graag weten of het algoritme bij ons ook een goede voorspellende werking heeft.

Willem: De eerste resultaten zijn veelbelovend, namelijk dat we het algoritme zodanig hebben kunnen kalibreren dat het ook voor de Antoniuspopulatie met hoge nauwkeurigheid kan voorspellen. De volgende stap is om onze werkwijze en resultaten te toetsen en valideren met de medici op de afdeling. Bij het ontwikkelen en kalibreren van een algoritme worden steeds kleine aannames gedaan over de betekenis van bepaalde datavelden of de manier waarop de ontslagbeslissing in het Antonius verloopt.

Dit moeten we goed toetsen bij de artsen die aan het bed stonden toen de data gegeneereerd werd, om er zeker van te zijn dat wij de data goed begrijpen en we daadwerkelijk een algoritme hebben dat van klinische meerwaarde kan zijn.

Wat betekent deze innovatie voor patiënten en zorgverleners in dit ziekenhuis?

Arend-Jan: Het geeft mogelijk een betere benutting van de middelen van de IC. Daarnaast komen patiënten op het juiste moment op de juiste plek en krijgen zo de zorg die ze dat moment in hun behandeling nodig hebben.

Een frisse blik op de zorg, dat is inspirerend

Willem: We verwachten dat de ontslagsoftware zowel het aantal heropnames als de gemiddelde ligduur terugdringt. Wanneer een patiënt heropgenomen moet worden op de IC, is de situatie vaak enorm verslechterd en dat wil je te allen tijde voorkomen. Daarnaast kan een te lang verblijf ook fysieke en mentale consequenties hebben voor patiënt en familie. Binnen de acute zorg is de problematiek rondom beschikbaarheid van zorg steeds urgenter en zijn IC-bedden enorm schaars. Wij denken dat dit soort technologie daar oplossingen voor kan bieden, door continu voor alle patiënten te voorspellen welk zorgpad nodig gaat zijn en de kans op goede uitkomsten maximaliseert.

Wat zijn de voordelen van samenwerken met een ziekenhuis?

Willem: Wij denken dat dergelijke innovatie vanuit de zorg moet komen. Alleen op die manier is het mogelijk om algoritmes te ontwikkelen die zowel veilig als van klinische meerwaarde zijn. De ziekenhuizen helpen ons om het zorgproces goed te begrijpen. Ook leren we vanuit de samenwerking wat de beperkingen en biases zijn van de data waar de algoritmes op leren. Bovendien is het nodig om samen met artsen te bepalen wat de urgente vraagstukken in de praktijk zijn.

De ontslagmodule voorspelt voor de gehele afdeling het individuele risico op heropname en/of ongewenst overlijden

Afdelingsmonitor ☐ Toon zonder ondersteuning

Fictieve patiënten

BEDNR	PATIENTGEGEVENS	OPNAME DIAGNOSE	HEROPNAME/ MORTALITEIT RISICO	ONDERSTEUNING
01	Janssen, J. Dhr. 14250 1954-11-01	Post-operatief CABG	1.0%	👤 📄 🗑️
02	Brandts, M. Mw. 18282 1954-11-11	Coma/verandering bewustzijnsniveau (non-operatief neur...	1.8%	👤 📄 🗑️
03	Estevez, E. Mw. 15045 1940-07-15	Respiratoir - medisch anders	2.5%	👤 📄 🗑️
04	Veidhuis, J. Mw. 14593 1962-05-10	Longembolieën	4.7%	👤 📄 🗑️
05	Berendse, F. Dhr. 17359 1969-06-12	Cardiovasculair - medisch anders	1.6%	👤 📄 🗑️
06	Huygens, S. Dhr. 15982 1968-09-29	Bacteriële pneumonie	6.1%	👤 📄 🗑️
07	Tully, T. Dhr. 15066 1939-04-01	Acuut nierfalen	-	👤 📄 🗑️
08	Jungens, M. Dhr. 14290 1994-08-15	Bacteriële pneumonie	8.2%	👤 📄 🗑️
09	Meester, M. Dhr. 14688 1953-12-16	Congestief hartfalen	-	👤 📄 🗑️

*Demo software is beschikbaar op aanvraag

En wat zijn de uitdagingen bij werken met een ziekenhuis?

Willem: Zeker in topklinische ziekenhuizen, waar alles draait om goede zorg voor de patiënt, zijn artsen enorm druk. We merken wel, zeker ook in het Antonius, dat artsen bereid zijn om tijd vrij te maken wanneer ze de potentie voor de patiënt inzien en er plezier in hebben om deze potentie te helpen verwezenlijken.

Meerwaarde

Daarnaast zijn veel ziekenhuizen nog niet ingericht om continu meerwaarde te ervaren van alle data die routinematig geregistreerd wordt. Er wordt enorm veel geregistreerd, maar deze data wordt te weinig ingezet om de ervaring van volgende patiënten te verbeteren. Wij zijn blij dat we met dit soort samenwerkingen kunnen laten zien welke waarde er schuilt in deze grote hoeveelheid gegevens.

Biedt het Antonius nog speciale kansen of uitdagingen t.o.v. andere ziekenhuizen?

Willem: Het St. Antonius is één van de grootste topklinische ziekenhuizen van Nederland, met veel ervaring en ruimte voor patiëntgerichte innovatie. Dat biedt een mooie kans voor langdurige

samenwerking om oplossingen van daadwerkelijke klinische meerwaarde te ontwikkelen voor de patiënt en zorgverlener. De artsen hier zijn ook gewend om te innoveren en te verbeteren, dat merken we aan de manier van praten over innovatie en de passievolle samenwerking.

Wat zijn de voordelen en uitdagingen van samenwerken met een bedrijf?

Arend-Jan: Een bedrijf, zeker een jong bedrijf als Pacmed, heeft een frisse blik op de zorg en dat is inspirerend. Ook hebben zij ervaringen in andere ziekenhuizen, zorginstellingen en vaak ook in andere sectoren, waar je veel van kunt leren. Omdat bedrijven ook een commercieel belang hebben, zijn ze vaak in staat om sneller te acteren dan wanneer je interne innovaties probeert op te zetten. Daarentegen weet je natuurlijk nooit echt wat de agenda van een commerciële partij is.

Wil je verder nog iets kwijt?

Arend-Jan: Naast dat we een product aan het ontwikkelen zijn is het ontzettend leuk om met elkaar vanuit verschillende achtergronden te kijken naar verschillende aspecten van zorg, puur technologisch maar ook vanuit zorgperspectief en zelfs moreel ethische aspecten van zorg ICT.

Claassens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, Hermanides RS, van 't Hof AWJ, van der Harst P, Barbato E, Morisco C, Tjon Joe Gin RM, Asselbergs FW, Mosterd A, Herrman JR, Dewilde WJM, Janssen PWA, Kelder JC, Postma MJ, de Boer A, Boersma C, Deneer VHM, Ten Berg JM. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y12 Inhibitors in Primary PCI. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1621-1631.

Een snelle genetische test voor het selecteren van antiplaatjes therapie bij patiënten met een ST-elevatie myocardinfarct

Waarom dit onderzoek?

Patiënten met een ST-elevatie myocardinfarct ondergaan met spoed een dotterbehandeling waarbij een stent wordt geplaatst in de afgesloten kransslagader. Ter voorkoming van stenttrombose en een nieuw hartinfarct wordt de patiënt vervolgens een jaar lang behandeld met duale antiplaatjetherapie bestaande uit aspirine en een P2Y12 remmer.

De richtlijnen adviseren op dit moment om de sterkere P2Y12 remmers ticagrelor of prasugrel te gebruiken in plaats van het minder sterke clopidogrel. In grote trials bleek dat patiënten met deze sterkere middelen minder kans hadden op het krijgen van trombotische complicaties zoals stenttrombose en een hartinfarct. Dit ging echter wel gepaard met een toename in bloedingen.

Clopidogrel is een pro-drug die geactiveerd wordt door enzymen in de lever. Bij ongeveer 30% van de blanke bevolking leidt het gebruik van clopidogrel tot onvoldoende remming van de geactiveerde bloedplaatjes. Variaties in het CYP2C19 gen zijn hiervoor de belangrijkste oorzaak. Bij patiënten met een normaal CYP2C19 gen lijkt er geen verschil te zijn in het voorkomen van trombotische complicaties tussen de sterkere P2Y12 remmers en clopidogrel.

Onze studie is wereldwijd de eerste grote gerandomiseerde studie die het gebruik van een genetische test voor het selecteren van de bloedverdunner onderzocht in de klinische praktijk. In de interventie arm werd het CYP2C19 gen getest. Mensen met een normaal gen werden behandeld met clopidogrel, terwijl mensen met een afwijkend gen ticagrelor of prasugrel ontvingen. In de



Danny Claassens,
arts-onderzoeker

controle arm ontvingen mensen de standaard behandeling met ticagrelor of prasugrel.

Onze hypothese was dat de interventie arm non-inferieur was ten op zichte van de controle arm met betrekking tot een gecombineerd trombotisch en bloedingseindpunt bestaande uit overlijden, stenttrombose, myocardinfarct, CVA en PLATO major bloedingen, en superieur in het voorkomen van klinische relevante bloedingen.

Wat hebben we gevonden?

Samen met negen andere ziekenhuizen in Nederland, België en Italië zijn in totaal 2.488 patiënten geïncludeerd, 1.242 in de interventie-arm en 1.246 in de controle-arm. De interventie-arm bleek inderdaad non-inferieur met betrekking tot het gecombineerde

eindpunt [5.1% vs 5.9%, p non-inferiority < 0.001] en superieur in het voorkomen van bloedingen [9.8% vs 12.5%, p = 0.04]. Verder zagen wij dat het mogelijk was om met behulp van een point-of-care systeem al binnen enkele uren na de dotterbehandeling de genetische uitslag beschikbaar te hebben.

Boodschap voor de klinische praktijk

Onze studie heeft aangetoond dat het gebruik van de genetische test mogelijk is, dat de resultaten snel beschikbaar zijn en dat de uitkomsten voor patiënten verbeteren. De genetische test wordt op dit moment echter nog niet vergoed door de zorgverzekeraars, waardoor het nog niet routinematig in de praktijk wordt toegepast. Op dit moment vindt daarom overleg plaats met verschillende partijen om dit op korte termijn mogelijk te maken.

St. Antonius wereldwijd eerste ziekenhuis met nieuwste pijnbehandeling

Minder pijn voor patiënten met chronische rug- en beenklachten

In het St. Antonius Ziekenhuis is de afgelopen 2 maanden bij 10 patiënten met chronische rug- en beenpijn een nieuw en uniek ruggenmergstimulatiesysteem geïmplantéerd. Anesthesioloog en pijnspecialist Harold Nijhuis was de eerste ter wereld die het systeem als onderdeel van de reguliere pijnbehandeling implanteerde. Eerder werden in studieverband in Australië en Amerika al enkele systemen geïmplantéerd. Het zogenaamde Evoke closed loop systeem van leverancier Saluda Medical, zorgt ervoor dat patiënten met chronische rug- en beenpijn al 6 weken na de implantatie minder pijn ervaren.



Harold Nijhuis
tijdens de
plaatsing
van een
stimulatie-
systeem

Hoe werkt het?

Chronische pijn in rug of benen kan geremd worden door het activeren van specifieke zenuwvezels in het ruggenmerg. Dat kan met een neurostimulator: een klein kastje dat onder in de rug vlak onder de huid wordt ingebracht en aangesloten wordt op 2 elektrodes die dicht bij het ruggenmerg liggen. Door elektrische stimulatie van ruggenmerg of zenuwwortel wordt het pijnsignaal onderdrukt en worden de klachten van de patiënt verminderd. De moeilijkheid hierbij is om te bepalen met welke intensiteit we moeten stimuleren. Bij de huidige neurostimulators, hebben de impulsen een vast patroon van sterkte of worden de impulsen naar behoefte handmatig harder of zachter gezet. Het unieke aan dit nieuwe Evoke-systeem is dat het na iedere gegeven impuls de reactie van het ruggenmerg hierop meet en de volgende impuls op basis van de

reactie automatisch aanpast. En dat dan miljoenen keren per dag, zodanig dat de stimulatie binnen een bepaalde bandbreedte blijft en de pijnklachten van de patiënt minimaal zijn.

Minder pijn, meer kwaliteit van leven

Nederland telt meer dan één miljoen mensen met chronische rug- en beenpijn. De pijn die zij dag en nacht ervaren heeft een enorme impact op hun dagelijks leven. Zij kunnen daardoor beter slapen en functioneren, waardoor de kwaliteit van leven enorm verbetert.

Onderzoek toont succes aan

Een grote wetenschappelijke studie in Australië en Amerika toont aan dat na achttien maanden meer dan tweederde van de patiënten 80% pijnvermindering ervaart. Meer



dan acht van de tien patiënten ervaarde daarbij een belangrijke verbetering van de kwaliteit van leven. Ook het fysieke functioneren verbeterde bij meer dan 70% van de patiënten in deze studie. Het Evoke-systeem zorgde ervoor dat tweederde van de patiënten minder pijnstilling hoefden te gebruiken of zelfs helemaal geen pijnstillers meer.

Innovatief pijnbehandelcentrum

Het is niet bij toeval dat de wereldprimeur van deze nieuwste technologie in het St. Antonius Ziekenhuis plaats vond. Het pijnbehandelcentrum van het St. Antonius is één van de grootste van Nederland. Er melden zich ieder jaar 5.000 patiënten met verschillende pijnklachten. Hiervan komen er 1.500 van buiten de regio Utrecht. Bij ongeveer 120 patiënten per jaar wordt een neurostimulator ingebracht.



Foto: Annemiek Doeksen (Oncologisch Chirurg) en Claudia Bargon (arts-onderzoeker Chirurgie).

Titel: INFLUENCE trial: Identificatie schildwachtklier bij borstkankerpatiënten middels niet-invasieve, percutane, fluorescente beeldvorming.

Status: Ontwikkeling protocol.

Team: Oncologisch chirurgen St. Antonius, Claudia Bargon (arts-onderzoeker Chirurgie), Anne Huibers (AIOS Chirurgie) Christiaan van Swol (klinisch fysicus), Jules Lavalaye (nucleair geneeskundige), Henk Jan van Slooten (patholoog), Rifka Peeters (apotheker), Hans Kelder (klinisch epidemioloog).

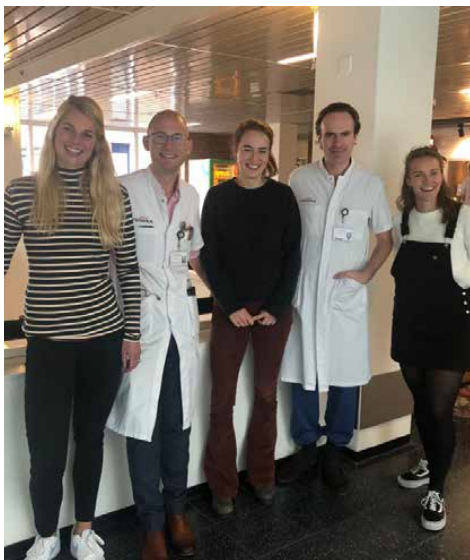


Foto: Fleur de Rijk (arts-onderzoeker), Robert Verdonk (MDL arts), Hester Timmerhuis (arts-onderzoeker), Hjalmar van Santvoort (chirurg), Lotte Boxhoorn (arts-onderzoeker).

Titel: PWN projecten: voorkomen en beste behandelstrategieën voor pancreatitis onderzoeken.

Status: Diverse fases, leidend tot implementatie in internationale richtlijnen.

Team: Pancreatitis Werkgroep Nederland. Team van arts-onderzoekers (niet allemaal op foto), begeleid door Hjalmar van Santvoort en Robert Verdonk, en diverse andere begeleiders en promotoren in binnen- en buitenland.



Foto: Hans van der Zeijden (longarts).

Titel: E-HEALTH OSAS, voor meer kennis en inzicht OSAS, verbeterde acceptatie CPAP en voorkomen onnodig polikliniek bezoek.

Status: Diverse fases, leidend tot implementatie in internationale richtlijnen.

Team: Slaapgeneeskunde, Hans van der Zeijden (longarts), Mascha Stam-van Dienenhoven (OSAS verpleegkundige), Paul Hoogeboom (PA somnoloog).

Acht voorbeelden uit de praktijk

De status van innovatieve projecten in het St. Antonius Ziekenhuis



Foto: Vincent van Dijk (cardioloog).

Titel: 3D real-time cardiomapping bij hartritmestoornissen.

Status: Implementatie, eerste patiënten behandeld binnen Europese registry.

Team: Lucas Boersma en Vincent van Dijk (beiden cardioloog-elektrofysioloog).



Foto: Harm van Melick (uroloog) en Daan Reesink (arts-onderzoeker).

Titel: EMPIRE trial: MRI-geleide, irreversibele electroporatie (nanoknife) bij prostaatkarcinoom.

Status: Implementatie.

Team: Team bestaat uit Harm van Melick, Daan Reesink en Pascal Stijns, uroloog.



Foto: Leo Timmers (interventiecardioloog), Jan-Peter van Kuijk (interventiecardioloog).

Titel: Sinus Coronarius Reducer voor behandeling refractaire angina pectoris.

Status: Implementatie.

Team: Röntgen-cardiologie / HCK.



Foto: Geoffrey Kloppenburg (Cardiothoracal Chirurg).

Titel: Minimaal invasieve coronaire bypass chirurgie, van midsternale benadering naar beperkte links anterolaterale benadering.

Status: Implementatie.



Foto: Martin Swaans (Cardioloog), Jules Lavalaye (nucleair geneeskundige).

Titel: Cardio PET, voor het afbeelden van doorbloedingsstoornissen in het hart.

Status: In ontwikkeling.

Hoffman TW, van der Vis JJ, van der Smagt JJ, Massink MPG, Grutters JC, van Moorsel CHM. Pulmonary fibrosis linked to variants in the ACD gene, encoding the telomere protein TPP1. *Eur Respir J*. 2019 [epub ahead of print]

Pulmonary fibrosis linked to variants in the ACD gene, encoding the telomere protein TPP1

Thijs Hoffman, arts onderzoeker en ANIOS longgeneeskunde



Thijs Hoffman

Telomeren zijn de uiteinden van chromosomen. Ze worden normaal gesproken korter bij elke celdeling, en dus naarmate mensen ouder worden. Wanneer telomeren te kort zijn, stopt de cel met delen en komt deze in een staat van veroudering. Genetische afwijkingen in genen die betrokken zijn bij het onderhoud van telomeren kunnen voor vervroegde telomeerverkorting zorgen. Dit kan in verschillende organsystemen tot problemen leiden. In de longen leidt dit tot longfibrose. Ongeveer 30 procent van de gevallen van longfibrose lijkt te worden veroorzaakt door vervroegde telomeerverkorting, echter worden niet altijd genetische afwijkingen gevonden.

In dit onderzoek hebben we gezocht naar genetische afwijkingen in telomeergenen in patiënten met longfibrose. In totaal zijn 60 patiënten met longfibrose verwezen naar de afdeling Klinische Genetica van het UMC Utrecht voor onderzoek van 36 verschillende genen. Patiënten met longfibrose werden verwezen voor genetisch onderzoek bij longfibrose in de familie, longfibrose op jonge leeftijd (<60 jaar), of bij bijkomende klachten die konden passen bij vervroegde telomeerverkorting.

Negentien patiënten hadden genetische afwijkingen in één of meer van de onderzochte genen. Dit betrof veelal eerder beschreven mutaties, maar ook waren er drie patiënten die afwijkingen hadden in het ACD-gen. Dit gen codeert voor het TPP1 eiwit, dat een belangrijke rol speelt bij het onderhoud van telomeren, en zorgt dat deze minder snel verkorten. Alle drie de patiënten die we beschrijven hadden extreem korte telomeren in hun bloed.

Mutaties in het ACD gen zijn eerder beschreven in patiënten met aplastische anemie en dyskeratosis congenita, ziekten die allebei een uiting kunnen zijn van te korte telomeren. Echter waren deze mutaties nog nooit in patiënten met longfibrose aangetoond.

In twee van de patiënten kan de genetische afwijking die we hebben gevonden als 'likely pathogenic' worden geclassificeerd. De derde patiënt had een genetische variant die kan worden geclassificeerd als een 'variant of unknown significance'. Deze patiënt had naast longfibrose ook levercirrose, wat ook een uiting van te korte telomeren kan zijn. Samengevat hebben we met dit onderzoek aangetoond dat patiënten met longfibrose en korte telomeren genetische afwijkingen in het ACD-gen kunnen hebben, en dat dit in een deel van de patiënten waarschijnlijk de oorzaak is van hun ziekte. Door steeds beter te weten hoe longfibrose wordt veroorzaakt hopen we in de toekomst tot een betere behandeling voor de patiënten te komen.

van Kalmthout LWM, van Melick HHE, Lavalaye J, Meijer RP, Kooistra A, de Klerk JMH, Braat AJAT, Kaldeway HP, de Keizer B, de Bruin P, Lam MGEH. Prospective Validation of Gallium-68 PSMA PET/CT in Primary Staging of Prostate Cancer Patients. *J Urol*. 2019 [epub ahead of print]

Prospectieve validatie van Gallium-68 PSMA PET/CT ter primaire stadiering van intermediate-high risk prostaatkanker

Ludwike van Kalmthout, PhD Nucleaire Geneeskunde



Ludwike van Kalmthout

In dit onderzoek bepaalden we prospectief de diagnostische nauwkeurigheid van Gallium-68 (68Ga) PSMA PET/CT om lymfekliermetastasen te detecteren bij nieuw gediagnosticeerde intermediate-high risk prostaatkankerpatiënten met negatieve skeletscintigrafie. De 103 geïncludeerde patiënten ondergingen in principe zowel een 68Ga-PSMA PET/CT als een pelviene lymfeklierdissectie. Secundaire eindpunten omvatten onder andere het percentage beleidsverandering naar aanleiding van de 68Ga-PSMA PET/CT.

Bij een deel van de patiënten kan een invasieve diagnostische pelviene lymfeklierdissectie worden voorkomen

De studie wees uit dat de sensitiviteit van de 68Ga-PSMA PET/CT voor de detectie van lymfekliermetastasen met 42% matig is. De specificiteit was met 91% echter erg hoog. Daarnaast werd bij 13 patiënten besloten om –naar aanleiding van de 68Ga-PSMA PET/CT – geen pelviene lymfeklierdissectie uit te voeren, omdat er metastasen op afstand werden gevonden die eerder niet waren gedetecteerd door de botscan.

Concluderend: primaire stadiering middels 68Ga-PSMA PET/CT leidt tot een betere kwa-

liteit van leven voor nieuw gediagnosticeerde prostaatkankerpatiënten, omdat er metastasen op afstand worden gedetecteerd, die niet aan het licht kwamen op eerdere conventionele beeldvorming. Bij een deel van de patiënten kan een invasieve diagnostische pelviene lymfeklierdissectie worden voorkomen en is het mogelijk om al te starten met adequate therapie wanneer metastasen op afstand worden gedetecteerd. Het aantal complicaties en (her)opnames ten gevolge van pelviene lymfeklierdissecties zal verminderen en de hiermee geassocieerde kosten zullen afnemen.

Dit onderzoek vormt een basis voor gerandomiseerde prospectieve vervolgstudies, waarin beleidsverandering door en de oncologische meerwaarde van 68Ga-PSMA PET/CT kunnen worden onderzocht. Vervolgonderzoek zal zich daarnaast richten op de financiële gevolgen van de introductie van 68Ga-PSMA PET/CT in de huidige diagnostische work-up.

de Kruijff I, Choenni V, Groeneweg JT, Vlieger AM, Benninga MA, Kok R, Kamperman AM, Berg MPLD. Gastrointestinal Symptoms in Infants of Mothers with a Psychiatric History and the Role of Depression and Bonding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 [Epub ahead of print]

Buikklachten bij kinderen van moeders met een psychiatrische voorgeschiedenis en de rol van depressie en binding

Ineke de Kruijff, kinderarts



Ineke de Kruijff

Bij meer dan de helft van de kinderen onder de één jaar komen er één of meer gastro-intestinale klachten voor. Ouders bezoeken hiervoor regelmatig de huisarts en kinderarts waarbij er bijna nooit een organische oorzaak gevonden wordt, mogelijk speelt stress een grote rol.

Groter risico

Het is al langer bekend dat moeders met een psychiatrische voorgeschiedenis een groter risico hebben op stress, bindingsproblemen en een postnatale depressie. Wij hebben onderzocht of hun zuigelingen vaker functionele gastro-intestinale klachten hebben zoals reflux, overmatig huilen en obstipatie dan gezonde zuigelingen.

Moeder-kind binding geïnventariseerd

In onze studie, uitgevoerd in samenwerking met de afdeling psychiatrie van het Erasmus MC, werden zes weken oude zuigelingen van 101 moeders met een voorgeschiedenis van psychiatrische problemen en 60 controle moeders geïncludeerd. Met gevalideerde vragenlijsten werden gastro-intestinale klachten bij de zuigeling, maternale depressieve symptomen en moeder-kind binding geïnventariseerd.

De reflux score bij zuigelingen van moeders met een psychiatrische voorgeschiedenis bleek verhoogd t.o.v. de controlegroep. Dit was geassocieerd met maternale depressieve symptomen en bindingsproblemen.

Obstipatie was geassocieerd met depressieve symptomen en overmatig huilen met bindingsproblemen. De belangrijkste bevinding was dat de depressieve symptomen bij moeders bij zowel de zuigelingen met reflux als met overmatig huilen ontstonden via bindingsproblemen.

Dit onderzoek laat zien dat het belangrijk is dat alle professionals die zuigelingen met gastro-intestinale klachten behandelen, het welbevinden en psychiatrische verleden van de moeder in acht nemen.

Bij zorgen hierover, is het belangrijk hiervoor op tijd hulp in te schakelen, met name ook gericht op de moeder-kind binding, om toename van klachten van de zuigeling wellicht te voorkomen.

Vervolgonderzoek richt zich op het opsporen van stress bij overmatig huilende zuigelingen en beide ouders door middel van vragenlijsten en stress hormoon (cortisol) in haar.

Nieuwe wetgeving voor medische hulpmiddelen, wat merk je hier als onderzoeker van?

Er zijn nieuwe Europese regels voor medische hulpmiddelen, die zijn vastgelegd in de 'medical device regulation' (MDR). In 2017 is deze al van kracht geworden, in mei 2020 moet deze volledig geïmplementeerd zijn in alle landen van de EU. In Nederland wordt dit vastgelegd in de wet medische hulpmiddelen, die nog in voorbereiding is. De nieuwe regels hebben gevolgen voor diverse partijen, zoals fabrikanten, zorginstellingen en zorgverleners. Maar ook voor het doen van onderzoek met en naar medische hulpmiddelen veranderen de regels.

Nieuwe regels voor medische hulpmiddelen

De belangrijkste redenen voor de MDR zijn meer uniformiteit binnen de EU, meer veiligheid voor de patiënt (denk aan het PIP-schandaal) en aanpassingen i.v.m. technische en wetenschappelijke ontwikkelingen. Daarnaast is de MDR meer gericht op de gehele levenscyclus van een medisch hulpmiddel in plaats van te focussen op het CE-markeringstraject. De belangrijkste gevolgen hiervan zijn dat er scherpere eisen gesteld worden aan klinisch bewijs (in de hogere risicoklassen), strengere eisen aan zogenaamde notified bodies (door de overheid aangewezen keuringsinstanties) en een strengere pre-market controle.

Toetsing van onderzoek binnen de MDR

Een onderzoek met mensen valt binnen de MDR als het systematisch onderzoek is dat wordt uitgevoerd om de veiligheid of de pres-



Christiaan van Swol,
klinisch fysicus

taties van een hulpmiddel te beoordelen. Als daar geen sprake van is, bijvoorbeeld als je een medisch hulpmiddel in je studie gebruikt, maar niet om de prestatie van dat hulpmiddel te onderzoeken, valt dit buiten de scope van de MDR. Het valt vaak wel onder de WMO.

Nieuwe software voor data-analyse: PSPP en ATLAS.ti

PSPP is een programma dat basisfunctionaliteiten voor het berekenen van statistiek bevat en qua uiterlijk en werking veel lijkt op statistiekprogramma SPSS.

In tegenstelling tot SPSS heeft PSPP geen beperking in het aantal gebruikers dat tegelijk met het programma kan werken. Het programma is dus altijd beschikbaar. PSPP is geschikt voor mensen die voor een onder-

zoek veelvoorkomende basisanalyses willen doen, bijvoorbeeld verpleegkundigen en (geneeskunde)studenten.

Ook kun je sinds kort het programma ATLAS.ti gebruiken voor de analyse van data bij kwalitatief onderzoek. Denk hierbij bijvoorbeeld aan het coderen en analyseren van uitgeschreven interviews of audio-/videobestanden.

Binnen de MDR worden drie categorieën van klinisch onderzoek onderscheiden, te weten:

- (1) in het kader van de procedure voor de conformiteitsbeoordeling om CE-markering te verkrijgen [artikel 62],
- (2) in het kader van post-market clinical follow-up [artikel 74] en
- (3) overige [artikel 82].

De laatste categorie bevat onderzoek dat je zelf initieert (investigator-initiated). Dit is onderzoek niet in het kader van CE-verkrijging, maar bijvoorbeeld naar de werking van een zelf ontwikkeld of gemodificeerd medisch hulpmiddel dan wel naar een medisch hulpmiddel dat buiten "intended use" gebruikt wordt (vergelijkbaar met off-label gebruik van medicatie).

De aanmelding van onderzoek loopt straks via Eudamed (categorie 1 studies) of Toetsing-Online (categorie 2 en 3). Daarnaast wordt de CCMO de bevoegde instantie voor klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel. De Inspectie voor de gezondheidszorg en jeugd (IGJ) voorziet de beoordelende METC van veiligheidsinformatie over het (soort) hulpmiddel. De eisen die gesteld gaan worden aan het onderzoek en de in te dienen documenten verschillen per categorie. Volg actuele informatie hierover via de CCMO of de website van de rijksoverheid. Voor categorie 3 studies blijft het in te dienen onderzoeksdossier gelijk.

Vergelijkbaar met geneesmiddelenstudies zal informatie over het onderzoek centraal in een database worden opgeslagen. Deze Eudamed database zal ook toegankelijk worden gemaakt voor onderzoekers en patiënten.

Hogere risicoklasse

Verschillende categorieën medische hulpmiddelen krijgen onder de MDR een hogere risicoklasse. In de MDR staat bijvoorbeeld dat software die informatie verstrekt die gebruikt

wordt bij het nemen van beslissingen voor diagnostische of therapeutische doeleinden tenminste als klasse IIa moet worden beschouwd. Ontwikkelaars van dit soort apps moeten via een notified body hun product gaan certificeren. Omdat deze apps nu nog geen certificaat hebben, zullen ze op tijd een beoordelingsprocedure moeten doorlopen om niet van de markt te verdwijnen. Dit geldt ook voor zelf ontwikkelde medische software en apps.

Ook in andere categorieën medische hulpmiddelen (bijvoorbeeld herbruikbaar instrumentarium) zullen producten in een hogere risicoklasse gaan vallen en moeten fabrikanten meer tijd besteden aan het op de markt brengen van hun product. Een hulpmiddel kan om die reden zelfs (tijdelijk) van de markt gehaald worden door de fabrikant. Ben je daarvan bewust als je deze hulpmiddelen wilt gebruiken binnen jouw studie.

Bovenstaande is op punten nog vaag, doordat de wetgeving en hoe deze uitgevoerd gaat worden nog niet klaar is op dit moment. Mocht je vragen hebben dan kun je die altijd stellen aan mij of mijn collega Jan Habraken.

Financiële steun Innovatie- en Onderzoeksfonds

Het St. Antonius Ziekenhuis heeft twee fondsen om innovatie- en onderzoeksprojecten te stimuleren; het Fonds Geneeskundige innovatie en het Onderzoeksfonds. Het was weer een spannende periode van aanvragen, verdedigingen en voor het Onderzoeksfonds ook al toekenningen.

Het Innovatiefonds heeft dit jaar zeven aanvragen gehad. Op 25 november vond een presentatie-avond plaats, op basis waarvan bepaald werd welke aanvragen voorgedragen worden voor financiering. De uiteindelijke goedkeuring door het Innovatiefonds en de Raad van Bestuur zal begin 2020 bekend worden gemaakt.

Het Onderzoeksfonds heeft dit jaar 36 aanvragen gehad. De Wetenschappelijke Advies

Raad (WAR) beoordeelt, op verzoek van het Onderzoeksfonds, de inhoudelijke kwaliteit van de onderzoeken. De WAR heeft in een eerste selectie 16 onderzoeken afgewezen en acht onderzoeken direct door laten gaan. De resterende twaalf onderzoekers hebben op 12 november hun voorstel gepresenteerd.

De WAR heeft inmiddels het bestuur van het Onderzoeksfonds geadviseerd over de volgorde van onderzoekfinanciering en het

Onderzoeksfonds-bestuur heeft een besluit genomen over de definitieve financiering.

7000 donateurs

Op 3 december werd in de hal van het ziekenhuis in Nieuwegein bekend gemaakt welke onderzoeken financiële steun van het Onderzoeksfonds ontvangen. Alles mede mogelijk gemaakt door onze 7000 donateurs!

ST ANTONIUS
Onderzoeksfonds



Thoracoscopic ablation for the treatment of atrial fibrillation and concomitant left atrial appendage closure

Wat heeft jouw promotieonderzoek aan nieuwe kennis opgeleverd?

Op basis van de resultaten uit dit proefschrift kunnen we concluderen dat thoracoscopische ablatie voor de behandeling van atriumfibrilleren (AF) een effectieve en veilige behandeling is. Deze behandeling resulteert in een redelijke en reproduceerbare afname van het aantal recidieven, op zowel korte als lange termijn. De kans op complicaties is relatief laag en er zijn duidelijke aanwijzingen dat thoracoscopische ablatie leidt tot een reductie in het aantal beroertes op lange termijn.

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

De resultaten van dit onderzoek dragen bij aan een betere besluitvorming t.a.v. de ritmecontrole therapie voor patiënten met AF. Zowel de leden van het AF-hartteam, huisartsen als de patiënten, kunnen we nu voorzien van de actuele cijfers m.b.t. de veiligheid en effectiviteit van deze behandeling.

De resultaten van dit onderzoek dragen bij aan een betere besluitvorming t.a.v. de ritmecontrole therapie voor patiënten met AF

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

Het meest trots ben ik op de clip studie, gepubliceerd in het JACC. De clip studie betreft een samenwerking met twee ziekenhuizen in de USA en het Catharina ziekenhuis in Eindhoven. In deze studie hebben we aangetoond dat het thoracoscopisch sluiten van het linker hartoor m.b.v. een clip veilig en effectief is.

Een volledige sluiting van het linker hartoor werd gevonden in 95% van de patiënten. Er waren geen clipgerelateerde complicaties en het aantal beroertes tijdens follow-up was laag. Dit is de enige multicenter studie die tot op heden is verricht, waarbij bovenstaande op een systematische wijze is onderzocht.

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

Een gerandomiseerde studie tussen linker hartoor sluiting en NOAC therapie, waarbij er gekeken wordt naar trombo-embolische complicaties en bloedingen.

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

Aankomende periode ga ik me voornamelijk focussen op de opleiding tot cardioloog. Daarnaast ben en blijf ik betrokken bij een aantal (grote) studies op het gebied van AF, die momenteel in dit ziekenhuis uitgevoerd worden.

Cardiale angst bij patiënten in de hartrevalidatie: een RCT

Aanleiding

Na een cardiaal incident, zoals een hartinfarct, kunnen cardiale stimuli en fysieke sensaties (bijvoorbeeld: druk op de borst, verhoogde hartslag) angst uitlokken. Hoewel dit een normale reactie is na een ingrijpende medische gebeurtenis, blijkt uit onderzoek dat (aanhoudende) cardiale angst een nadelig prognostisch effect heeft bij patiënten met een hart- en vaatziekte, ongeacht ziekte-ernst en depressie. Zo is gebleken dat angstige patiënten na een hartinfarct een 36% hoger risico hebben op cardiale mortaliteit¹. Specifieker bleek angstgerelateerde vermijding van inspanning en oefening na een hartinfarct een belangrijke voorspeller van een major cardiac event².

Hartrevalidatie is onmisbaar gebleken voor fysiek en psychisch herstel na een cardiaal incident. Patiënten revalideren in een veilige setting met sport en spel. Vanuit psychologisch perspectief zijn de revalidatietrainingen in feite een exposure³ op fysieke inspanning en lichamelijke sensaties, zoals een verhoogde hartslag. De ervaring dat het lichaam inspanning weer aankan, geeft toename van vertrouwen. Angst en onzekerheid worden gepareerd door positieve ervaringen. Dit geldt echter niet voor iedereen.

In deze trial willen we de reguliere trainingen uitbreiden met een cognitief gedragstherapeutische techniek voor patiënten die verhoogde angstniveaus rapporteren bij aanvang van de hartrevalidatie. Het is namelijk bekend dat (cognitieve) vermijding angstklachten juist in stand houdt. Zij zullen voorafgaand aan de training gevraagd worden naar hun angstige verwachting ten aanzien van de inspanning. Een verwachting zou bijvoorbeeld kunnen zijn: "Als ik weer ga fietsen, zal mijn hartslag sterk toenemen en dat kan mijn hart niet aan". Door vervolgens in de trainingszaal te gaan fietsen, wordt deze gedachte



bewust getoetst. Na afloop van de training zal gevraagd worden naar hun oorspronkelijke verwachtingen en de resultaten van de training. Een resultaat kan zijn: "Hé, ik merk dat mijn hart dit aan kan". Wij verwachten dat bewustwording de leerervaring versterkt en de cardiale angst en vermijding meer zal doen afnemen in vergelijking met de reguliere zorg. De mate van cardiale angst (Cardiac Anxiety Questionnaire) twee maanden na afronding van de hartrevalidatie is onze primaire uitkomstmaat^{4,5}.

Huidige status

Deze studie zal worden uitgevoerd in een randomized controlled trial design. De studie is goedgekeurd door de lokale toetsingscommissie. In samenwerking met de fysiotherapeuten van de hartrevalidatie zijn we nu bezig met alle logistieke voorbereidingen. De verwachte inclusiedatum is begin 2020.

Klinische praktijk

Wij kijken ernaar uit om de combinatie van training en cognitieve therapie te onderzoeken. Dit zal ons nieuwe inzichten opleveren wat betreft het behandelen van angst in een vroeg stadium van hartrevalidatie. Bij positieve resultaten hopen we deze trainingsvorm verder te kunnen implementeren in de klinische praktijk.

Betrokken onderzoekers:

- dr. Dionne Kessing, GZ-Psycholoog
- dr. Hans Kelder, Epidemioloog/ Methodoloog
- drs. Foeke de Vries, GZ-Psycholoog in opleiding tot specialist (hoofdonderzoeker en contactpersoon)

Referenties:

- 1 Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2010; 72(6):563-9.
- 2 Van Beek MHCT, Zuidersma M, Lappenschaar M, Pop G, Roest AM, Van Balkom AJLM, et al. Prognostic association of cardiac anxiety with new cardiac events and mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry.* 2016; 209(5):400-6.
- 3 Voor meer informatie over de werkzaamheid van exposure: VGCT Factsheet Exposure: nieuwe inzichten (juni 2018): <https://www.vgct.nl/public/over-cgt/factsheets/factsheet-exposuretherapie-nieuwe-inzichten#>
- 4 Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, et al. The cardiac anxiety questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther.* 2000; 38(10):1039-53.
- 5 van Beek MHCT, Voshaar RCO, van Deelen FM, van Balkom AJLM, Pop G, Speckens AEM. The cardiac anxiety questionnaire: cross-validation among cardiac inpatients. *Int J Psychiatry Med.* 2012; 43(4):349-64.

Een overzicht van al het onderzoek dat is goedgekeurd door de Raad van Bestuur in de periode september - november 2019 is te vinden via deze QR-code.



Onderzoek naar de juiste dosering van het antibioticum vancomycine bij patiënten met overgewicht

Centrale vraag

Om patiënten met overgewicht optimaal te behandelen met medicatie is vaak een afwijkende dosering nodig. Hoe moet precies de dosering vancomycine aangepast worden bij patiënten met overgewicht?

Interventies

Eenmalig vancomycine via een infuus (in het kader van de studie)

Tot 48 uur daarna: een aantal bloedafnames om de vancomycine concentratie te meten.



Resultaat



Spreading in lichaamsgewicht van deelnemers: 60 – 235 kg.



Mensen met overgewicht scheiden vancomycine sneller uit, maar dit nam niet lineair toe. Op basis hiervan berekenden we de dosering die nodig is voor deze patiëntengroep.

Onderzoeksteam

Cornelis Smit (ziekenhuisapotheker), René Wiezer (chirurg), Eric van Dongen (anesthesioloog), Catherijne Knibbe (ziekenhuisapotheker).

Artsen en verpleegkundigen van de OK en chirurgie.

Wie deden mee aan het onderzoek?

St. Antonius Ziekenhuis: 20 patiënten die een maagverkleining of -omleiding ondergingen (BMI > 35 kg/m²).



20

CRCN, RadboudUMC: 8 gezonde vrijwilligers (BMI 28 – 25 kg/m²).



8

Alle deelnemers hadden een goede nierfunctie.

Conclusie

Doseeradvies:

Optimale dosis bij patiënten met overgewicht en goede nierfunctie: 35 mg/kg per dag (maximaal 5500 mg per dag). Indien continu infuus: opladen met 1500 mg.



35 mg

Hiermee worden mensen met overgewicht effectiever behandeld met een kleinere kans op bijwerkingen dan bij de standaard dosis van 2000 mg/dag of 40-45 mg/kg/dag:

Voorbeeld patient van 130 kg



■ Kans op effectieve behandeling
■ Kans op overdosering

Deze studie is gefinancierd door ZonMW (Project 836041004)