

STAND VAN ZAKEN **2** / INTERVIEW **4-7**
BEVOLKINGSONDERZOEK **7-8** / IN MEMORIAM **9**
TAAKHerschikking **11** / KWALITEIT: SFERD **12** / DE JUNIOR **15**
ENQUÊTE: KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE **16** / THEMA: MULTI-
OMICS **19-32** / PATIËNTENVOORLICHTING **32** / COLUMN **33**
COMMENTAAR: MEDICIJNPRIJZEN **35** / DE SENIOR **37**
MDL-TRANSFERS **38** / PROEFSCHRIFTEN **39** / DE AFDELING **41**



MAGMA

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING
VAN MAAG-DARM-LEVERARTSEN

JAARGANG 26 / NUMMER 1 / MAART 2020



MULTI-OMICS:

Innovatieve ontwikkelingen in de endoscopie



De roerige twintiger jaren van de 21ste eeuw: cyber-attacks!

Recent werd de Universiteit Maastricht gegijzeld door *ransomware*. Inmiddels weten we dat er losgeld is betaald. Het nieuwe decennium was nog maar enkele dagen oud of een aantal ziekenhuizen werd gehackt via een lek in Citrix, het (meest gebruikte) softwareprogramma waarmee we van buiten het ziekenhuis kunnen inloggen in elektronische patiëntendossiers en onze desktop op het werk.

Dit soort criminele aanvallen gaat ongetwijfeld toenemen. Cybercriminelen worden steeds geraffineerder. Met *phishing* wordt toegang verkregen tot onze inlogcodes. Door het gebruik van e-mailadressen van personen die we kennen, wordt het steeds lastiger om daaraan niet ten prooi te vallen. Ook onze mobiele apparatuur is voor criminelen toegankelijk. En omdat deze inmiddels een aardige weergave vormt van onze persoonlijkheid, ontstaat het risico dat we met persoonlijke zaken gechanteerd worden.

Vanzelfsprekend moeten grote instellingen als ziekenhuizen dit soort criminaliteit voorkomen. In de praktijk betekent dit: allereerst zorgen voor veilige, up-to-date computerhardware en -software. Dat nog lang niet overal Windows 7 is vervangen door Windows 10, is in dit licht dan ook bedroevend. De ondersteuning van Windows 7 is per 14 januari 2020 beëindigd en werd al anderhalf jaar geleden aangekondigd. En dan Citrix: dit bedrijf biedt pakketten die heel veilig zijn. Maar niet alle ziekenhuizen kiezen voor de meest veilige – en waarschijnlijk duurste – opties.

Echter, het grootste gevaar zit 'm in de computer thuis. De individuele gebruiker en ziekenhuismedewerker, die zo lang mogelijk dezelfde apparatuur en software gebruikt, en na de voorbereiding van de poli van de volgende dag 's avonds het internet nog even opgaat op zoek naar een leuke vakantie, een mooi nieuw huis of een goede aanbieding op Marktplaats. Wij, individuele ziekenhuismedewerkers en MDL-artsen, zijn ons van geen risico bewust, het ontbreekt ons aan veiligheidsbewustzijn. De meest eenvoudige oplossing voor de gemiddelde softwarerentenier is: zo snel mogelijk updaten en upgraden naar de laatste versies. Nog beter is het wellicht om iedere paar jaar – ik beken: zelf doe ik zo'n acht jaar met een PC of laptop – nieuwe hardware aan te schaffen, voorzien van de meest actuele programma's en veiligheidsssoftware.

Hier ligt een belangrijke taak voor onze ziekenhuizen: alle medewerkers die ook buiten het ziekenhuis toegang (moeten) hebben tot EPD's of de werk-desktop, met behulp van de ICT-afdeling voorzien van veilige en up-to-date apparatuur. Kant en klaar, inclusief de nieuwste software en – waar nodig c.q. mogelijk – geblokkeerd voor individuele wijzigingen. Dat kost wat, maar als we hackers niet steeds een stap voorblijven, komt een schreeuw om hulp op een gegeven moment te laat.

Rob de Knegt

► **REFERENTIES** bij artikelen vindt u in de **DIGITALE** editie. Kijk op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities en download de pdf. De referenties zijn bijgevoegd vanaf pagina 45.

COLOFON

MAGMA is een uitgave van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Het magazine wordt gratis toegezonden aan Nederlandse MDL-artsen en MDL-geïnteresseerde specialisten, medische bibliotheken en besturen van patiëntenorganisaties. MAGMA verschijnt vier keer per jaar.

Oplage

2750 exemplaren

Redactie

Geert Bulte
Sietske Corporaal
Marina Grubben
Marloes van Ierland
Rob de Knegt
Ger Koek
Susanne Korsse
Govert Veldhuijzen

Eindredactie

Van Luyken

Redactieadres

Dr. R.J. de Knegt,
hoofredacteur MAGMA
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA ROTTERDAM
E: r.deknegt@erasmusmc.nl

Abonnementen

Secretariaat NVMDL
Postbus 657
2003 RR Haarlem
E: secretariaat@mdl.nl

Vormgeving

M.Art, Haarlem
grafische vormgeving

Druk

Deltabach Grafimedia BV
Nieuw-Vennep
ISSN: 1384-5012

MAGMA

Magma is, volgens Van Dale, 'de gesmolten massa van silicaten en oxiden in het binnenste der aarde'. Het staat als naam van dit tijdschrift voor het binnenste van de mens én voor de dynamiek van het vakgebied maag-darm-leverziekten.

COVERFOTO

STUDIO78, Bart Reitsma

MAGMA is het tijdschrift van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL). De inhoud ervan wordt bepaald door een onafhankelijke Redactieraad van 8 à 10 NVMDL-leden, inclusief 1 à 2 leden van NVMDL i.o. Deze onafhankelijkheid houdt in dat de artikelen in MAGMA niet noodzakelijkerwijs het standpunt van de NVMDL weergeven.

Wil je reageren op een artikel? Heb je een bijdrage als JUNIOR of SENIOR?

Wend je dan tot de redactie via r.deknegt@erasmusmc.nl.

BVO 2.0

Het landelijke bevolkingsonderzoek naar darmkanker is met veel succes stapsgewijs ingevoerd vanaf 2014. Alle Nederlanders in de leeftijdscategorie van 55–75 jaar krijgen nu eens in de twee jaar een ontlastingstest op bloed thuisgestuurd. De deelnamegraad is hoger dan verwacht (73% in 2018), de test spoort meer op en er treden minder ernstige complicaties op bij de uitgevoerde coloscopieën dan verwacht (0,04%). Bij 42% van de mensen die naar aanleiding van een positieve ontlastingstest een coloscopie ondergaan, wordt een gevorderde poliep of kanker gevonden.

Door het bevolkingsonderzoek worden naar verwachting op termijn jaarlijks bijna één op de vijf gevallen van darmkanker en ruim één op de drie sterfgevallen aan darmkanker voorkomen. En dat tegen een kostenpost van ‘slechts’ 2.200 euro per gewonnen levensjaar, hetgeen ruim onder de grens van 20.000 euro ligt (wat een gewonnen levensjaar in Nederland maximaal mag kosten).

Hoe kunnen we het nog beter doen voor die vier op de vijf gevallen van darmkanker die nu *niet* worden voorkomen? Net als in de Europese richtlijn zou de leeftijdsgrens voor het bevolkingsonderzoek moeten worden verlaagd van 55 naar 50 jaar. Hiermee kunnen we op termijn in deze leeftijdscategorie 750-1000 darmkankers opsporen. Vaak betreft dit vroege tumoren die wij als MDL-artsen endoscopisch kunnen behandelen. Verder zullen er nog meer poliepen worden ontdekt en behandeld, waardoor de incidentie van darmkanker zal afnemen.

Een belangrijke voorwaarde is wel dat uitbreiding van het bevolkingsonderzoek niet ten koste mag gaan van de andere MDL-zorg. Na de oogartsen zijn het de MDL-artsen die de langste wachttijden hebben voor poliklinische zorg. Dit wordt in de media toegedicht aan het bevolkingsonderzoek. Een goede analyse van de impact van het verlagen van de leeftijdsgrens voor het bevolkingsonderzoek op de capaciteit van de MDL-zorg is een stap die niet mag worden overgeslagen. Met de naderende 0,0% groei aan uitgaven voor medisch-specialistische zorg in 2022 is dat een uitdaging die ik graag met u aanga!

Was getekend,
Frank Vleggaar
 -voorzitter-



Big, Bigger, Biggest Data: kunstmatige of echte intelligentie?

We leven als klinische en basale onderzoekers in een ongelofelijk interessante tijd. In alle facetten van het wetenschappelijk onderzoek, preklinisch of klinisch, is een schaalvergroting opgetreden die de staat van het huidige onderzoek onherkenbaar heeft veranderd. In korte tijd is het doen van een enkele PCR¹ vervangen door het uitvoeren van ribonucleïnezuur (RNA)²-sequencing waarbij niet een enkel gen maar direct >20.000 genen in één keer kunnen worden bepaald. Gen-expressie kan nu in een handomdraai op het niveau van één enkele cel worden uitgevoerd middels *single cell-sequencing*. Meer dichtbij, in de dagelijkse praktijk: dankzij *artificial intelligence* ofwel kunstmatige intelligentie kunnen we inmiddels tumorlaesies herkennen op CT-scans. En het zal niet lang meer duren voor we op basis van *machine learning* kunnen voorspellen welke dure geneesmiddelen bij welke patiënt het beste effect hebben. Kortom, de wetenschappelijke onderzoekspraktijk is fundamenteel veranderd en zal in toenemende mate invloed hebben op klinische werkzaamheden.

In deze *MAGMA* laten we een aantal specialisten aan het woord over hun onderzoek, dat varieert van onderzoek naar het microbioom en het epigenoom tot endoscopische beeldherkenning met behulp van *artificial intelligence* (AI) en het voorspellen van naadlekkage na colorectale chirurgie. Het is belangrijk om te vermelden dat dit type onderzoek slechts een deel van de puzzel betreft en vaak leidt tot nieuwe hypothesen en vragen die weer op andere manieren moeten worden beantwoord. Het is echter van groot belang dat ook klinici inzicht hebben in de enorme en snelle ontwikkelingen die gaande zijn wanneer we het hebben over *big data*, *multi-omics* en *artificial intelligence*.

We vertrouwen erop u een beknopt overzicht te geven van mooi *big data*-onderzoek binnen de MDL in Nederland. Veel leesplezier!



Wouter de Jonge,
Amsterdam UMC



Rinse Weersma,
UMC Groningen

¹ *polymerasekettingreactie (PCR, van polymerase chain reaction): een manier om uit zeer kleine hoeveelheden DNA een of meer gedeeltes te multipliceren (amplificeren) om het te kunnen analyseren.*

² <https://nl.wikipedia.org/wiki/Ribonucle%C3%AFnezuur>

U kunt *MAGMA* 1-2020 met BIJLAGEN te allen tijde raadplegen via www.mdl.nl/MAGMA.

AMBITIE ZUYDERLAND MEDISCH CENTRUM ALS LANDELIJK KOPLOPER IN E-COACHING

Binnen twee jaar heeft 95 procent IBD-patiënten digitale begeleiding

Dat Zuyderland Medisch Centrum's strategie *De beste zorg, zo thuis mogelijk* geen loze belofte is, laat het ziekenhuis in Sittard zien aan de hand van concrete cijfers. Begin dit jaar kreeg de 1500^{ste} patiënt een digitale coach. In geen enkel ander ziekenhuis in Nederland hebben zo veel patiënten een e-coach. De grootste groep patiënten (1000) binnen Zuyderland maakt gebruik van MijnIBDCoach. In totaal telt Zuyderland 2500 IBD-patiënten. "Binnen twee jaar willen we zo goed als al onze IBD-patiënten aan een e-coach hebben gekoppeld", zegt Roel Goffin, lid Raad van bestuur Zuyderland MC, zonder met de ogen te knippen.

De strategie van Zuyderland is erop gericht de beste medisch-specialistische basis- en complexe zorg te bieden op de beste plaats voor de patiënt. "Dat is in veel gevallen thuis of dicht bij de thuissituatie", licht Goffin toe. "E-health speelt hierin een belangrijke rol en dat willen we grootschalig uitrollen. We hebben daar een plan voor én afspraken met zorgverzekeraars. Er zijn gemarkeerde budgetten vrijgemaakt om deze veranderingen te faciliteren. We doen deze transitie fasegewijs, alles tegelijkertijd is geen optie. Het moet voor de organisatie behapbaar blijven. Voor de eerste uitrol van *e-health*toepassingen hebben we MDL en neurologie als prioriteit benoemd. Dat proces moet binnen twee jaar zijn afgerond. We vinden dat we concrete voorbeelden nodig hebben als bewijsvoering dat deze transitie realistisch is en leidt tot de medisch-specialistische zorg van de toekomst."

Daling ziekenhuisopnames

Als MDL-arts en één van de bestuurders van het Medisch Specialistisch Bedrijf Zuyderland (zie p.5 e.v.) is Liekele Oostenbrug nauw betrokken bij de toepassing van *e-health* in het Sittardse ziekenhuis. Ook hij is pleitbezorger om digitale coaches steeds grootschaliger in te zetten en van *e-health*toepassingen steeds meer 'gewone zorg' te maken voor patiënten met een

chronische aandoening en een hoge ziektelast. "Patiënten met een digitale coach ondervinden het comfort dat zij minder de poli bezoeken. Van onze kant hebben we sneller in de gaten dat het minder goed gaat met een patiënt. Dat zien we aan de hand van de periodieke digitale interviews, aan de vragenlijst die een patiënt online invult en natuurlijk de laboratoriumwaarden die we binnenkrijgen. Dus voordat patiënten zelf in de gaten hebben dat er zich iets aan

het ontwikkelen is, nemen we al contact met hen op."

MijnIBDCoach werd ontwikkeld onder leiding van Marieke Pierik, MDL-arts in het MUMC+. Samen met (onder andere) Zuyderland MC werd vervolgens in een studie aangetoond dat patiënten veilig konden worden vervolgd, met een sterke daling in het aantal polibezoeken. In deze studie bleek ook dat het aantal ziekenhuisopnames voor deze groep patiënten met maar liefst de helft kon afnemen. Oostenbrug: "Bovendien constateerden we bij hen een grotere therapietrouw."

Verwerking patiënteninformatie

De stroom aan patiënteninformatie die via de digitale coaching binnenkomt, zorgt voor een volstrekt andere werkstroom dan de bedrijfsvoering die de MDL-afdeling van oudsher gewend is. "Waar wij tegen-



E-health zorgt voor een volstrekt andere werkstroom

Symposium

Roel Goffin en Liekele Oostenbrug spreken tijdens het symposium **Van spreekkamer naar woonkamer. E-health: een vloek of een zegen?** dat het ziekenhuis op **9 maart (17-21 uur)** houdt voor medisch specialisten en arts-assistenten. Tijdens het symposium delen Zuyderland en de Samenwerkende Topklinische (opleidings)Ziekenhuizen (STZ) hun gezamenlijke visie op innovatie en de rol van e-health. Aanmelding is gewenst (www.zuyderland.nl). Er zijn geen deelnemerskosten verschuldigd.

aan lopen,” erkent Oostenbrug, “is dat alle binnenkomende informatie moet worden verwerkt. Daar is eigenlijk nooit tijd voor ingeruimd. Want, zou je zeggen, je houdt tijd over als patiënten niet op de poli of in de kliniek komen. De praktijk wijst anders uit. Wij zitten in een regio met behoorlijke wachttijden, dus iedereen die even vrij is, krijgt onmiddellijk een nieuwe patiënt. Wat we zien, is dat onze verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten vaak tot 's avonds zeven uur nog bezig zijn met gegevensverwerking. Dat heeft zich geleidelijk opgebouwd. In het begin doe je het erbij. Het wordt steeds meer, maar je krijgt er ook meer routine in. Totdat het nog weer groter wordt en je de kikker wordt die in het steeds heter wordende water blijft zitten. Met 1000 patiënten die MijnIBDCoach gebruiken, hebben we de grens bereikt van wat we in de bestaande bedrijfsvoering aankunnen.”

Bedrijfsvoering

Met grootschalige ICT-projecten voor patiëntondersteuning in een ziekenhuisomgeving, stelt Goffin, is nog maar heel weinig ervaring opgedaan. “De neiging is om het oude proces aan te houden en het nieuwe erbij te doen. Als we in Nederland willen omschakelen naar zware, ICT-ondersteunde chronische zorg in ziekenhuizen, is het de kunst om op enig moment de knoop door te hakken en te zeggen: we kiezen voor digitaal, tenzij. Als je de twee processen naast elkaar operationeel houdt, raakt de bedrijfsvoering kwetsbaar. Om nog maar te zwijgen over de extra kosten die worden gemaakt met investeringen in het systeem en medewerkers. Het is het klassieke dilemma waarvoor veel ziekenhuizen zich geplaatst zien. Ook voor ons komt het moment naderbij dat we tegen het bestaande proces zeggen: dit is plan B. We schakelen nu om naar plan A. En plan B komt alleen maar terug als plan A niet werkt.”

Goffin hecht eraan te benadrukken dat Zuyderland en Maastricht UMC+ nog steeds intensief samenwerken: “Niet alleen in het begintraject, gedurende de studie, maar ook nu werken we continu aan toepassingen die

het gebruik nog beter toepasbaar maken in de perifere praktijk. Ik pleit er dan ook voor dat ziekenhuizen bij de implementatie van *e-health* samen optrekken en niet ieder voor zich het wiel proberen uit te vinden. Geen enkel ziekenhuis heeft ervaring met het grootschalig uitrollen van *e-health*toepassingen. Laten we vooral van elkaars ervaringen gebruikmaken. Samen leren we de procesverandering sneller te doorgronden en door te voeren.”

De Zuyderland-bestuurder vindt het ook bijzonder dat de analyse van de data die patiënten digitaal aanreiken, achter de voordeur van de afzonderlijke ziekenhuizen plaatsvindt. “In deze moderne tijd met algoritmes moeten er toch mogelijkheden zijn om op veel grotere schaal veel rijkere data uit toepassingen te halen? Is het wel slim om per ziekenhuis zo'n backoffice te hebben? Google en Apple gebruiken hun data toch ook niet per stad of dorp? Als ziekenhuizen moeten wij nadenken over hoe je maximaal

rendement haalt uit je gezamenlijke backoffice middels zogenoemde *smart health centers* of *virtual health centers*.”

Met ruim een derde van de IBD-patiënten met een MijnIBDCoach zit de backoffice van Zuyderland aan het plafond van haar capaciteit. Oostenbrug: “In periodes dat wat meer ruimte ontstaat, nodigen we nieuwe patiënten uit om mee te doen met de IBD-coach. De vraag is er! Patiënten zitten samen in de wachtkamer. En ‘ons kent ons’ geldt zeker voor Limburgers. Dus krijgen we de vraag: ‘waarom ik niet en de ander wel?’ Dit krijgen we nu nog wel uitgelegd, maar dat houdt op een gegeven moment op. Daarom willen we heel graag dat binnen twee jaar plan A operationeel is en we 95 procent van de IBD-patiënten digitaal begeleiden. Met zo'n centrale back-office blijft wellicht ook in de toekomst zorg organiseerbaar. Tegelijkertijd is voor de MDL-arts en de verpleegkundige de band met de patiënt de basis om goede zorg te kunnen verlenen. Hiervoor zal dus een oplossing moeten komen.”

Duaal management op hoogste niveau

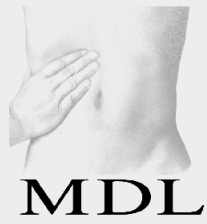
Liekele Oostenbrug werkt twee dagen als MDL-arts in het Zuyderland Medisch Centrum. De andere tweeënhalve dag is hij – samen met een chirurg en een nucleair geneeskundige – bestuurder van het Medisch Specialistisch Bedrijf (MSB) van Zuyderland. Het MSB is een coöperatie van zo'n 400 vrijgevestigde medisch specialisten en medisch specialisten in loondienst van Zuyderland. “Samen met de Raad van Bestuur vormen wij sinds 1 juli vorig jaar de Bestuursraad van het ziekenhuis.”

In dit nieuwe bestuurlijke platform komen alle relevante onderwerpen rond de Zuyderland-organisatie en het MSB op één tafel. Er is

geen afzonderlijk bestuursoverleg meer van de Raad van Bestuur respectievelijk Bestuur MSB, die wel elk hun eigen bestuurlijke taken en bevoegdheden behouden en daarvoor zelfstandig verantwoordelijk blijven. Oostenbrug: “We vergaderen en besluiten alles en altijd samen, hetgeen afstemming en draagvlak ten goede komt.”

Drie niveaus

Sinds de fusie is binnen Zuyderland duaal management geïntroduceerd. De betrokkenheid van medisch specialisten bij bestuur en management van de organisatie wordt als essentieel gezien om inhoud en bedrijfsvoe-



ADVERTENTIE

ring samen te brengen in de aansturing. "Als medisch specialisten hebben we inhoudsdeskundigheid en daarmee invloed op de inrichting en daadwerkelijke uitvoering van de zorgprocessen", aldus Oostenbrug. "Vanuit die deskundigheid en gezamenlijk belang nemen we medeverantwoordelijkheid voor de uitvoering van de strategie van het ziekenhuis." Met het MSB zijn de medisch specialisten nu dus ook vertegenwoordigd in de hoogste managementlaag van de organisatie. "Daarmee is de cirkel rond", stelt Oostenbrug vast. "Als één van de eerste ziekenhuizen hebben we ooit in de tweede managementlaag een dokter naast een bedrijfsmanager gezet. Het idee was dat er dan besluiten worden genomen die op meer draagvlak kunnen rekenen bij de medische staf. De volgende stap was gezamenlijke verantwoordelijkheid aanbrengen in de derde managementlaag. Om te voorkomen dat dokters van hun afdelingshoofd de reactie krijgen: 'daar gaan jullie niet over'. Deze lijn,

die we ritssluiting noemen, is nu ook naar de eerste managementlaag doorgetrokken." Duaal management betekent in de visie van Oostenbrug dat je twee partijen bij elkaar brengt die een natuurlijke dialoog met elkaar kunnen voeren. "De constellatie van één medisch bedrijf, één loket hadden we als specialisten al bij de fusie afgesproken. In die fusieperiode ontdekte ook de Raad van Bestuur dat deze constellatie heel effectief was. Er werden sneller besluiten genomen zonder dat de kwaliteit eronder leed. Dat we nu een Bestuursraad hebben, is in feite een natuurlijke doorontwikkeling."

Om draagvlak te houden bij de achterban gaan Liekele Oostenbrug en zijn twee medebestuurders van het MSB bij alle vakgroepen langs, niet alleen bij het dagelijks bestuur. "Daarmee bespreken we de actualiteit, gaan we in dialoog en halen we op wat er leeft. Dat wordt erg gewaardeerd."



Liekele Oostenbrug:
MDL-arts én lid
Bestuursraad

DARM

Bevolkingsonderzoek darmkanker: balans na eerste zeven vette jaren

Het landelijk bevolkingsonderzoek darmkanker is in 2014 gefaseerd ingevoerd in Nederland. Sinds 2018 wordt 99 procent van de doelgroep bereikt en kunnen we spreken van een succesvolle introductie van het bevolkingsonderzoek. In 2020 gaat het programma zijn zevende jaar in: tijd om in *MAGMA* de balans op te maken.

Waarom doen we het ook alweer?

Darmkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker in Nederland. De ziekte komt vaker voor bij mannen dan vrouwen en het grootste deel van de patiënten is ouder dan 55 jaar. Met het bevolkingsonderzoek kan darmkanker worden voorkomen of in een vroegtijdig stadium worden ontdekt en behandeld. Bij een vroegtijdige ontdekking is de kans op genezing groter en de behandeling minder zwaar. Ook kan een mogelijk voorstadium van darmkanker worden gevonden. De behandeling van een voorstadium kan darmkanker voorkomen.

Jaarlijks krijgen circa 14.000 mensen dikke darmkanker en overlijden 5.000 mensen aan darmkanker. Door het bevolkingsonderzoek wordt in de toekomst per jaar bijna één op de vijf gevallen van darmkanker en ruim één op de drie sterfgevallen aan darmkanker voorkomen [1].

Status darmkankerscreening in Nederland

Voor de darmkankerscreening worden mensen van 55 tot 75 jaar elke twee jaar uitgenodigd. Inmiddels is iedereen van deze doelgroep minimaal één keer voor

de ontlastingstest (FIT) uitgenodigd. Dit zijn ongeveer 2,2 miljoen mensen per jaar. Deelnemers nemen zelf een monster van de ontlasting en sturen dit monster op naar één van de vier screeningslaboratoria.

Coloscopie na ongunstige uitslag

De uitslag van de test is ongunstig als de hoeveelheid bloed boven de afkapwaarde (47 microgram hemoglobine (Hb) per gram ontlasting) ligt. Bij zo'n uitslag volgt verwijzing voor een coloscopie. Op dit moment werken in Nederland 75 coloscopiecentra, met in totaal 118 coloscopielocaties aan het



bevolkingsonderzoek darmkanker. Het aantal gecertificeerde endoscopisten voor dit bevolkingsonderzoek is 454. Zij voeren voor het bevolkingsonderzoek jaarlijks ongeveer 63.000 coloscopieën uit.

Meer deelnemers, hoge deelnametrouw

Uit de evaluatie van de eerste vier jaar (van 2014 tot en met 2017) bleek dat meer mensen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker hebben deelgenomen dan was verwacht. Er zijn hierdoor ook meer darmkankers en poliepen opgespoord: per 1.000 deelnemers zijn bij bijna 4 mensen darmkanker en bij bijna 20 mensen een voorstadium van darmkanker gevonden. In 2018 hebben van de 2,2 miljoen uitgenodigden ruim 1,5 miljoen vrouwen en mannen meegedaan. Er zijn ruim 3.700 darmkankers gevonden en ruim 20.000 voorlopers van darmkanker.

Meer opgespoord dan verwacht

Het aantal deelnemers aan het bevolkingsonderzoek darmkanker is en blijft hoog: in de eerste ronde ongeveer 73 procent en in vervolgronden 78 procent. Het aantal verwijzingen voor een coloscopie in vervolgrondes is in 2018 lager. Dat komt omdat de ontlastingstest in de eerste ronde een hoog percentage van de darmkankers heeft opgespoord: ongeveer 85 procent. De vervolgrondes moeten uitwijzen of de

gevoeligheid van de test zo hoog blijft en of het risico dat kanker tussen twee deelnemerondes wordt ontdekt, laag blijft. Ook is het bevolkingsonderzoek zeer kosteneffectief: één gewonnen levensjaar (QALY) door het bevolkingsonderzoek kost € 2.200. In Nederland mag een QALY maximaal € 20.000 kosten.

Internationaal voorbeeldland

Door de hoge opkomst en de hoge kwaliteitsstandaarden wordt het Nederlandse bevolkingsonderzoek internationaal als voorbeeld beschouwd. Veel landen zoeken contact met (MDL-)experts in Nederland of komen bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) als regisseur van de bevolkingsonderzoeken op bezoek om te kijken hoe het hier is georganiseerd. Dit jaar organiseert het RIVM samen met een aantal experts voorafgaand aan de World Endoscopy Organization (WEO) een bijeenkomst voor andere landen om van onze opzet te leren.

Goede registratie belangrijk, geen over-registratie

Bij de invoering van het bevolkingsonderzoek is veel geïnvesteerd in goede kwaliteitsstandaarden en de registratie. Een goede registratie is belangrijk voor het RIVM en betrokken partijen, omdat de cijfers processen inzichtelijk maken.

Met die informatie kunnen het RIVM en de screeningsorganisaties deelnemers aan screening, de endoscopiecentra en endoscopisten helpen om de kwaliteit en veiligheid te bewaken en waar nodig te verbeteren. In 2020 en 2021 laat het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) het bevolkingsonderzoek naar darmkanker evalueren door de Gezondheidsraad (GR). De GR kijkt daarbij naar de uitkomsten van het bevolkingsonderzoek, de verhouding tussen de opbrengst en het risico op complicaties, en of de juiste doelgroep wordt uitgenodigd. Het RIVM realiseert zich dat goede registratie ook extra administratie veroorzaakt en wil over-registratie op termijn verminderen zonder verlies van kwaliteit of veiligheid. Het is immers van groot belang de hoge opbrengst en goede kwaliteit te behouden, die dankzij de inzet van alle betrokken ketenpartners en endoscopisten is bereikt.

Namens het RIVM,
Diana Verburg en Iris Seriese

Referenties

1. <https://www.rivm.nl/documenten/monitoring-evaluatie-bvo-darmkanker-2017>
2. <https://www.rivm.nl/bevolkingsonderzoek-darmkanker>
3. <https://www.rivm.nl/monitoring-evaluatie-bevolkingsonderzoek-darmkanker>



Iris Seriese, Programmacoördinator Darmkankerscreening RIVM sinds 23 april 2019.

Het RIVM coördineert en regisseert het bevolkingsonderzoek in opdracht van het Ministerie van VWS.

Contact: iris.seriese@rivm.nl.

Fokko Nagengast

Op 21 december 2019 is Fokko Nagengast op 69-jarige leeftijd overleden. Fokko was tussen 1978 en 2015 aan het Radboudumc in Nijmegen verbonden. Na Wim Hopman en Wilbert Peters is Fokko het derde staf lid van de afdeling MDL van het Radboudumc die ons kort na zijn pensionering is ontvallen.

Fokko, geboren Groninger, studeerde geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen en werd in Deventer en Nijmegen (sinds 1978) opgeleid tot internist. Daarna volgde hij de opleiding tot MDL-arts bij prof. dr. Jan van Tongeren. Op 1 oktober 1985 werd hij geregistreerd als MDL-arts.

Na de pensionering van Van Tongeren in 1990 was Fokko korte tijd de enige MDL-arts binnen het Radboudumc. Dit heeft hem er niet van weerhouden om met veel energie te bouwen aan de afdeling MDL.

Fokko was voor ons dé vraagbaak als het ging om complexe MDL-problemen en daarbij van onschatbare waarde. Zo presenteerde ik hem een patiënt met anemie als gevolg van gastro-intestinaal bloedverlies bij angiodysplasieën. Deze patiënt moest wekelijks worden getransfundeerd en we waren ten einde raad. Mijn voorstel was om via een laparotomie een endoscopie van de dunne darm uit te voeren om zo de angiodysplasieën te behandelen. Fokko vroeg of ik naar het hart had geluisterd en voorspelde dat deze patiënt een aortaklepstenose had. Hij had natuurlijk gelijk en wist het syndroom van Heyde bij deze patiënt te diagnosticeren. De patiënt onderging een aortaklepvervangingsoperatie en was van zijn anemie af (*NTvG 2000;144:2237-40*).

Endoscopie

Tussen 1991 en 2005 was Fokko hoofd van de Centrale Endoscopie en heeft in die hoedanigheid het landelijke speelveld veranderd. Zijn adagium: als er geen reden is om te scopiëren, is er reden om *niet* te scopiëren. Als endoscopist heeft Fokko zich ingezet voor de ontwikkeling van de richtlijn sedatie en bewaking van de patiënt bij endoscopisch onderzoek. Het is mede aan Fokko te danken dat er een werkzame

richtlijn ontstond waarin de werkrelatie tussen anesthesisten en MDL-artsen geregeld werd. Fokko's opvatting (MDL-artsen geven sedatie) ging destijds lijnrecht tegen de heersende opvatting in.

Wetenschap

Fokko was een sterk klinisch gerichte onderzoeker met veel interesse in basale pathofysiologische mechanismen in het ontstaan van ziekten. Zijn proefschrift (*Factors influencing secondary bile acid formation in man. With reference to colonic carcinogenesis*, 30 september 1988) was hiervan een weerslag.

Na zijn promotie heeft Fokko, vooral samen met Wilbert Peters (biochemicus) en de Universiteit Wageningen (Ellen Kampman), een onderzoekslijn opgezet over de relatie en interactie van omgevingsfactoren met een genetische predispositie voor het ontstaan van coloncarcinoom en de ontwikkeling van premaligne adenomen. Later werkte hij samen met Jan Kleibeuker (UMCG) en Hans Vasen (LUMC) aan betere diagnostiek bij patiënten met een verhoogd risico op darmkanker. Hij stond aan de basis van de Chromolynch-studie, waarbij chromo-endoscopie werd vergeleken met conventionele endoscopie bij de detectie van adenomen bij Lynch-patiënten (*Gastrointest Endosc 2019. Oct;90(4):624-632*).

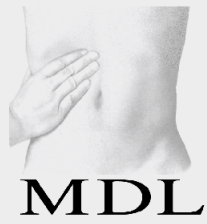
Binnen deze onderzoeksnetwerken kwamen zijn talenten het best tot zijn recht. Zijn onderzoek heeft geresulteerd in 10 proefschriften en ruim 200 publicaties. In 2012 werd hem namens de NVGE de Frieda de Hartog Jager-penning verleend, een tweejaarlijkse prijs voor de arts-onderzoeker die zich het meest verdienstelijk heeft gemaakt op het gebied van de gastro-intestinale oncologie.



Fokko droeg onderwijs een warm hart toe. Het door hem en Harry van Goor (chirurg) gemoderniseerde MDL-onderwijsblok was een van de best gewaardeerde blokken, wat in 2010 voor beiden resulteerde in de titel 'Docent van het jaar'.

Op 9 april 2015 nam Fokko als stafarts afscheid van het Radboudumc met een prachtig afscheidsymposium rondom erfelijke darmkanker. De overdrachtszaal midden in het hart van het Endoscopiecentrum werd omgedoopt tot 'Fokko Nagengastzaal' en door Fokko zelf geopend. Zo worden wij dagelijks herinnerd aan de *pater familias* van onze afdeling.

Namens de staf MDL, Radboudumc
Joost PH Drenth



ADVERTENTIE

Even voorstellen: beroepsvereniging verpleegkundigen MDL-zorg



Thea Korpershoek

Zoals aangekondigd vindt u vanaf heden in elke *MAGMA* een bijdrage van taakherschkers in de MDL-zorg. Thea Korpershoek, voorzitter van Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland Maag Darm Lever (V&VN MDL) trapt af door de beroepsvereniging aan u voor te stellen. Welke verpleegkundigen/verpleegkundig specialisten vinden daar onderdak en wat doet de vereniging?

V&VN MDL is onderdeel van de landelijke beroepsvereniging V&VN, aanspreekpunt en spreekbuis voor de beroepsontwikkeling en positionering van verpleegkundigen in Nederland. De afdeling MDL is opgericht in 2010, begon met 343 leden en is na tien jaar verdubbeld tot 700 leden.

Netwerken

V&VN MDL richt zich op MDL-verpleegkundigen (onder andere lever en IBD), endoscopieverpleegkundigen en -assistenten, verpleegkundig endoscopisten (VE), leidinggevenden endoscopie, voedingsverpleegkundigen, chirurgie-oncologie MDL-verpleegkundigen en de verpleegkundig specialisten (VS) MDL. Al deze groepen onderhouden binnen de vereniging een eigen netwerk.

Daarnaast werken we samen met de andere beroepsgroepen binnen de MDL via NVMDL, NVGE, NVH en ICC. Ook zijn er contacten met beroepsverenigingen, patiëntenverenigingen en opleidingen die een link hebben met ons specialisme.

Hoofddoelen

Aandacht voor een juiste wijze van taakherschikking en taakdelegatie binnen het specialisme MDL en het positioneren van de verschillende functies, zien we als onze voornaamste taak, naast de meer 'traditio-

nele' rol van een beroepsvereniging: delen van kennis, leren van elkaar, en onszelf ontwikkelen in de zorg voor de MDL-patiënt.

Expertisegebied

De afgelopen jaren hebben we ons ingezet voor het expertisegebied MDL: ontwikkelen van functieprofielen voor de MDL-verpleegkundige, endoscopieverpleegkundige en -assistent, VE en voedingsverpleegkundige. Daarnaast hebben we voor de opleidingen endoscopieverpleegkundige en VE de erkenning door het College Zorg Opleidingen (CZO) kunnen realiseren.

Samenwerken bij taakherschikking

De V&VN MDL participeert samen met de NVMDL in de Werkgroep Taakherschikking, met als doel landelijk eenduidigheid te creëren omtrent de inzet van de verschillende professionals, maar ook duidelijkheid omtrent de taken en de bevoegdheden. Er zijn werkformulieren taakherschikking/taakdelegatie MDL ontwikkeld voor de VS MDL en voor de VE. Daarnaast is er tijdens de MDL-kwaliteitsvisiting nu ook specifiek aandacht voor taakherschikking: ook de VS MDL en de VE worden daarbij betrokken. Dit is uniek in Nederland, we zijn als MDL hierin echt een voorbeeld voor andere specialismen.

Alle V&VN MDL-leden hebben de mogelijkheid om lid te worden van de NVMDL en zijn automatisch buitengewoon lid van de NVGE. Mede hierdoor worden ze op de hoogte gehouden middels de nieuwsbrief en is er mogelijkheid te participeren in verschillende werkgroepen.

Ieder V&VN MDL-netwerk organiseert minimaal jaarlijks één landelijke scholing en daarnaast wordt er in samenwerking met de NVGE – tijdens de Digestive Disease Days

(DDD) in Veldhoven – twee keer per jaar een congresdag voor de V&VN MDL georganiseerd.

Abstracts

Vanaf 2019 bieden we, samen met de NVGE, de mogelijkheid om jaarlijks een abstract in te dienen bij de V&VN MDL. Een abstract kan een wetenschappelijk onderzoek zijn, maar mag ook gericht zijn op een kwaliteitsverbetering of *best practice*. Tijdens het najaarscongres worden abstracts gepresenteerd en ontvangt het beste abstract een prijs. We zijn hiermee een van de eerste verpleegkundige beroepsverenigingen die een platform bieden voor het delen van verpleegkundig wetenschappelijk onderzoek en kwaliteitsverbeteringen.

Social media

Op dit moment richten we ons op het gebruik van social media, we zijn te volgen op LinkedIn en Facebook. Daarnaast start dit jaar een Social Live-programma via V&VN MDL, waarin leden online met elkaar in contact kunnen komen en over verschillende onderwerpen met elkaar in gesprek kunnen gaan. Ook wordt dit jaar de nieuwe website ingericht: mdl.venvn.nl.

De volgende keer zullen we de taken en verantwoordelijkheden van de *physician assistant* MDL en de VS MDL aan bod laten komen. Later komen ook de andere functies meer aan bod en zullen de verschillende netwerken vanuit de V&VN MDL uitleg geven over hun activiteiten en inzet.

Namens de V&VN MDL,

Thea Korpershoek, voorzitter verpleegkundig specialist MDL, Albert Schweitzer ziekenhuis, Dordrecht
E: voorzitter.mdl@venvn.nl

Groeiend bewustzijn bij reiniging en desinfectie scopen

Als je actieve MDL-leven steeds meer richting uitgang gaat, word je soms overvallen door de behoefte om terug te blikken. Zo kon het gebeuren, dat ik mij opeens bevond in de winter van 1987. Ik ben – na eerst een volledige interne opleiding van vijf jaar – in opleiding tot gastroenteroloog. Ik heb dienst en word op een vrijdagavond gevraagd een gastroscopie te doen in verband met een ‘verdenking maagbloeding’. Na afloop vegen we de scope met een handdoek af en wordt hij kort nagespoeld in een afwasteiltje. Klaar voor de volgende patiënt.

Reiniging en desinfectie: een groeiproces

Via de Werkgroep Infectiepreventie (WIP), opgericht in 1988 door de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG) en de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ), werden tot 2017 nationale richtlijnen voor infectiepreventie voornamelijk uitgebracht voor zorginstellingen.

Na de start van de Kwaliteitsvisitatie van de MDL (1995) werden deze WIP-richtlijnen betreffende reiniging en desinfectie (géén wetgeving) ook binnen onze beroepsgroep landelijk uitgedragen. Echter, grote verschillen tussen ziekenhuizen hoe men hiermee omging, bleven zichtbaar.

Juist vanwege hun bijzondere eigenschappen stellen endoscopen en endoscopische hulpinstrumenten op het gebied van reiniging nog hogere eisen dan veel andere medische hulpmiddelen. Tekortkomingen in de hygiënische reiniging gaan gepaard met flinke infectierisico's voor patiënt en personeel. Geleidelijk aan werd dan ook duidelijk, dat pas door endoscoopreiniging met een maximale kwaliteitsstandaard de kans op



Figuur 1. Desinfectie-apparatuur in Rijnstate Arnhem.

overdracht van ziektekiemen tot een minimum kon worden beperkt.

Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie (SFERD)

In 2006 wordt op initiatief van Kees Ballemans de Stuurgroep Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie (SFERD) geformeerd vanuit een samenwerking tussen vier beroepsverenigingen, te weten:

- Sterilisatie Vereniging Nederland (SVN)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland-Maag Darm Lever (V&VN-MDL)
- Vereniging Deskundigen Steriele Medische Hulpmiddelen (VDSMH)
- Vereniging voor Hygiëne en Infectiepreventie in de Gezondheidszorg (VHIG).

In 2009 publiceert deze Stuurgroep de eerste versie van het *Kwaliteitshandboek Flexibele Endoscopen Reiniging en Desinfectie*, waarin bestaande regelgeving op het

gebied van reiniging en desinfectie van flexibele endoscopen werd vertaald in een praktijkstandaard. Door deze publicatie worden de contacten met andere beroepsgroepen zoals de NVMDL aangehaald en versterkt. Dit leidt tot een positieve bijdrage van verschillende wetenschappelijke beroepsverenigingen plus de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), de Werkgroep Infectie Preventie (WIP), de NEN-werkgroep Reiniging en Desinfectie, en de technische beroepsverenigingen in de zorg: de Nederlandse Vereniging voor Klinische Fysica (NVKF), Vereniging voor Ziekenhuis Instrumentatietechnici (VZI) en Werkgroep Instrumentatie Beheer Academische Ziekenhuizen (WIBAZ). Deze technische beroepsverenigingen verenigden zich in de Koepel Medische Technologie en als zodanig werkten zij als lid van de SFERD een jaar later mee aan de tweede versie van het Kwaliteitshandboek (2010).

Handboek als veldnorm

Sinds versie 2.0 wordt het *Kwaliteitshandboek* breed geaccepteerd door het Nederlandse Instituut voor Accreditatie in de Zorg (NIAZ), de Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector (HKZ), sinds 1 mei 2012 samengegaan met het Nederlands Normalisatie Instituut (NEN), en de IGZ.

De SFERD-standaard wordt opgenomen in de HKZ-norm Endoscopie en de Inspecteur-Generaal van de IGZ juicht het toe dat er nu “een veldnorm ligt die de Inspectie als toezichtnorm beschouwt” (2011).

In hetzelfde jaar wordt aan de SFERD de VHIG Infectie Preventie Prijs toegekend, die het mogelijk maakt om het Kwaliteitshandboek in het Engels te vertalen (versie 2.1, 2011). In januari 2015 verschijnt de herziening van de WIP-richtlijn *Thermolabele, flexibele endoscopen*. De wijzigingen in deze WIP-richtlijn worden verwerkt in update 4.0 van het Kwaliteitshandboek (2016).

Huidige versie

Inmiddels is in het najaar 2019 versie 5.0 van het *Kwaliteitshandboek reiniging en desinfectie flexibele endoscopen* gepubliceerd [1]. De SFERD stelt zich hiermee tot doel om bestaande richtlijnen met betrekking tot scopenreiniging en -desinfectie (WIP [2], NEN en ISO) samen te voegen tot een voor het totale werkveld toegankelijke praktijkstandaard.

Hiermee sluit de SFERD aan bij de visie van de IGJ (opvolger IGZ), die de WIP-richtlijn ziet als de professionele standaard op basis van wetenschappelijke literatuur en het SFERD-handboek als ‘beheersplan’ om aan deze professionele (wetenschappelijke) standaard te kunnen voldoen. Internationaal wordt het SFERD-handboek inmiddels ook erkend, gezien vertalingen in het Engels, Spaans en Russisch.

In de praktijk

Om de kwaliteit van de reiniging en desinfectie van flexibele endoscopen te waarborgen, geldt het SFERD-handboek zagezegd als veldnorm. Deze norm is bekend bij ziekenhuizen, ZBC’s en MDL-artsen. Er is echter nog veel verbetering mogelijk in de

manier waarop de eisen uit de veldnorm in de praktijk worden uitgewerkt. Niet alle onderdelen zijn namelijk ingevoerd en de mate waarin het handboek wordt nageleefd, varieert [3].

De NVMDL heeft de laatste jaren middels de HKZ-certificering (*Beleidsplan 2013-2018*) getracht elk endoscopisch centrum zich bewust te laten zijn van een zoveel als mogelijk uniforme, optimale inrichting van het veiligheidsmanagementsysteem. Na het afwijzen in 2018 van de HKZ-certificeringseisen door de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), is de HKZ-certificering niet meer verplicht en mag elk endoscopisch centrum zijn eigen veiligheidsmanagementsysteem inrichten, met alle mogelijke gevolgen van dien. Echter, onveranderd dient het *SFERD Kwaliteitshandboek 2019* hierin als veldnorm.

Als erkenning van de waarde van een goed veiligheidsmanagementsysteem heeft het RIVM in samenwerking met de Kwaliteitsvisitatiecommissie van de NVMDL besloten om die coloscopiecentra die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek darmkanker (BVO) en een aantoonbaar HKZ-certificaat hebben, vrijstelling te verlenen voor een groot aantal overeenkomstige eisen bij de BVO-darmkankeraudit in 2020.

Up-to-date blijven

Het SFERD Kwaliteitshandboek heeft een dynamisch karakter en wordt na elke geplande evaluatie door de SFERD aangepast tot een nieuwe verbeterde versie (PDCA-cyclus). Veiligheid bij het gebruik van flexibele endoscopen staat daarbij bovenaan.

Middels jaarlijkse symposia met direct betrokkenen uit velerlei disciplines [4], maar ook met infectiepreventietrainingen voor alle zorgprofessionals die geïnteresseerd zijn in infectiepreventie (Stichting Trainingen Infectie Preventie, STIP) wordt voortdurend gewerkt aan de ontwikkeling van decontaminatie van endoscopen. Een aantal vragen waarop men tijdens het laatste SFERD-symposium (2019) een

antwoord trachtte te krijgen: welke ontwikkelingen kunnen we verwachten? Zet een toenemende productie (BVO-darmkanker) de kwaliteit verder onder druk? Moet voor reiniging standaard worden geautomatiseerd?

Conclusie

Bij de inrichting van het MDL-team zijn naast MDL-artsen en endoscopieverpleegkundigen ook desinfectie-medewerkers steeds nauwer betrokken. Veiligheidsmanagement neemt in onze dagelijkse praktijk een steeds belangrijker plaats in. Het is dan ook goed te beseffen dat verandering niet vanzelf komt. Training van en waardering voor reiniging- en desinfectie-medewerkers is en blijft essentieel.

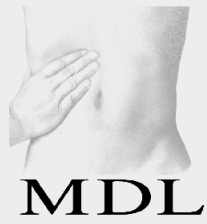
Als we nu een spoedscopie in avonduren of weekenden verrichten, wordt de scoop aansluitend gereinigd en gedesinfecteerd (*figuur 1*) door daartoe opgeleid personeel. Klaar voor de volgende patiënt. Beslist géén vanzelfsprekendheid!

Bert den Hartog, MDL-arts



Referenties

1. SFERD Kwaliteitshandboek 5.0. Zie <https://sferd.nl/Handboek/> voor de complete pdf.
2. WIP: <https://www.rivm.nl/werkgroep-infectie-preventie-wip/wip-richtlijnen>.
3. Beheersmaatregelen rondom het gebruik van endoscopen-desinfectoren. Stand van zaken naleving SFERD-handboek. *RIVM-Rapport 2017-0139*.
4. <https://www.infectiepreventieopleidingen.nl/sf19#programma>.



ADVERTENTIE

De duobaan: een win-winsituatie

Een slimme meid krijgt haar kind op tijd. Toch...? In Nederland zijn vrouwen gemiddeld bijna 30 jaar als ze hun eerste kind krijgen. En vrouwelijke artsen waarschijnlijk nog iets ouder. Want voordat je bent afgestudeerd, aan je cv hebt gewerkt voor die felbegeerde opleidingsplek en dan eindelijk aios bent, ben je de 30 al bijna gepasseerd. En dan moet zo'n zwangerschap, als de wens er is, ook nog maar lukken.

Zo kan het, dat je als aios (m/v) of jonge klare een drukke ziekenhuisbaan moet combineren met een jong gezin en vaak ook met de carrière van je partner. En dat is niet altijd makkelijk. Gebroken nachten, kindjes die op tijd of ziek van de crèche gehaald moeten worden, oppas tijdens diensten of avondactiviteiten...

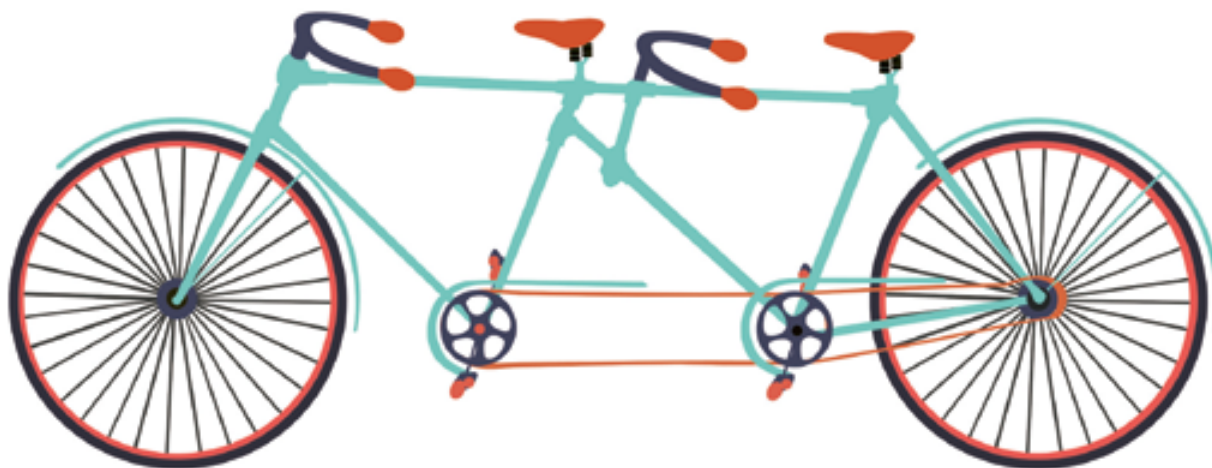
Stel, je bent zesdejaars aios MDL met drie jonge kinderen én een leuke partner met ambitie. Je vind je werk heel erg leuk, maar vraagt je wel eens af hoe je alle ballen in de lucht moet houden. De komende jaren minder werken zou een uitkomst zijn, maar daarmee maak je jezelf misschien minder aantrekkelijk voor een drukke MDL-praktijk. En met het dreigende overschot aan jonge klaren heb je straks waarschijnlijk niet zo veel meer te kiezen. In de vorige *MAGMA* werd al een aantal oplossingen voor de krapte op de arbeidsmarkt aangedragen. Daar kunnen we er nog één aan toevoegen: de duobaan. In combinatie met de thuissituatie van veel jonge, aankomende MDL-artsen een regelrechte win-winsituatie.

Een duobaan is in de huisartsenpraktijk al veel langer gebruikelijk. In 2005 bleek uit onderzoek van NIVEL dat onder specialisten met planbare zorgtaken de duobaan ook als goede optie werd gezien voor deeltijdwerken.¹

Een voltijdsaanstelling wordt door twee artsen vervuld en samen zijn zij verantwoordelijk voor de hele functie. Natuurlijk is onderling vertrouwen en goede communicatie daarbij essentieel. Continuïteit van patiëntenzorg kan worden gewaarborgd, doordat er altijd één arts van het duo aanwezig is en de artsen één gezamenlijke werkdag hebben voor overleg en overdracht. Met twee extra collega's kunnen diensten worden verdeeld over twee extra mensen, wat de maatschap kan ontlasten. (Minder) salaris zou geen punt van discussie moeten zijn. De generatie artsen die nu wordt opgeleid, hecht meer waarde aan een gezonde werk-privé-balans dan aan een dikke bankrekening.

Later worden kleintjes groot. Als ze zelf naar huis kunnen fietsen en meer interesse hebben in hun smartphone dan in hun vader of moeder, kan de inmiddels door de wol geverfde MDL-arts méér gaan werken. Terwijl een oudere collega dan kan gaan genieten van de oude-lullendag. Of... een nieuwe jonge klare de kans krijgt om het jonge gezinsleven op een gezonde manier te combineren met het mooie vak van MDL-arts!

¹ P.J.M. Heiligers, J.D. de Jong, L. Hingstman, M. Lugtenberg, P.P. Groenewegen, *Integratie deeltijdwerken medisch specialisten*, NIVEL 2006.



TOEPASSINGEN KUNSTMATIGE INTELLIGENTIE BINNEN MDL:

Zijn we voorbereid op de toekomst?

Kunstmatische intelligentie, in het Engels *artificial intelligence* (AI) genoemd, is de technologie waarmee computersystemen taken uitvoeren waarvoor normaliter menselijke intelligentie nodig is. De afgelopen decennia zijn er belangrijke ontwikkelingen geweest op het gebied van AI. Dit heeft geleid tot het grootschalig gebruik van computergestuurde algoritmen in ons dagelijks leven. Denkt u daarbij aan gezichtsherkenning door smartphones, zelfrijdende auto's en zoekmachines op het internet.

De technische ontwikkelingen gaan op dit moment snel. De eerste toepassingen van AI worden al in de gezondheidszorg geïntroduceerd. Potentiële toepassingen van AI zijn er in de beeldvormingsanalyse: de detectie van huidlaesies binnen de dermatologie [1], diabetische retinopathie binnen de oogheelkunde [2], diagnostische beeldvorming in radiologische wetenschappen [3] en toepassingen binnen de endoscopie [4]. Het gebruik van AI lijkt ook bij uitstek geschikt voor de interpretatie van complexe beelden zoals endo-echografie en endo-microscopie. Buiten de endoscopie en beeldverwerking biedt *deep learning* daarnaast mogelijkheden op het gebied van complexe data-analyse: zoals bijvoorbeeld het voorspellen van de behandelrespons bij inflammatoire darmziekten (IBD) en andere complexe aandoeningen [5].

De afgelopen jaren heeft een onderzoeksteam, een samenwerking van de MDL-afdelingen van het Catharina Ziekenhuis en AMC samen met de Technische Universiteit Eindhoven, zich gericht op de ontwikkeling van een computergestuurd detectiesysteem (*computer-aided detection (CAD) system*) voor de detectie van vroegcarcinomen in een Barrett-slokdarm. Wij demonstreerden de

eerste succesvolle CAD-resultaten op een retrospectief verzamelde set endoscopische afbeeldingen [4]. In vergelijking met vijf internationale experts op het gebied van Barrett toonde ons CAD-algoritme een detectienauwkeurigheid gelijk aan de experts, met een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 87% [6]. Recentelijk zijn er diverse vervolgonderzoeken gepubliceerd, met een verbeterd algoritme, die de diagnostische waarde bevestigen en tevens een validatiestudie waarbij het algoritme wordt vergeleken met de uitkomsten van een toetsing met 53 MDL-artsen uit vier verschillende landen [7]. Het systeem is tevens getoetst in de klinische praktijk [8].

Op dit moment worden er door commerciële bedrijven al detectie-algoritmen voor colonpoliepen voor de klinische praktijk verkocht. De validatie van deze systemen en de waarde voor de klinische praktijk zijn echter nog maar in zeer beperkte mate onderzocht.

Belangrijke randvoorwaarde voor de implementatie van computeralgoritmen in de

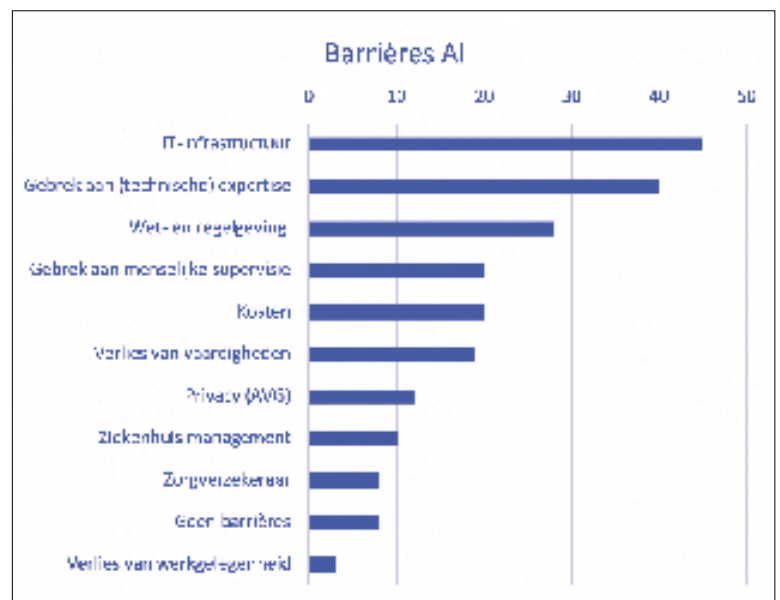
klinische praktijk is de technische infrastructuur in een ziekenhuis die hiervoor nodig is. Denk hierbij aan dataopslag, servercapaciteit, processorsnelheden van computers en up-to-date endoscopieapparatuur. Voor het gebruik van AI in beeldvormingsanalyse bij endoscopie en voor adequate toepassingen van een algoritme, lijkt het bovendien uitsluitend mogelijk endoscopieafbeeldingen en video's in *high definition* (HD)-kwaliteit te gebruiken.

Indien aan deze randvoorwaarden wordt voldaan, is *real life*-analyse tijdens endoscopieën mogelijk door directe analyse van de output van de endoscopieprocessor.

Enquête onder MDL-artsen en aios

De vraag is of u als MDL-arts of aankomend specialist klaar bent voor het gebruik van *artificial intelligence* in uw dagelijkse MDL-praktijk. En hoe representanten van MDL-Nederland over dit onderwerp denken. Op de landelijke Opleidingsdag MDL in november 2019 werd een korte enquête over AI afgenomen bij 35 MDL-artsen (oplei-

Figuur 1. Voordelen van het gebruik van *artificial intelligence* in de gezondheidszorg, gerapporteerd door 35 MDL-artsen en 45 aios-MDL.



ders) en 45 aios-MDL. De uitkomsten van deze enquête tonen, dat de MDL-artsen van mening zijn dat hun werkzaamheden gaan veranderen door AI (een 4,8 (SD 0,4) op een vijfpunts *Likert-scale*). Aios-MDL delen deze mening met een 4,3 (SD 0,7). Verrassend genoeg denken MDL-artsen dat AI binnen gemiddeld 4,2 jaar (SD 2,7) de werkzaamheden zal veranderen, terwijl de aios-MDL hierin meer terughoudend zijn met gemiddeld 6,0 jaar (SD 3,0). Beide groepen denken dat de kwaliteit van zorg zal verbeteren door gebruik van AI (82,9% MDL-arts en 80,0% aios-MDL).

Voordelen en barrières

Wij vroegen naar de drie belangrijkste voordelen van het gebruik van AI. Als belangrijkste wordt genoemd het verbeteren van de kwaliteit van zorg, met 30,6%. Als tweede en derde respectievelijk de tijdsbesparing die AI oplevert voor de medisch specialist en de snellere diagnostiek en verkorting van wachttijden voor de patiënt (respectievelijk 18,7% en 17,4%). Als belangrijkste belemmering wordt de barrière van de IT-infrastructuur (21,1%) gescoord. Hierna volgen het gebrek aan technische expertise (18,8%) en de wet- en regelgeving omtrent medisch ethische vraagstukken en het vastleggen van de eindverantwoordelijkheid hierin (13,1%).



Quirine van der Zander

In de enquête werd een aantal aanvullende vragen gesteld over het maken van en de opslag van beelden tijdens een endoscopie. Van de aanwezigen beschikte 85,0% over de mogelijkheid om endoscopiebeelden in afbeeldingen met HD-kwaliteit op te slaan en 71,3% ook als HD-video's. Tevens kon 92,5% deze HD-beelden opslaan in het elektronisch patiëntendossier. Gemiddeld werden negen afbeeldingen per coloscopie en zeven afbeeldingen per gastroscopie opgeslagen. Digitale *imaging enhancement*-technieken, zoals Blue Light Imaging (BLI), i-scan en Narrow Band Imaging (NBI), verbeteren het contrast tijdens endoscopieën waardoor de visualisatie van de vasculaire microarchitectuur beter zichtbaar wordt. Slechts 62,5% van de geënquêteerden gebruikte routinematig deze vormen van *imaging enhancement* tijdens endoscopieën.



Erik Schoon

Generatiekloof?

Bovenstaande resultaten laten zien dat het merendeel van de Nederlandse MDL-artsen en aios-MDL openstaat voor het gebruik van *artificial intelligence* in de MDL-kliniek en dat het merendeel van de ziekenhuizen de infrastructuur al op orde heeft. Op dit moment wordt er veel onderzoek gedaan naar AI binnen de gezondheidszorg. Hoewel AI veelbelovend is, bestaan er tegelijkertijd nog veel vragen en onduidelijkheden en zullen er barrières overwonnen moeten worden. Voor implementatie in de toekomst zullen er klinische validatiestudies en *randomized controlled trials* (RCT's) moeten plaatsvinden. Daarnaast zullen juridische en ethische vraagstukken moeten worden opgehelderd.

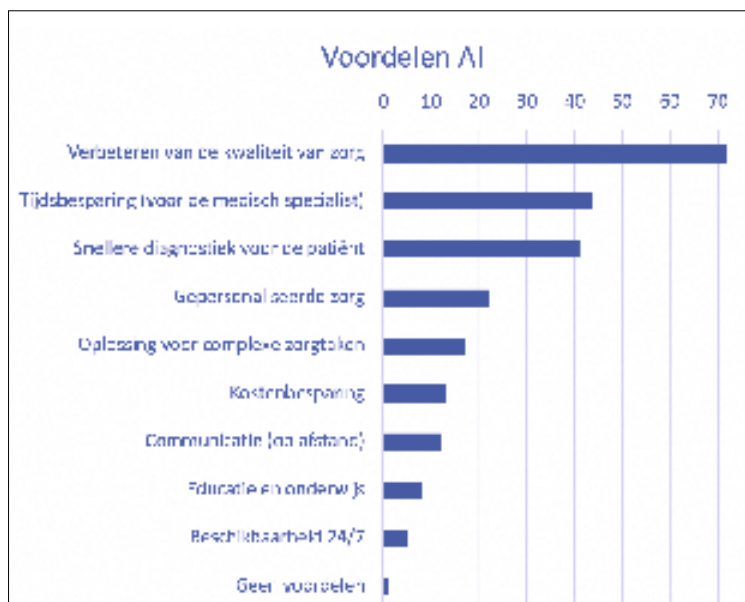
Het meest opvallende en controversiële aan de uitkomst van bovenstaande enquête is, dat de oudere generatie ten aanzien van AI wat vooruitstrevender lijkt dan de nieuwe generatie MDL-artsen.

Met dank aan de geënquêteerden voor hun medewerking tijdens de landelijke Opleidingsdag MDL november 2019.

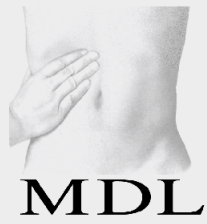
Quirine van der Zander, arts-onderzoeker
Maastricht UMC+

Erik Schoon, MDL-arts
Catharina Ziekenhuis Eindhoven

De referenties vindt u in
MAGMA 1-2020 (p. 45) op
www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



Figuur 2.
Barrières voor het gebruik van *artificial intelligence* in de gezondheidszorg, gerapporteerd door 35 MDL-artsen en 45 aios-MDL.



ADVERTENTIE

Microbioom-onderzoek is ook big data-onderzoek

De darmflora mogen zich de afgelopen jaren verheugen in een enorme belangstelling. Het microbioom – waaronder niet alleen bacteriën, maar ook virussen, gisten en hun metabole producten – blijkt bijvoorbeeld een grote invloed te hebben op het immuunsysteem van de gastheer. Het is ook betrokken bij de productie van onder andere vitamines en neurotransmitters. En de rol van de darmflora bij specifieke ziekten, zoals inflammatoire darmziekten, prikkelbare-darmsyndroom, hepatische encephalopathie en vele andere ziekten, wordt steeds duidelijker.

Een van de belangrijkste redenen voor het vele onderzoek naar het microbioom is technologisch van aard. In het verleden was onderzoek naar de darmflora arbeidsintensief en tijdrovend. Men keek naar enkele bacteriën door middel van kweken of een enkele PCR. Met de introductie van *next generation sequencing*-technieken, waarbij grote hoeveelheden DNA in één keer kunnen worden geanalyseerd, werd het mogelijk de gehele darmflora te bekijken en ook de functie van het microbioom als geheel te bepalen. Sindsdien zien we het microbioom als een ecosysteem met een specifieke dynamiek en kunnen we het ook in de tijd vervolgen. Er is een nieuwe wereld opengegaan, waardoor de darmflora steeds nadrukkelijker in de belangstelling is komen te staan als belangrijke speler bij ziekte en gezondheid.

Op de afdelingen MDL, genetica en medische microbiologie in het UMCG is er in de afgelopen jaren veel in het microbioom-onderzoek geïnvesteerd. Heel veel aandacht is besteed aan standaardisatie en protocollen voor het onderzoek, aangezien dit essentieel is bij de analyses van het microbioom. Fecesmonsters worden thuis door deelnemers aan het microbioom-onderzoek inge-

vroren en door rondrijdende studenten op droog ijs opgehaald, het DNA wordt bij alle monsters op dezelfde manier geëxtraheerd en geanalyseerd (*metagenomic sequencing*) en de *computational pipelines* en algoritmes zijn strak geprotocolleerd. Daarnaast is het extreem belangrijk om de juiste fenotypes ten tijde van het verzamelen van de feces te hebben. Hierbij gaat het om het dieet en bijvoorbeeld welke medicijnen de deelnemer/patiënt gebruikt, naast vele andere factoren [1].

Inmiddels hebben we van meer dan 14.000 individuen het microbioom volledig in beeld en van al deze mensen gemiddeld meer dan 2.000 klinische karakteristieken. Daarnaast hebben we van deze mensen ook het humane genoom gekarakteriseerd en er volgen nog andere zogenaamde *omics*-lagen, zowel van de feces als van het bloed van de patiënt of deelnemer. Een belangrijke pijler hierin is ook de zogenaamde *culturomics*, waarbij op grote schaal van alle deelnemers levende bacteriën worden gekweekt om deze vervolgens in *in-vitro* systemen zoals *gut-on-a-chip* te bestuderen op hun effect op bijvoorbeeld het immuunsysteem [2]. Door dit soort grootschalig onderzoek wordt het mogelijk om te bepalen wat een gezonde

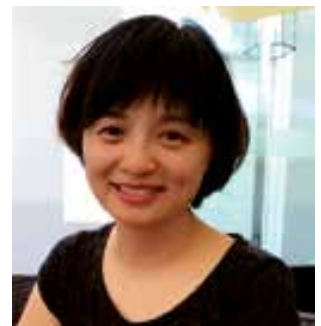
Met grootschalig onderzoek wordt het mogelijk te bepalen wat een gezonde darmflora is



Rinse K. Weersma



Alexandra (Sasha) Zhernakova



Jingyuan Fu

darmflora is en welke intrinsieke en extrinsieke factoren hierop invloed hebben. Zo werd bijvoorbeeld duidelijk dat veelgebruikte medicijnen als protonpompremmers en metformine een grote invloed hebben op de compositie en functie van de darmflora [3]. Ook heeft het microbiom invloed op cholesterolspiegels in het bloed of op het effect van immunotherapie in de oncologie. Daarnaast worden de veranderingen in het microbiom bij MDL-ziekten als IBD, IBS, maar ook NASH steeds duidelijker [4, 5]. Dit zijn belangrijke inzichten, omdat – in tegenstelling tot het humane genoom – de darmflora te beïnvloeden zijn met bijvoorbeeld dieet, probiotica of zelfs fecestransplantatie. Enkele belangrijke onderzoeksprojecten die momenteel in het UMCG – in samenwer-

king met velen – lopen, zijn het *Dutch microbiome project*, *LifeLines Next*, *1000IBD* en *IBD Tracker* (zie hieronder).

Samengevat

Het microbiom-onderzoek is een enorm dynamisch onderzoeksveld, waarbij het essentieel is om samen te werken met vele verschillende disciplines. We werken in het UMCG nauw samen met medisch microbiologen en genetici, epidemiologen, immunologen en celbiologen. En omdat het gaat om *big data/multi-omics*-analyses, is de input van mathematici, bio-informatici en een goede ICT-infrastructuur essentieel. Het is van groot belang dat ook medici betrokken zijn bij dit soort grootschalig onderzoek, begrijpen wat er gaande is en wat de moge-

lijkheden zijn. Uiteindelijk gaat het om de klinische vraagstellingen waarop we met deze grote hoeveelheden data antwoorden proberen te geven. Zo hopen we meer inzicht in de rol van de darmflora te krijgen, zodat we uiteindelijk op een rationele manier daarop kunnen ingrijpen.

Rinse K. Weersma, afdeling Maag Darm Leverziekten UMCG

Alexandra (Sasha) Zhernakova, afdeling Genetica UMCG

Jingyuan Fu, afdeling Kindergeneeskunde en afdeling Genetica UMCG

De referenties vindt u in MAGMA 1-2020 (p. 45-46) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.

The Dutch Microbiome Project (LifeLines DAG3)

LifeLines is een grootschalig multi-generatie-, prospectieve cohortstudie waarin inmiddels 167.000 mensen zijn geïncludeerd (10% van de populatie in Noord-Nederland). Van 10.000 mensen in LifeLines zijn ingevroren fecesmonsters verzameld en microbiomdata gegenereerd. Een van de (vele) doelen van dit grootschalige onderzoek is om het Nederlandse 'gezonde' microbiom te definiëren en de invloed van genetica, dieet, ziekte, de omgeving, en vele andere factoren te bepalen. Deelnemers worden in de tijd vervolgd, zodat ook de rol van het microbiom bij het gezond ouder worden en de ontwikkeling van ziekten kan worden beoordeeld.

1000IBD en IBD Tracker

Het 1000IBD-cohort bestaat uit inmiddels ongeveer 1200 patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa, die worden behandeld in het IBD Centrum in het UMCG. Deze mensen worden gestructureerd prospectief vervolgd, zodat er een goed beeld is van bijvoorbeeld het beloop van de ziekte, respons op medicijnen en ontwikkelen van complicaties. Er wordt gebruikgemaakt van zogenaamde *multi-omics*-analyses en *systems biology*-benaderingen, waarbij er voor verschillende lagen die betrokken zijn bij het ontstaan en beloop van de ziekte grootschalige data worden verzameld en de interactie met andere lagen van informatie en de klinische uitkomsten kan worden bepaald. In IBD Tracker wordt een selecte groep IBD-patiënten een jaar lang intensief vervolgd en onder andere het microbiom wekelijks bepaald om de fluctuaties en relatie met ziekteactiviteit te beoordelen.

LifeLines Next

In LifeLines Next worden 1.500 zwangere vrouwen geïncludeerd die samen met hun kind intensief worden gevolgd tijdens de zwangerschap en in de jaren daarna. Hierbij is er specifiek aandacht voor de ontwikkeling van de darmflora en de invloed op het immuunsysteem in de eerste jaren. Doel van het onderzoek is om te kijken waarom de ene mens in de loop van zijn leven een chronische ziekte krijgt, en de andere niet. Het vermoeden bestaat dat hiervoor tijdens de zwangerschap en de eerste levensjaren een basis wordt gelegd. Er is binnen LifeLines Next speciale aandacht voor zwangere IBD-patiënten, die extra worden geïncludeerd.

AGENDA



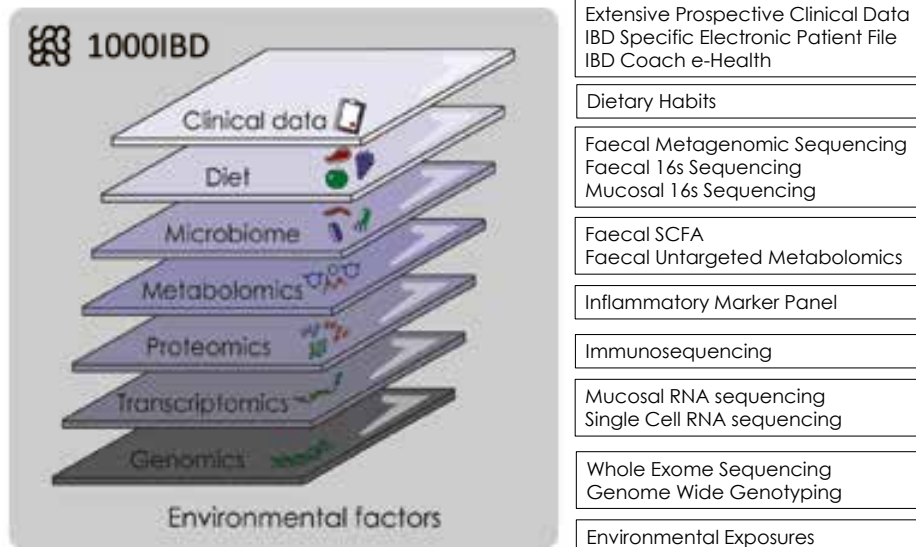
VAN 10-12 JUNI 2020 IN BRUSSEL: NAFLD, from basic science to a multidisciplinary clinical approach

Zowel de hepatische als de extrahepatische aspecten van NAFLD vormen het centrale thema van deze [Third European Fatty Liver Conference](#). Naast onderzoekers in het domein van de lever, heten we vooral ook wetenschappers en klinici op het gebied van aan NAFLD gerelateerde aandoeningen, zoals diabetes, hart- en vaatziekten en kanker, van harte welkom met een uitdagend programma!

Voor huisartsen, verpleegkundig specialisten en kinderartsen worden op 11/06 parallelle sessies georganiseerd.

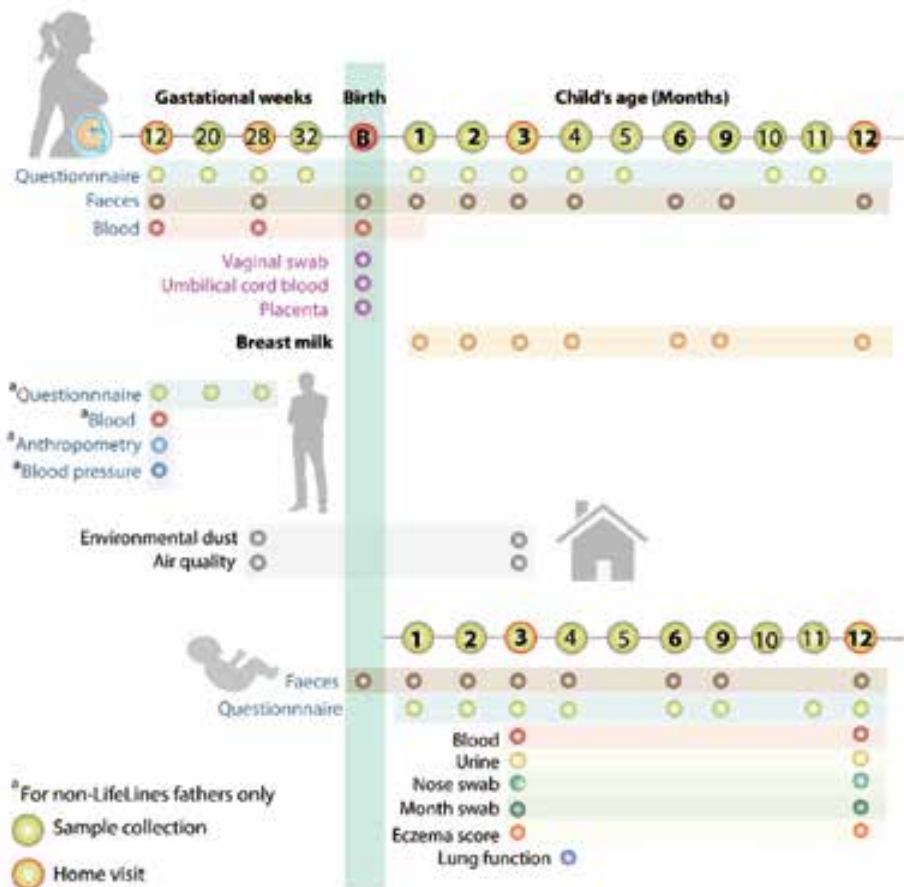
Op vrijdag 12 juni, International NASH Day, bespreken we de *public health*-aspecten van NAFLD.

Kijk op www.eflc.org voor gedetailleerde informatie over programma, inschrijving en locatie.



Figuur 1.

Schematisch overzicht van alle omics-lagen in het 1000IBD-cohort.



Figuur 2.

Schematisch overzicht van alle verzamelde gegevens en biomaterialen in het LifeLines Next-cohort.

Innovatieve ontwikkelingen in de endoscopie

De beeldkwaliteit van endoscopen is in de laatste twintig jaar met grote stappen vooruitgegaan. De overstap van fiber-endoscopen naar endoscopen met een CCD-chip distaal in de endoscoop heeft niet alleen geleid tot hoge-definitie (HD)-beeldkwaliteit, ook kenmerken als *near focus*, zoom en digitale chromo-endoscopie helpen de endoscopist in de diagnostiek en beoordeling van afwijkingen. Kan het nog beter of hebben we het optimum bereikt? Leidt het verhogen van de beeldkwaliteit, zoals met 4K-endoscopen, tot betere detectie van bijvoorbeeld poliepen?

Wij hebben hierover onze twijfels. Sommige subtiele afwijkingen hebben zo weinig onderscheidend vermogen ten opzichte van de omgeving (contrast), dat alleen verhoging van de resolutie niet tot beter contrast zal leiden. Ook is het de vraag of ons brein al deze informatie kan verwerken. Moet de endoscopist niet op andere manieren worden geholpen bij de detectie en beoordeling van subtiele afwijkingen en diagnostische dilemma's?

Nieuwe technieken

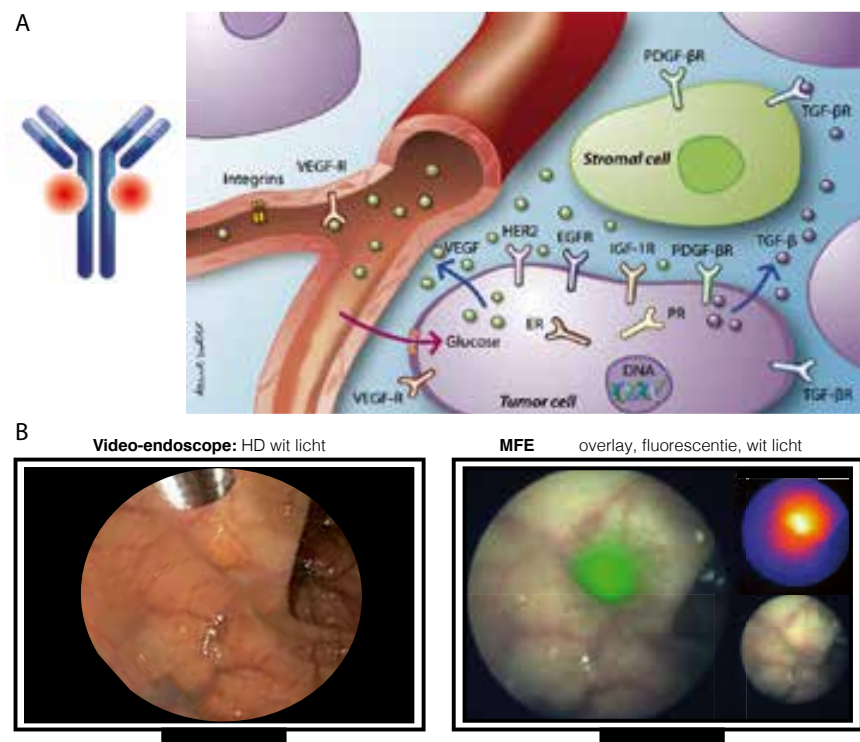
Een aantal technieken is in ontwikkeling om hieraan tegemoet te komen. Twee van deze technieken zijn *moleculaire fluorescentiebeeldvorming* en *artificial intelligence (AI)*.

Moleculaire fluorescentiebeeldvorming

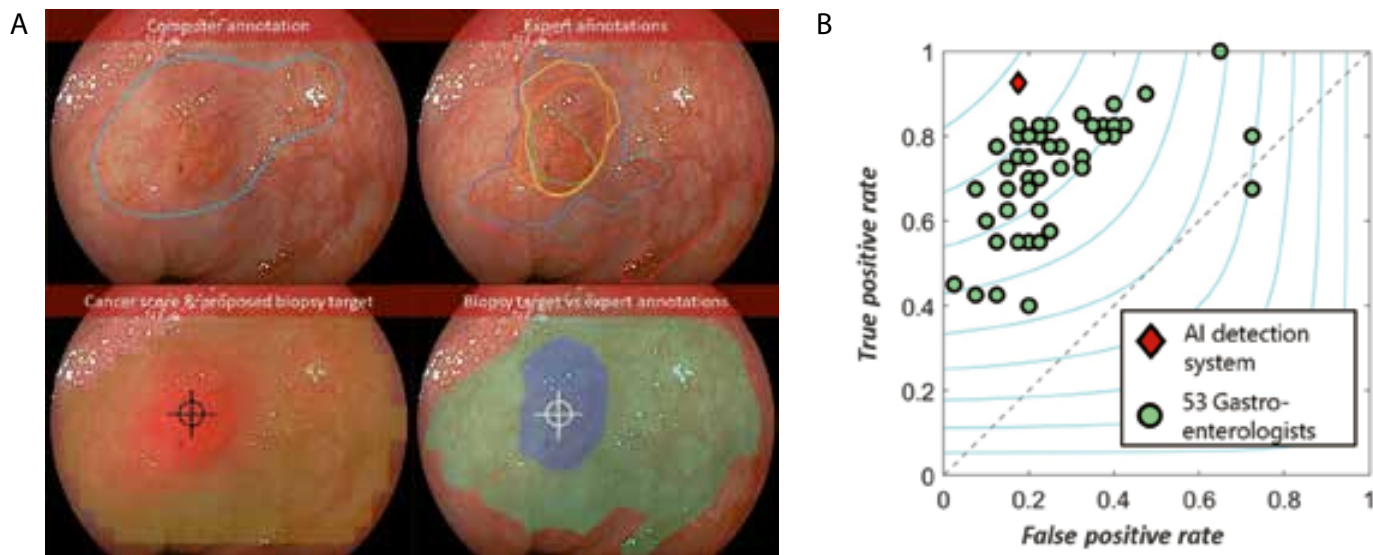
Bij moleculaire beeldvorming wordt er gebruikgemaakt van *tracers* die biologische processen in het lichaam afbeelden. De bekendste vorm van moleculaire beeldvorming die dagelijks in de klinische praktijk

wordt gebruikt, is de *positron-emissietomografie (PET)-scan*. In de meeste gevallen wordt gebruikgemaakt van radioactief suiker, fluordesoxyglucose (FDG), waarbij verhoogde suikeropname (onder andere metabolisme) wordt afgebeeld. Wanneer dit wordt gecombineerd met een *CT-scan*, ontstaat een techniek die zowel moleculaire informatie geeft over biologische processen, alsook hoge-resolutie-morfologische informatie verkregen met de CT-scan. Dit is ook de gedachte achter *moleculaire fluorescentiebeeldvorming*. Fluorescentie-endoscopie maakt gebruik van fluorescente *tracers*

– bijvoorbeeld eiwitten – gericht op biologische processen, die op de mucosa worden gesprayd of intraveneus worden toegediend. Fluorescentie-endoscopie geeft hiermee biologische processen weer en kan daarmee assisteren als 'rode-vlagtechniek' in de detectie van bijvoorbeeld lastige poliepen of kleine afwijkingen in een Barrett-slokdarm. Daarnaast zou het ook een rol kunnen spelen bij responsbepaling na neo-adjuvante therapie in bijvoorbeeld rectum- en/of slokdarmcarcinoompatiënten [1]. In patiënten met IBD zou het juist inzicht in geneesmiddeldistributie kunnen geven bij genees-



Figuur 1. A) een antilichaam of eiwit wordt fluorescent gelabeld. Eigenschappen in biologische processen, zoals een tumor, kunnen worden afgebeeld. **B)** Een voorbeeld van moleculaire fluorescentie-endoscopie (MFE) waarbij een poliep met fluorescentie wordt afgebeeld.



Figuur 2. A) Resultaten van AI-algoritme (uit: *PMCID, PMC6488793*) **B)** *Deep learning*-resultaten, gebenchmark tegen 53 endoscopisten [5].

middelontwikkeling dan wel selectie van patiënten voor specifieke therapie. Gecombineerd met de huidige HD-endoscopen levert het een combinatie op vergelijkbaar met de PET-CT-scan voor radiologen: gevoelige biologische informatie gecombineerd met hoge-resolutie-morfologische informatie van de huidige endoscopen.

Stand van zaken

Een aantal studies heeft de potentie van moleculaire fluorescentie-endoscopie laten zien, zowel voor detectie van dysplastische laesies als in therapiemonitoring, zowel in de oncologie als bij IBD-patiënten [2, 3]. Er zijn echter nog wel hordes te nemen voordat deze techniek wijdverspreid klinisch kan worden toegepast. Uiteraard moeten studies de meerwaarde aantonen boven de huidige klinische standaard. Dit kan echter pas gebeuren in multicenterstudies als zowel fluorescentie-endoscopen als de fluorescente *tracer* breder beschikbaar komen.

Artificial Intelligence

Een tweede veelbelovende techniek, die al verder is in zijn ontwikkeling, betreft *artificial intelligence* (AI). Deze techniek kan helpen in het analyseren van de groeiende

hoeveelheid medische data van toenemende complexiteit. Door de sterke toename in data en rekenkracht over grofweg het laatste decennium heeft vooral *machine learning* (een subdiscipline van AI) enorme doorbraken geboekt in verschillende vakgebieden, zoals bijvoorbeeld spraakherkenning en beeldanalyse. Hierbij worden wiskundige modellen (ofwel algoritmen) getraind in een bepaalde taak op basis van een set voorbeelden, bijvoorbeeld het herkennen van voetgangers voor zelfrijdende auto's. Deze algoritmen kunnen ook subtiele patronen herkennen die niet of nauwelijks waarneembaar zijn door het menselijk brein en zijn in de regel na het trainen erg snel in het doen van een voorspelling voor een nieuw datapunt. Dit maakt ze ideaal voor a) het analyseren van grote hoeveelheden data met een constante kwaliteit (algoritmen worden niet moe) en b) het analyseren van complexe data van bijvoorbeeld nieuwe beeldvormende modaliteiten.

Deep learning

De grote drijfveer achter de huidige ontwikkelingen binnen de AI is een techniek genaamd *deep learning*, waarbij gelaagde, artificiële neurale netwerken worden

gebruikt. Deze techniek stamt al uit de tweede helft van de vorige eeuw, maar het trainen van netwerken met een voldoende aantal lagen werd eveneens pas mogelijk door de toenemende hoeveelheid data en rekenkracht. Deze diepe neurale netwerken (vandaar *deep learning*) leren tijdens een trainingsprocedure zogeheten *features* die helpen om de data compact te beschrijven (denk aan: kleuren, vormen en textuur in beelden) en hoe deze samenhangen in een hiërarchische representatie. Een gezicht bestaat bijvoorbeeld uit een neus, een mond, ogen en oren, die op hun beurt weer kunnen worden beschreven als een bepaalde verhouding van randen en kleuren in een beeld. Diepe neurale netwerken kunnen dit uitstekend leren en deze kennis vervolgens gebruiken voor het doen van voorspellingen over bijvoorbeeld de leeftijd van een gezicht. Omdat grote datasets voor medische beeldanalyse erg schaars zijn, gebruikt men in vrijwel alle huidige medische AI-applicaties zogeheten *transfer learning* om de geleerde kennis van zulke netwerken te hergebruiken voor medische data. Hierbij worden grote datasets zoals bijvoorbeeld ImageNet [8], met foto's van alledaagse objecten, gebruikt om een eerste versie van het net-

werk te trainen, die vervolgens gefinetuned wordt met medische data.

Toepassing bij endoscopie

In de endoscopie zijn AI-algoritmen allereerst toegepast op beelden van een *wireless capsule endoscope* (WCE) aan het begin van het vorige decennium. Dit is een camerapil die wordt ingeslikt en vervolgens ruwweg 60.000 foto's maakt van het maagdarmsstelsel. AI kan hier helpen de interessante foto's te voorselecteren, wat de endoscopist een enorme hoeveelheid tijd bespaart. Meer recentelijk zijn er algoritmen onderzocht voor het detecteren van darmpoliepen [4] en het vinden van vroege kanker in de slokdarm [5]. Deze ontwikkelingen zijn de afgelopen jaren in een stroomversnelling geraakt en de eerste resultaten van klinische applicatie ervan zijn erg hoopvol [6]. Hoewel sommige applicaties dus al dicht bij de kliniek zijn, zal er op het gebied van vooral robuustheid en transparantie nog een aantal stappen moeten worden genomen. Momenteel weten we niet goed wat deze neurale netwerken exact leren, maar wel is

aangetoond dat soms kleine veranderingen in de data kunnen leiden tot een compleet verkeerde voorspelling [7]. Het construeren van grote medische datasets (in plaats van ImageNet) voor *transfer learning* zou hierbij kunnen leiden tot een hogere robuustheid. Daarnaast zullen er additionele algoritmen moeten worden ontwikkeld om de kwaliteit van de data-acquisitie te waarborgen: als iets door de endoscopist niet in beeld wordt gebracht, kan een algoritme het ook niet herkennen.

Conclusie

Door de komst van nieuwe beeldvormende technieken zoals *moleculaire fluorescentie-beeldvorming* kan er steeds meer in beeld worden gebracht. Echter, het volume en de complexiteit van de beelden nemen hierdoor toe en maken het voor specialisten moeilijk om de snelle ontwikkelingen te blijven volgen en de nieuwe beelden te leren interpreteren. Hiervoor biedt *artificial intelligence* (AI) een passende oplossing. AI kan subtiele patronen leren herkennen en grote hoeveelheden data met grote snelheid analyseren.

De combinatie van deze technieken zal naar verwachting een waardevol hulpmiddel zijn voor de endoscopist.

Wouter B. Nagengast, MDL-arts, hoofdonderzoeker Optical Molecular Imaging Group Groningen (OMIG), UMCG
Fons van der Sommen, onderzoeker Video Coding & Architecture, TU Eindhoven

De referenties vindt u in

MAGMA 1-2020 (p.46) op

www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



Wouter B. Nagengast



Fons van der Sommen

Kunstmatige-intelligentietechnieken voor multi-omics data-analyse

De exponentiële toename van multimodale gegevens, afkomstig van verschillende instrumenten en metingen, biedt zowel een kans als een uitdaging. Met een grotere hoeveelheid informatie is er potentieel meer dat we kunnen leren over een bepaald proces. Het coherent combineren van verschillende gegevensbronnen met het doel de analyse te verbeteren, blijft echter een uitdagende taak. Bijvoorbeeld: het combineren van verschillende grootschalige klinische proeven waarbij meerdere monsters, zoals bloed, feces, speeksel et cetera, van een patiënt worden verzameld. Elk van

deze monsters kan complexe, multidimensionale datasets opleveren over de gezondheidstoestand van de patiënt, meer informatie dan één enkele dataset.

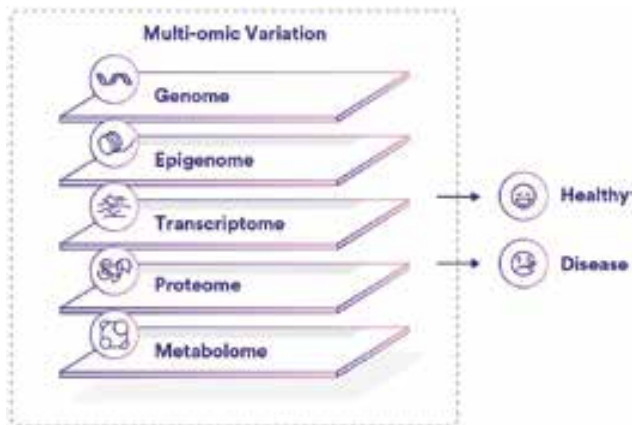
Elk type omics-gegevens biedt op zichzelf meestal een lijst met verschillen die verband houden met de ziekte. Deze gegevens kunnen nuttig zijn als *markers* van het ziekteproces, maar ook om inzicht te geven in welke biologische paden of processen verschillen optreden tussen ziekte- en controlegroepen. De analyse van slechts één gegevenstype is meer beperkt tot cor-

relaties, die meestal reactieve processen weerspiegelen in plaats van causatieve. Integratie van verschillende omics-gevenstypen wordt vaak gebruikt om mogelijke oorzakelijke veranderingen die leiden tot ziekte te achterhalen dan wel om de behandelingsdoelen op te helderen bij het plannen van een omics-studie.

Op medisch gebied kunnen bijvoorbeeld meerdere omics-gegevens – zoals microbiom, genoom, proteoom – coderen voor gerelateerde biologische informatie. Daarom zou je kunnen verwachten dat de gezond-

Figuur 1:

Illustratie van een multi-omics dataset-analyse



heidstoestand of ziektoestand wordt weer-
spiegeld in meerdere modaliteiten, ondanks
hun verschillende indeling.

In vergelijking met afzonderlijke omics-
analyses kan multi-omics onderzoekers
een beter inzicht verschaffen in de infor-
matiestroom: van de oorspronkelijke oor-
zaak van ziekte (genetische, omgevings- of
ontwikkelingsstoornis) tot de functionele
gevolgen of relevante interacties. Omics-
onderzoeken zijn naar hun aard afhanke-
lijk van grote aantallen vergelijkingen, op
maat gemaakte statistische analyses en een
aanzienlijke investering in tijd, geschoolde
mankracht en geld. Daarom is een zorgvul-
dige planning en uitvoering vereist.

De kracht van omics-benaderingen, en
hun grootste uitdaging, is het vermogen
om meerdere variantie-assen in achter-
grondmodellen te integreren, in plaats van
leeftijd, geslacht, tijd en populatiespecifieke
instanties te onderzoeken. Daarom verwach-
ten we dat de toekomstige toepassing van
omics-technologieën zich zal concentreren
op onderstudie-groepen, met name in de
context van seksespecificiteit, om daarmee
aanzienlijke leemten in onze kennis op te
vullen en te leiden tot de ontwikkeling van
meer informatieve modellen van de biologi-
sche context van ziekte. Sekse is een van
de belangrijkste determinanten van biologi-
sche functie en de meeste ziekten vertonen
een zekere mate van seksedimorfisme.
Daarom zal bij elke gepersonaliseerde
behandelingsbenadering rekening moeten
worden gehouden met sekse. Inderdaad, de
National Institutes of Health hebben recent-
telijk erkend dat dit nodig is en stimuleren

biomedisch onderzoek expliciet naar sekse-
evenwichtige studies.

Omics voor cardiometabole ziekten

De toekomst van medisch onderzoek voor-
ziet in gepersonaliseerde behandelingen,
prospectieve opvolging van individuele
gezondheidsindicatoren en een focus op
preventieve maatregelen die in onze manier
van leven kunnen worden geïntegreerd.
In nauwe samenwerking met de afdeling
vasculaire geneeskunde wordt hiernaar in
Amsterdam UMC experimenteel onderzoek
gedaan [1]. Verschillende voorbeelden van
zulke studies zijn al gepubliceerd [2-4].

Dit type werk toont aan dat prospectief
volgen van gezondheid met meerdere omics-
benaderingen indicatoren van ziekte kan
markeren voorafgaand aan de ontwikkeling
van ziekte, en dat gunstige veranderingen
in levensstijl kunnen helpen dit te voorko-
men. Bovendien kunnen toepassingen van
omics-technologieën in een klinische set-
ting worden gebruikt in gepersonaliseerde
geneeskunde, geleid door genomsequentie.

Toekomstverwachting

Naarmate de kosten van omics-analyses
blijven dalen, kunnen meer soorten gege-
vens met hoge doorvoer geïndividualiseerde
behandelingsregimes begeleiden en in de
kliniek worden geïntegreerd. Een dergelijke
onderneming vormt echter ook aanzienlijke
uitdagingen. De steeds groter wordende
hoeveelheid en verfijning van onze kennis,
gecombineerd met de enorme hoeveelheid
gegevens en technische expertise die nodig
is voor een uitgebreide verzameling en ana-
lyse van multi-omics-gegevens, zijn verre
van triviaal. Geen enkele onderzoeksgroep
op zichzelf kan *multi-scale* omics-datagene-
ratie, ontwikkeling van analytische metho-
dologie, aanpassing van die methoden aan
specifieke ziekte en functionele follow-up
aan. En al helemaal niet: dit proces herhalen
voor meerdere ziekten en daarna onder-
ling integreren. Om in de kliniek efficiënt
en vertaalbaar te zijn, vereisen dergelijke
ondernemingen gecoördineerde inspan-
ningen van vele groepen, die elk hun eigen
expertise of middelen bieden, zoals blijkt uit
de vorming van grote consortia.

Evgeni Levin, associate professor Experi-
mentele vasculaire geneeskunde

Wouter de Jonge, professor Experimentele
Gastro-enterologie

Max Nieuwdorp, professor Interne genees-
kunde (diabetes)
Amsterdam UMC

De referenties vindt u in

MAGMA 1-2020 (p. 46) op

www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.



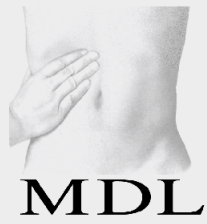
Evgeni Levin



Wouter de Jonge



Max Nieuwdorp



ADVERTENTIE

De ene cel is de andere niet: omics in epigenetisch onderzoek

De ene cel is de andere niet. Dit fenomeen wordt onder andere vertegenwoordigd door de samenstelling van bepaalde eiwitten binnen een cel. De productie van een eiwit start bij de transcriptie van het genomische DNA, dat vervolgens uit de celkern wordt getransporteerd, waarna translatie plaatsvindt op de ribosomen. De samenstelling van eiwitten is specifiek voor cellen binnen een bepaald weefsel. Een spiercel bevat natuurlijk een heel andere eiwitcompositie dan een hersencel. De eiwitsamenstelling wordt per cel nauwkeurig gereguleerd via transcriptie (DNA→RNA)-processen. Veel regulatiemechanismen vallen onder de noemer epigenetica. Epigenetica is het vakgebied binnen de genetica dat de invloed bestudeert van omkeerbare erfelijke (mitotische) veranderingen in de gen-expressie die optreden zonder wijzigingen in de sequentie (volgorde van de basenparen) van het DNA in de celkern. Het meest bekende en meest bestudeerde epigenetische mechanisme is DNA-methylatie [1,2] (figuur 1). Veel epigenetische regulatiemechanismen blijken onder invloed te staan van zowel genetische variatie als omgevingsfactoren [3,4]. Bovendien is gebleken dat epigenetische processen omkeerbaar zijn en dus een hoge mate van dynamiek kunnen vertegenwoordigen. Dit laatste betekent dat interventie tot de mogelijkheden behoort. Bovendien is recentelijk gebleken dat epigenetische signaturen een hulpmiddel kunnen zijn in de diagnose van bepaalde aandoeningen [5]. In dit overzicht wordt een aantal voorbeelden van recente studies en ontwikkelingen beschreven die gerelateerd zijn aan epigenetica binnen het kader van (multi-)omicstechnologie.

Omics in individuele cellen

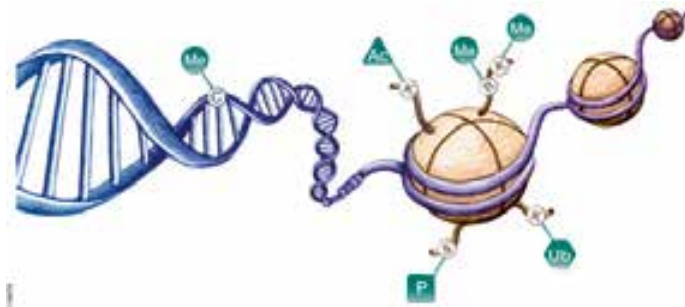
Genoomwijde analyses (omics) op genetisch, epigenetisch of genexpressie-niveau in aller-

lei patiëntengroepen hebben de afgelopen vijftien jaar een enorme vlucht genomen. Nieuwe technieken en een reductie van analysekosten hebben dit mogelijk gemaakt. Over het algemeen zijn genoomwijde analyses gebaseerd op DNA of RNA dat is geïsoleerd uit complexe weefsels, zoals bloed, hart, lever of vet. Voor genetische analyses is dit over het algemeen geen probleem. Immers, het DNA is in elke cel van een individu in principe hetzelfde. Daarentegen is het epigenetische en het genexpressie-profiel tussen cellen in een complex weefsel wel erg verschillend. In zulk type omicsstudies wordt dus een gemiddeld signaal van alle gebruikte cellen gegenereerd. Dit kan tot gevolg hebben dat signalen van kleine en specifieke celpopulaties niet kunnen worden gedetecteerd. Bovendien geldt hier dat wanneer er een signaal gedetecteerd wordt, de biologische context hiervan onduidelijk zal zijn. Bloed bestaat bijvoorbeeld uit allerlei type immunologische cellen, zoals T-cellen, B-cellen, granulocyten en neutrofielen. Het is onwaarschijnlijk dat in het geval van een gemiddeld verschil in genexpressie of DNA-methylatie alle type cellen hieraan hebben bijgedragen. Het ligt veel meer voor de hand dat dit signaal van een specifiek type cel afkomstig is. Bij onderzoek naar chronische ontsteking,

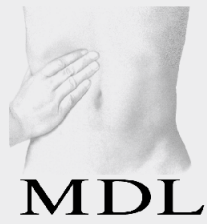
zoals bij de ziekte van Crohn, is kennis omtrent welk immuunceltype zich anders gedraagt, belangrijk om het moleculaire mechanisme op te helderen [6,7]. Om dit probleem aan te pakken, zullen dan ook cellen individueel moeten worden geanalyseerd. Deze techniek, genaamd *single cell analysis* (Fluidigm, 10x genomics), is de afgelopen vijf jaar erg populair geworden. Hoewel de kosten vooralsnog aanzienlijk zijn, is dit soort data onontbeerlijk om het moleculaire mechanisme van een bepaalde aandoening op te helderen. De analyse op het niveau van individuele cellen is niet essentieel voor de toepassing binnen prognose en diagnose. In dit onderzoek is met name behoefte aan *markers* of signaturen die kunnen worden gedetecteerd in complex weefsel dat met minimaal-invasieve procedures (bijvoorbeeld bloed, venapunctie) kan worden verkregen.

Diagnose, prognose en respons op therapie

Een goed voorbeeld van toepassing van epigenetische signaturen binnen DNA-diagnostiek wordt aangeboden door de afdeling Klinische Genetica van het Amsterdam UMC in samenwerking met London Health Sciences, Canada. Deze afdeling biedt momenteel een pakket (EpiSIGN) aan voor



Figuur 1: Schematische voorstelling van de epigenetische factoren DNA-methylatie en histoneiwitmodificaties (Ac=acetylatie; Me=methylatie; P=Phosphorilatie en Ub=ubiquitinatie). Codes K, R en S representeren specifieke aminozuren op de histoneiwitstaarten. Epigenetische factoren bepalen of een bepaald gen toegankelijk is voor transcriptiefactoren.



ADVERTENTIE

de detectie en bevestiging van twintig verschillende syndromen, waarbij in veel gevallen een zogenaamd *epi-enzym* betrokken is [8,9]. Onder een epi-enzym wordt verstaan: een eiwit dat een rol speelt bij het schrijven, lezen, modificeren of wissen van epigenetische informatie op het genoom. Als er sprake is van een niet-functioneel of afwezig epi-enzym door bijvoorbeeld een genetische mutatie, laat dit een specifiek epigenetische signatuur – in dit geval DNA-methylatiesignatuur – na op het genoom. Epi-enzym-specifieke signaturen kunnen hier dus worden gebruikt om genetische varianten binnen een syndroomgeassocieerd epi-enzym, soms met onduidelijk effect (*variant of uncertain significance*, VUS), te bevestigen of te detecteren.

Syndroom van Down

Eén van de twintig syndromen in het hierboven beschreven pakket heeft betrekking op het syndroom van Down. De genomische diagnose van dit syndroom laat over het algemeen geen twijfel bestaan, maar het onderliggende mechanisme van dit syndroom is nog steeds niet opgehelderd [10]. Downsyndroom omvat allerlei aspecten zoals defecten aan het hart, schildklierproblemen, mentale retardatie en vroegtijdige ziekte van Alzheimer. Alhoewel de vroege detectie van het syndroom van Down de laatste jaren door de introductie van de non-invasieve prenatale test (NIPT) enorm is verbeterd, is het aantal kinderen dat wordt geboren met dit syndroom niet significant afgenomen. Dit betekent dat de noodzaak om aspecten, met name de mentale retardatie, te kunnen behandelen, onverminderd groot blijft. Mentale retardatie kan, in tegenstelling tot bijvoorbeeld problemen in het hart, niet worden behandeld met behulp van ingrepen na de geboorte. Dat betekent dat een eventuele interventie tijdens de vroege ontwikkeling van het embryo zou moeten plaatsvinden. Eerder onderzoek pre- en postnataal en bij volwassenen heeft aangetoond, dat het epigenoom binnen het syndroom van Down in grote mate afwijkt van kinderen met een normaal karyotype [11,12]. Deze verschillen beperken zich niet tot chromosoom 21, maar zijn meetbaar

over alle chromosomen [13-15]. Omdat het epigenoom dynamisch is, biedt dit gegeven wellicht een mogelijkheid om de ernst van het mentale retardatiefenotype te verminderen. Ons eigen onderzoek spitst zich daarom toe op onderzoek naar epigenetische en genexpressieveranderingen in het neuronale gedeelte van het brein van foetussen (abortusmateriaal) met het syndroom van Down. Hiertoe werden alleen de neuronale kernen bekeken (*manuscript in voorbereiding - PH*) waarin DNA-methylatieveranderingen konden worden geassocieerd met verminderde of juist meer genexpressie van specifieke genen. Van een aantal van deze genen is bekend dat ze een rol spelen in abnormale neuronale processen. Ons vervolgonderzoek zal nog een stap verder gaan. We proberen de signalen die we tot nu toe hebben gedetecteerd, terug te mappen op het gehele breinweefsel, daarbij gebruikmakend van gentranscriptieprofielen van individuele cellen. Daarna kan translationeel onderzoek duidelijkheid geven of deze verstoorde biologische processen daadwerkelijk kunnen worden bijgestuurd.

Epigenetische markers

Naast de bovengenoemde toepassingen richt veel epigenetisch wetenschappelijk onderzoek zich op de detectie van *markers* die associëren met aandoeningen waarvan verondersteld wordt dat bepaalde omgevingsfactoren een rol spelen. Een voorbeeld hiervan is *fetal alcohol spectrum disorder* (FASD). Dit syndroom wordt veroorzaakt door blootstelling aan alcohol tijdens de embryonale ontwikkeling van een foetus. In het algemeen wordt dit gekarakteriseerd door groeiachterstand, mentale retardatie en specifieke aangezichtskenmerken. Onderzoek van onszelf en anderen heeft aangetoond dat het DNA-methylatieprofiel in patiënten met FASD, heel andere patronen laat zien dan bij niet aan alcohol blootgestelde kinderen [16,17]. Of deze patronen kunnen worden gebruikt voor diagnose of prognose, is vooralsnog niet duidelijk. Ook andere omgevingsfactoren tijdens de embryonale ontwikkeling zijn geassocieerd met een veranderd DNA-methylatieprofiel. De ‘hongerwinterstudies’

van zowel Tessa Roseboom (Amsterdam UMC) als Bas Heijmans (LUMC) hebben aangetoond, dat kinderen die zijn blootgesteld aan ondervoeding *in utero* tijdens de hongerwinter van 1944–1945 verschilden in DNA-methylatie ten opzichte van kinderen net na de bevrijding [18-20]. Tijdens de hongerwinter was sprake van een calorie-inname van minder dan 500 kcal per dag (normaal 1500–2000 kcal). Een aantal van de genen die in deze epigenetische onderzoeken werden geassocieerd met bovengenoemde *in utero*-blootstelling aan calorische restrictie (honger), werden in heel ander onderzoek geassocieerd met bijvoorbeeld het vetmetabolisme (cholesterol en triglyceriden) of obesitas [21-23].

Conclusie

Onderzoek in het veld van genetica, epigenetica en genexpressie heeft bijgedragen aan een beter inzicht in allerlei aandoeningen op moleculair mechanistisch niveau. Deze studies hebben wetenschappers gemotiveerd om aandoeningen vanuit een meer holistische hoek te bekijken. In combinatie met de recente ontwikkelingen in translationeel onderzoek heeft dit een eerste aanzet gegeven voor het ophefieren van complexe interacties op genoom- en celniveau, maar ook op het niveau van interactie tussen het genoom en de omgeving. Deze inzichten zijn essentieel om nieuwe *personalized* therapieën te kunnen ontwikkelen.

Peter Henneman, assistant-professor Klinische Genetica; Genoomdiagnostieklaboratorium - *Epigenetics of Disease* Amsterdam UMC



De referenties vindt u in **MAGMA 1-2020 (p. 47/48) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.**

Ziekenhuizen bestuderen samen naadgenezing

Colorectale operaties waarbij na resectie van een stuk darm een anastomose (naad) wordt gecreëerd tussen de twee overblijvende stukken darm, behoren in de meeste ziekenhuizen tot de orde van de dag. Ze zijn onderdeel van de behandeling van patiënten met colorectaal carcinoom, inflammatoire darmziekten, diverticulitis of necrotiserende enterocolitis. Het merendeel van de patiënten gaat zonder complicaties naar huis, helaas ontwikkelt 15% van de patiënten een naadlekkage.

Onderzoekers van het Amsterdam UMC, MUMC+ en Catharina Ziekenhuis werken nu samen om de naadgenezing te bestuderen. Ze baseren zich hierbij grotendeels op analyses van bestaande klinische studies in dit gebied, door middel van omics-analyses. Het onderzoek richt zich op nieuwe technieken die mogelijk (onder andere) het effect van darminhoud, bijdrage van de darmwand en de rol van individuele variatie op de naadgenezing zullen ophelderen.

Klinisch probleem

Naadlekkage gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit, zoals het ontwikkelen van postoperatieve ileus, peritonitis of sepsis en met een hoge mortaliteit. Naadlekkage leidt vaak tot reïnterventies en dientengevolge tot hoge kosten en langdurig ziekenhuisverblijf. Daarnaast heeft het ontwikkelen van naadlekkage een negatieve invloed op de prognose en kwaliteit van leven van patiënten. Ondanks verbeterde behandeling blijft het aantal naadlekkages al jarenlang onveranderd. Dit komt doordat we niet goed weten welke mechanismen ten grondslag liggen aan een normale naadgenezing zonder naadlekkage.

Naadlekkage voorspellen

Helaas is het voor chirurgen niet mogelijk om voorafgaand aan de operatie een goede inschatting te maken welke patiënt naadlekkage zal krijgen en welke niet. Daarom

wordt vaak een ontlastend stoma aangelegd, waardoor de fecale stroom niet voorbij de anastomose gaat. Er is echter nog geen consensus welke patiënten nu zo'n ontlastend stoma nodig hebben. Wel weten we dat circa 70% van de patiënten met een laag rectumcarcinoom een ontlastend stoma krijgt. Echter, een stoma leidt ook weer tot morbiditeit, zoals bij een *high-output*-stoma met dehydratie. Ook het opheffen van het stoma is in 40% van de patiënten geassocieerd met een complicatie. Daarom wordt bij 20–40% van de patiënten een ontlastend stoma een definitief stoma.

Diagnose naadlekkage

Naast het niet nauwkeurig kunnen voorspellen van naadlekkage, is het stellen van de diagnose naadlekkage ook nog steeds lastig. Vanwege het niet-specifieke klinische beeld en het ontbreken van specifiek aanvullend (lab)onderzoek zit er vaak een vertraging in het stellen van de diagnose, met vertraging in de behandeling en verhoogde morbiditeit en mortaliteit tot gevolg.

Kortom, er is dringend behoefte aan gereedschap om het preoperatieve risico op naadlekkage te kunnen bepalen en om postoperatief naadlekkage snel te kunnen diagnosticeren.

Basale mechanismen

De onvoorspelbaarheid van naadlekkage kan deels worden toegeschreven aan het feit dat de basale mechanismen van naadgene-

zing en -lekkage nog steeds niet goed worden begrepen. Er is steeds meer bewijs dat het microbiom een rol speelt in de pathofysiologie van naadgenezing en -lekkage [1]. Met de juiste darmvoorbereiding, een combinatie van laxantia en antibiotica, kunnen antibiotica-resistente bacteriën en bacteriën waarvan we weten dat ze een negatief effect hebben op de naadgenezing, preoperatief worden geëlimineerd en zo mogelijk het risico op het ontwikkelen van naadlekkage worden verminderd [2].

Onderzoek naar risico's op naadlekkage

Patiëntgerelateerde risicofactoren voor naadlekkage, zoals mannelijk geslacht, hoge leeftijd, steroïdengebruik, bestraling, chemotherapie en hartfalen zijn geïdentificeerd, maar kunnen niet worden gecorrigeerd vóór de operatie. Twee grootschalige klinische onderzoeken naar naadlekkage – SANICS2 (afgerond, 256 patiënten van wie 25 met naadlekkage (*anastomotic leakage*, AL) en REVEAL (lopend, schatting 588 patiënten van wie >40 met AL) – zijn door onze groepen uitgevoerd [3,4].

Belangrijk is dat we hebben vastgesteld, dat het ontwikkelen van post-operatieve ileus (POI) een extra risicofactor voor naadlekkage is. In beide onderzoeken worden monsters (weefsel, ontlasting, bloed) zorgvuldig op longitudinale wijze verzameld (pre- en post-operatieve tijdstippen), met als doel darmweefsel en fecale inhoud te associëren als indicatoren voor naadgenezingsstoornissen. In eerste pogingen om *biomarkers* voor POI en naadlekkage te definiëren, hebben we metabolische en microbiële analyses uitgevoerd van fecaal materiaal afgeleid van de SANICS2-studie. We hebben met succes voorspellende *biomarkers* voor POI



Joep, Claire, Wouter en Nicole (foto rechts)

en naadlekkage waargenomen op het niveau van metabole profielen. De ontdekking van dergelijke *biomarkers* is een doorbraak op het gebied van chirurgische complicaties en zal een grote impact hebben op de chirurgische zorg.

Trial: aanpak en procedure

Bovenstaande bevindingen van de SANICS2-studie hopen we terug te vinden in een andere grote prospectieve cohortstudie, opgezet naar de predicatieve factoren van naadlekkage (REVEAL). Deze studie loopt in drie ziekenhuizen in Maastricht, Sittard-Heerlen en Venlo. Er zullen 588 patiënten die een anastomose krijgen in verband met colorectaal carcinoom, worden geïncludeerd. Van deze patiënten worden naast patiëntkenmerken, pre- en postoperatief plasma- en fecesmonsters verzameld [4]. Voor het verbeteren van de preoperatieve

inschatting zullen we in plasma naar de diagnostische waarde voor naadgenezing en lekkage van eerder onderzochte *biomarkers* kijken: middels proteomics-analysetechnieken, zoals het Zweedse OLINK, en eiwitanalyses middels bijvoorbeeld nucleair-magnetische resonantiespectroscopie (NMR). Dit soort analysemethoden hebben in rap tempo hun positie verworven als meer routinematige uitrusting van verschillende laboratoria, en zullen wellicht onverwachte *biomarkers* opleveren voor naadlekkage. Gezien de waarschijnlijke rol van het microbiom zullen we dit gaan analyseren in de fecesmonsters. Allereerst zijn we benieuwd welke bacteriën en schimmels er aanwezig zijn. Hiervoor worden microbiële/mycobiële analyses door 16S- en ITS1-*amplicon sequencing* uitgevoerd in samenwerking met het analyseteam van Microbiota Center Amsterdam¹ (MiCA). Als



tweede gaan we kijken naar de metabole activiteit van de microben. Daartoe zullen we metaboloomanalyses uitvoeren door zogenaamde REIMS/DESI *lipidomics analyses* (Imperial College Phenome Center), die momenteel hun toepassing vinden in bijvoorbeeld de Iknife-technologie². Dit om breed op zoek te gaan naar nieuwe, tot nu toe onbekende factoren die naadgenezing en -lekkage kunnen voorspellen.

Inzet multi-omics

Om associatie van microbiële en metabole composities met POI- en naadlekkage-ontwikkeling in *real time* mogelijk te maken met behulp van voorspellende *biomarkers* voor deze aandoeningen, zullen we statistische *machine learning*-technieken en voorspellende multi-omics-modellen ontwikkelen. Deze technieken maken analyse en interpretatie van complexe en

¹ Mark Davids, Jorn Hartman, Hilde Herrema en Floor Hugenholtz, zie verder: <http://microbiotacenter.nl/>

² <https://www.imperial.ac.uk/news/126106/intelligent-knife-tells-surgeon-tissue-cancerous/>

multidimensionale datasets mogelijk. Meerderedatasets van verschillende parameters kunnen mogelijk meer onthullen van een patroon dan een enkele dataset. Zulke multi-omics-datasets zullen worden geanalyseerd met behulp van aangepaste methodologieën en wiskundige modellen. Dit zal gebeuren in samenwerking met Evgeni Levin, assistant professor in statistische *machine-learning* in het Amsterdam UMC. Uiteindelijk hopen we middels deze multidisciplinaire aanpak signaturen te identificeren voor naadgenezing en -lekkage.

Verwachte uitkomsten voor patiënt en zorg

Deze manier van werken vereist een multidisciplinaire aanpak, maar kan zeer succesvol blijken. Als er voorafgaand aan

een dikkedarmoperatie een nauwkeurige screening door middel van omics-data plaatsvindt die eenvoudig kan worden uitgelezen, kan eerder worden besloten tot de aanleg van een tijdelijk stoma. Dit vermindert de kans op naadlekkage en de ernst van de complicatie. Voorts leidt de aanpak als bonus tot een beter begrip van de processen die bij normale naadgenezing en -lekkage optreden. Daarmee kunnen we nieuwe therapieën ontwikkelen om bijvoorbeeld de naadgenezing te bevorderen of patiënt-specifieke darmvoorbereiding toe te passen. Het aanpassen van het klinisch beleid op de persoonlijke risicoanalyse en post-operatieve vroegdetectie van naadlekkage zal uiteindelijk leiden tot een kortere ziekenhuisopname, minder kosten en minder ongemak voor de patiënt.

Claire P.M. van Helsdingen,
arts-onderzoeker Emma kinderziekenhuis
en Tytgat Instituut, Amsterdam UMC

Nicole D. Bouvy,
hoogleraar chirurgie, MUMC+

Wouter J. de Jonge,
hoogleraar experimentele neuro-gastroenterologie, Tytgat Instituut, Amsterdam UMC

Joep P.M. Derikx,
kinderchirurg, Emma kinderziekenhuis,
Amsterdam UMC

De referenties vindt u in
MAGMA 1-2020 (p. 48) op
www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.

PATIËNTENVOORLICHTING



Van mond tot kont: boekje voor kinderen

Het idee voor het schrijven van een kinderboekje over de spijsvertering bestond al een tijdje. Twee van mijn dochters hielden op de basisschool een spreekbeurt over de werking van het spijsverteringskanaal. Dankzij wat hulp mijnerzijds bij de voorbereiding illustreerden zij hun verhaal met allerlei voorwerpen: dit maakte hun spreekbeurten niet alleen zeer beeldend, maar leidde ook tot extra veel vragen en reacties. Kortom, de voordrachten werden, tot hun vreugde, een groot succes.

Uiteindelijk heb ik de stoute schoenen aangetrokken en ben gaan schrijven. Dankzij mijn dochters is het een boekje geworden dat niet alleen voor kinderen interessant moet zijn om te lezen, maar ook te gebruiken is voor een spreekbeurt. Er staan meerdere tips in en een paklijst met benodigde voorwerpen. Het boekje (doelgroep: kinderen van zes tot twaalf jaar) gaat over de normale werking van het spijsverteringskanaal, maar er is (in de herdruk) ook een hoofdstuk gewijd aan hoe te zorgen dat deze gezond blijft: 'Fit van Mond tot Kont'. De illustraties zijn gemaakt door een basisschoolleerkracht/professioneel illustrator. In haar klas hebben we bovendien gezamenlijk de inhoud getoetst. Inmiddels zijn er al 2.000 exemplaren gedrukt en verspreid. De boekjes zijn ter beschikking gesteld aan ruim veertig basisscholen in Arnhem en omgeving. Ook zijn er exemplaren naar kinderafdelingen van ziekenhuizen en meerdere huisarts-, fysiotherapie- en psychologiepraktijken gegaan. Zelf geef ik het boekje aan kinderen van mijn patiënten. Sommige patiënten geven het door aan hun kleinkinderen en halen er zelf nog nieuwe weetjes uit.

Binnenkort wordt de herdruk van *Van mond tot kont* door een farmaceutisch bedrijf ter beschikking gesteld aan alle MDL-artsen en kinder-MDL-artsen in Nederland. Ook wil de Maag Lever Darm Stichting het boekje gaan inzetten voor de kindervoorlichting die zich richt op de spijsvertering.

Marcel Spanier, MDL-arts
Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem





Mijn zinloze individuele en persoonlijke data

Een pauze inlassend tijdens het bijhouden van de ademenemende medische literatuur met al haar blijde boodschappen dat big data ons de nieuwe standaard van personalized én individualized medicine zullen brengen, lees ik, behoudend en ouderwets als ik ben, wat dichtwerk. Zo maar wat zinloze zinnen: '...mij was ter borst de moedermelk al schraal' van Gerard den Brabander, of '...tussen droom en daad staan wetten in de weg en praktische bezwaren' van Willem Elsschot. Ja, gedichtjes: een senior is seniliteit eigen en zo zak ik van de orale fase door dreigende eiwitneerslag in het brein in vergetelheid. Wat overblijft, zijn weemoedigheid en verstokte opvattingen, de nevel van de tijd. Inderdaad, statistisch gezien zijn verval en conservatisme waarheden als een koe, maar gewapend met de zegeningen van kunstmatige intelligentie (AI) hoop ik op een betere tijd. Met die moderne datageeneeskunde kan een eenling de ketenen van de statistisch gemiddelde verwachting afwerpen.

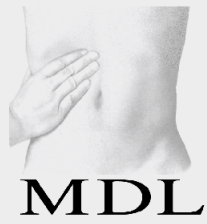
De beloften van de Talloze Gegevens, van multi-omics, van het persoonlijke, individuele, paradijselijke walhalla vol van kunstmatige intelligentie zijn niet mis. En natuurlijk zullen deze haast onvoorstelbare wonderen ook in MAGMA worden geopenbaard. Geen geloof evenwel zonder kritische noot. In ons onvolprezen Medisch Contact (27 juni 2019) wordt melding gemaakt van zeven praktische voetangels: bias, opschalen (hoe generaliseer je ongerichte, algoritmisch bewerkte onderzoeksgegevens uit deelpopulaties), verantwoording (waarin is de kennis van kunstmatige intelligentie geworteld), de-skilling (de dokter verliest eigen kunde), professionele verantwoordelijkheid (wie is verantwoordelijk voor de black box), beroepsethiek (kan een lerende machine de - beperkte - menselijke waarden aan) en zorg op maat (hoe passen individuele overtuigingen in computeralgoritmen).

In mijn simpeler voorstelling van de dagelijkse MDL-praktijk draait dokters in essentie om inschatten van wat signaal is en wat ruis. De verhouding hiertussen bepaalt wat belangrijk is, zowel van objectieve feiten als van subjectieve opvattingen. Wat is wezenlijk signaal en wat is ruis? Bij de vooronderstelling dat almaar meer data uit zichzelf tot meer inzichten leiden, wordt gemakshalve aangenomen dat alle

data waardevolle signalen bevatten. Alles heeft betekenis. Een algemene zingeving leidt met kunstmatige en algoritmische ingrepen tot ongeziene inzichten. Ruis, ondanks het gegoochel met uitgebreide associatieve statistische technieken, wordt ontkend of miskend. Als alle gegevens medisch zinvol zijn, rijst wel de vraag wat zingevend en wat zinloos is voor een individu.

Er schuilt nog een adder in het gras. Toegang tot alle gegevens - en niet tot de alleen per protocol vastgelegde data - is voorbehouden aan weinigen. Dat Google of Facebook beter kunnen voorspellen wie er binnenkort doodgaat dan al onze medische omics, is inmiddels gebleken. Simpelweg omdat Google en Amazon medisch zinloze feiten als koopgedrag en internetsurfing kunnen analyseren. De voorspellende biomarkers voor zoiets gebruikelijks als doodgaan vindt een AI-algoritme kennelijk niet zo gemakkelijk in medisch-wetenschappelijke datasets, nou ja, behalve dan dat leeftijd een voorspeller is voor seniliteit en dood. Maar leeftijd is privé en door wet- en regelgeving, dankzij de AVG, afgeschermd van valide onderzoek. Privégegevens en -gedrag zijn alleen nog beschikbaar voor, wat mij betreft onbetrouwbare, softwaremiljardairs. Verkwanselen we met de macht van de databeheerders ook onze persoonlijkheid én individualiteit?

Genoeg over de droom van kunstmatige intelligentie, van personalized medicine, van gebrekkige wetten die kennelijk de grote spelers in big data niet in de weg staan en van de praktische bezwaren. Bewegingloos en zwijgend bij het vuur zijn we gezeten. Ik wil nog even terug naar de dichterlijke en tegelijkertijd zinloze moedermelk. Wat zou AI daarvan maken? Schrale melk bestaat immers niet. Ter borst, hoezo ter borst? Wat is dat nu weer? Welke nieuwe inzichten doet de black box hieruit op? En die orale fixatie van mij, zou die worden opgepikt? Of zou Freud dat ook alleen hebben ingezien omdat hij toentertijd zo'n liefhebber van geestverruimende middelen was? En toch, het is een prachtig en levendig beeld van het zinloze en droevige bestaan van de dichter. Een qaly van niks, zoveel is duidelijk. Zulke zinloosheid zou ik, kleine slaaf van poëzie en taal, in mijn dagelijkse praktijk voor geen gouden AI-waarheid willen inruilen.



ADVERTENTIE

HCV-richtsnoer moet niet via prijs sturen op verantwoord voorschrijven

De geneesmiddelenkosten stijgen jaarlijks met ruim 1% [1]. Deze stijging wordt vooral veroorzaakt door prijsstijgingen van generieke middelen en de introductie van nieuwe, veelal dure, geneesmiddelen. De antivirale geneesmiddelen bij hepatitis C behoren tot de dure geneesmiddelen, ook al zijn de prijzen gedaald. Prijzen worden vastgesteld door de farmaceutische bedrijven en de overheid (Zorginstituut Nederland). In het algemeen geldt dat nieuwe middelen, die vaak innovatiever zijn, duurder zijn. De lijstprijzen [2,3] voor een hepatitis-C-behandeling zijn: elbasvir-grazoprevir € 22.900, sofosbuvir-velpatasvir € 27.000 en glecaprevir-pibrentasvir € 26.200. Om artsen te helpen deze middelen zorgvuldig voor te schrijven, is de HCV-richtsnoer [4] ontwikkeld, gebaseerd op de EASL en de AASLD-IDSA-richtlijnen.

In tegenstelling tot AASLD en EASL stuurt de HCV-richtsnoer uiteindelijk op prijs. Dit is binnen de Nederlandse MDL uniek. Gezondheidszorg is kostbaar en daarom moeten artsen kostenbewust werken. Dat geldt ook bij hepatitis C. De vraag is echter of nu juist bij hepatitis C op prijs moet worden gestuurd. Een aantal factoren pleit daartegen.

De prijsverschillen bij hepatitis C zijn gering (€ 3.000 tot € 4.000 per behandeling). In Nederland werden in 2018 circa 800 behandelingen voorgeschreven, met een waarde van € 19,7 miljoen. De minst dure combinatie elbasvir-grazoprevir kan alleen bij HCV genotype 1 en 4 worden ingezet. In Nederland komen deze genotypen voor bij circa 70% van de patiënten [5]. De maximale besparing bedraagt circa € 2,25 miljoen ofwel 0,045% van het totale jaar-

lijkse Nederlandse geneesmiddelenbudget (zo'n € 5 miljard). De impact op de zorgkosten is dus verwaarloosbaar klein.

De verschillende middelen zijn niet gelijkwaardig. Het gebruik van elbasvir-grazoprevir is voorbehouden aan de genotypes 1 en 4. De combinaties sofosbuvir-velpatasvir en glecaprevir-pibrentasvir zijn zogeheten pangenotypische middelen. De behandelduur bij de laatste twee is onafhankelijk van de virale *load* en hierdoor eenvoudiger in het gebruik. De HCV-behandelaar, die steeds minder patiënten ziet, kan zich beperken tot één middel. Deze innovatie zorgt voor het prijsverschil.

De Wereldgezondheidsorganisatie dringt er bij alle landen op aan om hepatitis C te elimineren. Nederland heeft daarom het *Nationaal Hepatitis Plan* opgesteld, maar stelt hiervoor geen financiële middelen ter beschikking. 'Het veld' moet het plan uitvoeren. Den Haag vindt de prijzen van de HCV-middelen dermate hoog dat zij van de industrie financiële ondersteuning verwacht. Van de drie fabrikanten is er één die zich grootschalig voor HCV-eliminatie inzet; met een *unrestricted grant* wordt het landelijke CELINE-project uitgevoerd [6]. Een groot gedeelte van de 'meerprijs' wordt hiervoor gebruikt.

Ten slotte zijn de lijstprijzen onvoldoende transparant. De drie farmaceutische bedrijven kunnen met individuele ziekenhuizen (niet-openbare) 'prijzafspraken' maken en per behandeling een korting geven. Omdat ziekenhuizen de volledige lijstprijzen bij de ziektekostenverzekeraars mogen declareren, kunnen zij zo op HCV-medicatie 'winst' maken. Deze winst kan binnen de apotheek

blijven, maar kan ook voor research worden aangewend.

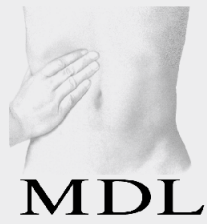
De behandeling van hepatitis C met de beschikbaarheid van drie min of meer vergelijkbare geneesmiddelencombinaties (effectiviteit, gebruiksgemak, prijs) is in vrijwel 100% van de patiënten succesvol. Een richtsnoer moet sturen op effectiviteit (*evidence-based medicine*). Niet-relevante prijsverschillen in dit suboptimaal transparante veld maken dat sturing van behandelkeuze op grond van prijsverschillen ongewenst is.

De redactie van *MAGMA* heeft de HCV-richtsnoercommissie gevraagd naar een inhoudelijke reactie, maar de commissie gaf deze tot op heden niet. Dat is spijtig, want een richtsnoer verdient in de eerste plaats een wetenschappelijke in plaats van een onuitgesproken politiek ingekleurde onderbouwing.

Rob de Knegt, hoofdredacteur MAGMA
Erasmus MC, Rotterdam

Referenties

1. Stichting Farmaceutische Kengetallen, www.sfk.nl
2. www.medicijnkosten.nl
3. HCV Therapy Selector (*app*)
4. www.hcvrichtsnoer.nl
5. Maan-R, et al. Epidemiological trends among the population with chronic HCV infection in the Netherlands. *Antiviral Ther* 2016;21:207-215.
6. Isfordink CJ, Brakenhoff SM, Van Dijk M et al. Hepatitis C elimination in the Netherlands (CELINE): study protocol for nationwide retrieval of lost to follow-up chronic hepatitis C patients. *Manuscript in preparation*.



ADVERTENTIE

Tenenkrommend

Aan het begin van de werkdag snel de e-mailberichten doornemen. Nieuws? Er wordt ten onzent een lunchsymposium *Pain? Don't panic!* georganiseerd “voor (para)medici, PA'ers en VS'ers. Voor verpleegkundigen is er een pitch-quiz”. *Don't panic?* Nou, als Nederlandse arts in een Nederlands ziekenhuis waar Nederlands (nog?) de voertaal is, stijgt het bloed me naar mijn hoofd.

Een invitatie van onze vakvereniging: “Pitch uw eigen innovatie tijdens het Symposium Platform Innovatie” met ook een voordracht over “Zorginnovatiefinanciering – investment in knowledge pays the best interest”. Daarna “geven drie medisch-specialisten een korte pitch van een innovatie waar ze *zelf* bij betrokken zijn.” Voorheen werd namelijk gepitcht over onderwerpen waar men NIET bij betrokken was. Genâ!

Regionaal nieuws. De samenwerking op het gebied van Health & Technology wordt uitgebouwd, in de vorm van het Sustainable Delta-initiatief. Er wordt “een ecosysteem gecreëerd” (!) met een Health Tech Campus, met start-ups, scale-ups en *wet-labs* (??) en regionale “co-creatie kernen”. Bent u er nog?

De Challenge & Support beweging (*beweging!*) bericht juichend: “Challenge your growth! We're on a mission!” Zeker nu een stap is gezet van pilot naar programma, met dank aan de eerste *believers*. Er wordt na een kick-off gestreefd naar een coachpool gezien behoefte aan voldoende deelnemer-coach matches. Er is ook een geweldige website. “We zijn live. CHALLENGE ALS HET KAN, SUPPORT WAAR NODIG”. Ik vrees dat ik hier te oud voor ben.

Goedgeluimd op naar het ochtendrapport. “Gisteravond op de SEH heer A van 78, ingestuurd wegens koorts en buikpijn. Hij heeft uitgebreide *PAV* en *een status* na *MI*, *PCI* en *PAF*, en *kreeg* een cholecystectomie *bij* galstenen jaren geleden. Eerder ook kortdurend antibiotica *bij* verdenking urineweginfect. Poliklinisch was al eerder *een echo gemaakt* waarop galstenen en een leverabces *werden uitgesloten*. Bij opname *niet acuut zieke baas*, *georiënteerd in trias*. De *Temp* was 38, *de tensie* 140/90, hij was wel *tachycard* en *had drukpijn* in epigastrio, het verdere onderzoek was *niet bijdragend*. *In het lab* een CRP van 110 en

een progressief leverpanel. *De urine* en een X-thorax *waren schoon*. Besloten hem toch snel door de *CT* te trekken, *hierop* geen nieuwe gezichtspunten. *Het werd even expectatief gelaten*. Aanvankelijk *waren de controles goed*, maar rond 11 uur daalde *de tensie* bij koude rillingen. *De chirurg keek ook even mee* maar zag geen *chirurgische indicatie*. We hebben hem *gevuld* en *antibiotisch ingedekt*, *bij voor nu* onzekere diagnose. Overwogen kan worden hem nu antibiotisch wel volledig *uit te behandelen*.”

“Ook gezien mevr. B., 43 jaar, die zich meldde wegens *zwarte def* sinds een dag, en ook onderbuikspijn. Zij *kreeg* eerder *een ICR* bij een *Crohn* en vorig jaar *lag ze opgenomen* wegens *melaena bij bloeding* bij een *UD*, *bij* gebruik *diclophenac* *bij* rugpijn *bij* Bechterew en *bij* endometriose. Bij onderzoek *niet acuut ziek*, wel wat bleek, *bij een tensie* van 100/65 en *een pols* van 72, dit laatste wel bij *beta-blockergebruik* *bij* migraine. *In het lab* een Hb van 6, geen ureum-creat dissociatie. *In de DD* werd gedacht aan een *bloeding* *bij* een recidief *ulcus*. *Bij scopie* geen afwijkingen; de *bulbus* was *rustig*. We hebben voor alle zekerheid *de Gyn* ook nog even laten meekijken maar *die* konden er niks van maken. Afgelopen nacht bleven *de controles* goed. Misschien moeten we vandaag nog verder naar *haar Crohn* kijken.”

Onbekende afkortingen en te pas en onpas gebruik van Engelse kreten in combinatie met een opgeblazen managersjargon maken teksten ontoegankelijk, vergallen leesplezier en werken bovenal op de zenuwen. Doe gewoon, windbuil, spreek je moerstaal!

Het is uitermate triest dat het taalgebruik op de werkvloer in snel tempo geëvolueerd is tot een beschamend, kneuterig jargon. Dit werkt door in verslaglegging en correspondentie, die bol staat van onbegrijpelijke afkortingen en wereldvreemd taalgebruik.

Ja, deze senior ergert zich en vraagt zich vaak af of hij de enige is.

Bescheiden verschuivingen

Noorden

Geen transfers.

Oosten en Midden

Roeland Zoutendijk (opleiding Erasmus MC) is per 1 oktober 2019 gestart als 14^e MDL-arts in het St Antonius ziekenhuis Nieuwegein met als aandachtsgebied aandoeningen van galwegen en alvleesklier.

Met ingang van 1 april 2020 start Aletta Sijbring (opleiding UMCU) als 15^e MDL-arts in het St Antonius met IBD als aandachtsgebied.

Vanaf januari 2020 start Rian Nijmeijer (opleiding Radboudumc) als MDL-arts in UMCU; zij doet een profieljaar oncologie. Per 1 februari 2020 begint Lotte van Vlerken (voorheen Antonie van Leeuwenhoek) in het St Jansdal ziekenhuis in Harderwijk. Lotte Zocca-Berendsen (opleiding UMCG) is per 1-1-2020 begonnen als chef de clinique in het Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Westen

Pauline Arends (opleiding Amsterdam UMC, locatie VUmc) is per 1 januari 2020 begonnen als chef de clinique in het OLVG. Per 1 mei 2020 begint Lianne Holster (opleiding Erasmus MC) als chef de clinique in het Maasstad Ziekenhuis, met focus IBD en EUS.

Zuiden

Per 1 februari 2020 is Minke Bakker (voorheen Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam) begonnen als stafid hepatologie in MUMC+. Jef Verbeek vertrekt uit MUMC+ en gaat naar KU Leuven in België.

Vacatures

Het Ommelander Ziekenhuis Groningen in Scheemda heeft nog steeds twee vacatures. In het Dijklander Ziekenhuis (Hoorn en Purmerend) is een vacature voor een chef de clinique met bij voorkeur ERCP-ervaring. Gesprekken met kandidaten zijn al gepland. In het kader van het samenwerkingsverband tussen Nij Smellinghe (Drachten) en het Wilhelmina ziekenhuis (Assen) worden 3 nieuwe collega-MDL-artsen gezocht: 2 voor de locatie Assen en 1 voor de locatie Drachten. Medisch Centrum Leeuwarden heeft nog een vacature vanwege de samenwerking met het Antonius Ziekenhuis in Sneek.

Algemeen

Het aantal praktiserende MDL-artsen per 1 maart 2020: 567 (inclusief 4 niet-leden). Nog praktiserende pensionado's: 30. Aios in opleiding tot MDL-arts: 244 (van wie 187 lid zijn van de NVMDL).

ADVERTENTIE

OPTIMIZING EUS-GUIDED TISSUE SAMPLING: NOVEL DEVICES AND TECHNIQUES

Priscilla A. van Riet, Erasmus Universiteit Rotterdam, 20 november 2019



Endo-echografisch (EUS) geleide weefselafname is een betrouwbare, minimaal-invasieve techniek voor de diagnostiek van verdachte laesies in en rondom het maagdarmsstelsel. Door het groeiende gebruik evolueert de techniek voortdurend, maar er ontbreekt wetenschappelijke ondersteuning voor een optimale

EUS-strategie.

In het eerste deel van dit proefschrift onderzochten we het huidige gebruik van EUS-geleide weefselafname: indicaties, hulpmiddelen en technieken. Uit onze *online survey* bleek dat hierin aanzienlijke intercontinentale verschillen bestaan tussen Europa, Azië en Amerika. Bovendien weken veel endosonografisten af van de geldende richtlijnen.

In het tweede deel onderzochten we of er een optimale EUS-naald is. Hiervoor vergeleken we een dunne aspiratienaald (FNA) met een dikkere biopsienaald (FNB) in een gerandomiseerde studie in dertien landen. We demonstreerden een hogere weefselopbrengst en diagnostische nauwkeurigheid voor FNB (20G ProCore-naald) dan voor FNA (25G EchoTip Ultranaald). Met FNB waren minder

puncties nodig, maar FNA-weefsel leverde een hogere mate van overeenstemming over de diagnose onder zowel academische als niet-academische pathologen. In een meta-analyse onderzochten wij de prestaties van de meest gebruikte FNA- en FNB-naald-typen. De FNB-naalden leverden vaker de juiste diagnose, meer weefsel en dit alles in minder puncties. Het complicatierisico was laag. Tot slot trainden we regionaal endoscopiepersoneel om EUS-weefsel op de juiste manier te verzamelen voor pathologische analyse; dit leidde niet tot een verbetering van de diagnostische opbrengst. Verzameling van EUS FNA-weefsel in een vloeibaar medium leidde wel vaker tot de correcte diagnose dan verzameling van weefsel op dekglasjes volgens de conventionele *smear*-techniek.

Curriculum vitae

Priscilla van Riet (1987) studeerde geneeskunde aan de Erasmus Universiteit in Rotterdam. Aansluitend aan haar studie startte zij hier tevens haar promotieonderzoek onder begeleiding van prof.dr. M.J. Bruno en dr. D.L. Cahen. In 2017 begon zij in Rotterdam aan de opleiding tot MDL-arts.

Het proefschrift is te verkrijgen via p.vanriet@erasmusmc.nl.

TEMPORAL CHANGES IN THE EPIDEMIOLOGY, TREATMENT AND OUTCOME OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN SOUTH LIMBURG

Steven F.G. Jeuring, Universiteit van Maastricht, 10 december 2019



Inflammatoire darmziekten (IBD) hebben vaak een ongunstig beloop: veel patiënten krijgen te maken met ziekenhuisopnames, darmresecties, langdurig corticosteroidengebruik en, in het geval Crohn, ook met darmstenoses en -fistels.

In dit proefschrift beschrijven we veranderingen over de tijd in de epidemiologie, behandeling en het beloop van IBD in Zuid-Limburg. Van 2837 IBD-patiënten werden demografische, klinische en farmacologische gegevens verzameld en deze informatie vormt de basis van het populatie-gebaseerde IBD Zuid-Limburg cohort. Tussen 1991 en 2014 verdubbelde het incidentiecijfer van IBD in Zuid-Limburg van 17,9 naar 40,4 nieuwe diagnoses per 100.000 inwoners, waarbij de stijging voornamelijk plaatsvond in de tweede helft van de studieperiode. Een extrapolatie van de regionale naar de landelijke prevalentie toont aan, dat er in 2010 in Nederland 80.627 IBD-patiënten waren. In de studieperiode veranderde de medicamenteuze behandeling sterk: immunomodulatoren werden frequenter en eerder ingezet en anti-TNF α -preparaten maakten hun entree. Parallel hieraan daalden de risico's op een IBD-gerelateerde ziekenhuisopname en darmresectie met respect-

tievelijk 33% en 59% in het geval van Crohn en daalde het risico op een colectomie met 45% in het geval van colitis ulcerosa. Met geavanceerde statistiek bestudeerden we de relatie tussen medicatie en het ziektebeloop van Crohn en we vonden geen relatie tussen de parallelle ontwikkelingen. Bovendien bleek het risico op progressie van een inflammatoir naar een stenoserend of fistelend ziektefenotype onveranderd. We zagen wel een sterke daling in het cumulatieve gebruik van prednison, vooral bij Crohn, waarbij er een relatie werd gevonden met het toenemende gebruik van immunomodulatoren en anti-TNF α -medicatie.

Curriculum vitae

Steven Jeuring (1987) studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Maastricht. Na zijn afstuderen startte hij zijn promotietraject onder begeleiding van prof.dr. A.A.M. Masclee, prof.dr. D.M.A.E. Jonkers en dr. M.J. Pierik. Tevens vervulde hij in deze periode een bestuursfunctie bij het Young ICC. In oktober 2016 startte Steven met de opleiding tot MDL-arts en na eerder te hebben gewerkt in het Viecuri MC en het MUMC+ vervolgt hij zijn opleiding nu in het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven.

Het proefschrift is te verkrijgen via steven.jeuring@mumc.nl.

Referenties: 1. XELJANZ SmPC januari 2020. 2. Sandborn WJ, et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology (2018), doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.035. 3. Hanauer S et al. Clinical Gastroenterology and Hepatology (2018), doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.009. 4. Sandborn WJ et al. N. Engl. J. Med 2017; 376(10): 1723-1736.

Verkte productinformatie XELJANZ (opgesteld: januari 2020). **De volledige productinformatie (SPC)** is op aanvraag verkrijgbaar.

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Samenstelling:** XELJANZ 5 en 10 mg filmomhulde tabletten en XELJANZ 11 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten als werkzame stof tofacitinibicitraat, overeenkomend met respectievelijk 5, 10 mg en 11 mg tofacitinib. Elke 11 mg tablet met verlengde afgifte bevat 152,23 mg sorbitol. **Indicaties:** *Reumatoïde artritis:* Tofacitinib in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (RA) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's). Tofacitinib kan worden gegeven als monotherapie indien MTX niet wordt verdragen of indien behandeling met MTX niet gepast is. *Arthritis psoriatica:* Tofacitinib in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica (PsA) bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor een eerdere behandeling met een DMARD. *Colitis ulcerosa:* Tofacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op, niet meer reageren op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel voor een biologisch middel. **Farmacotherapeutische categorieën:** immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC code: L04AA29. **Dosering:** De behandeling dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van specialisten met ervaring in de diagnostiek en behandeling van aandoeningen voor tofacitinib is geïndiceerd. **Reumatoïde artritis:** De aanbevolen dosis is 5 mg, tweemaal daags, of één 11 mg tablet met verlengde afgifte, eenmaal daags toegediend. Deze dosis dient niet te worden overschreden. Voor schakelen tussen 5 mg filmomhulde tabletten en 11 mg tabletten met verlengde afgifte: zie de SPC. **Arthritis psoriatica:** De aanbevolen dosis is 5 mg, tweemaal daags toegediend. Deze dosis dient niet te worden overschreden. **Colitis ulcerosa (CU):** **Inductiebehandeling:** De aanbevolen dosis is 10 mg, tweemaal daags oraal toegediend gedurende 8 weken. Voor verdere informatie over inductiebehandeling zie de SPC. **Onderhoudsbehandeling:** De aanbevolen dosis is tweemaal daags 5 mg tofacitinib oraal toegediend. Voor verdere informatie over onderhoudsbehandeling zie de SPC. **Herbehandeling bij CU en onderbreking en stopzetting van de toediening:** zie de SPC voor meer informatie. **Contra-indicaties:** Overgevoelghed voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. Actieve tuberculose (tbc), ernstige infecties zoals sepsis, of opportunistische infecties. Ernstige leverinsufficiëntie. Zwangerschap en borstvoeding. **Waarschuwingen en voorzorgen:** **Combinatie met andere behandelingen:** Tofacitinib is niet onderzocht en het gebruik ervan dient te worden vermeden in combinatie met biologische middelen, anti-integrines, selectieve co-stimulatorische modulatoren en krachtige immunosuppressiva vanwege de kans op verhoogde immunosuppressie en een verhoogd risico op infectie. **Veneuze trombo-embolie (VTE):** Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie en dosering. Tofacitinib tweemaal daags 10 mg als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met CU die bekende risicofactoren voor VTE hebben, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling beschikbaar is. Risicofactoren voor VTE zijn onder andere: eerdere VTE, patiënten die een zware operatie moeten ondergaan, beperkingen in mobiliteit, myocardinfarct (in de afgelopen 3 maanden), hartfalen, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptie of hormonale substitutietherapie, erfelijke stollingsziekte, maligniteit. Er dient ook rekening te worden gehouden met andere risicofactoren voor VTE, zoals leeftijd, zwaarlijvigheid (BMI ≥30), diabetes, hypertensie, roken. Patiënten dienen tijdens de behandeling met tofacitinib periodiek opnieuw te worden geëvalueerd om te beoordelen of er veranderingen zijn in het risico op VTE. Patiënten met tekenen en symptomen van VTE moeten direct geëvalueerd worden en tofacitinib moet worden stopgezet bij patiënten met een vermoedelijke VTE, ongeacht de dosis of indicatie. **Eerste infecties:** Tofacitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve infecties, waaronder lokale infecties. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na de behandeling met tofacitinib. De behandeling dient te worden onderbroken als zich bij een patiënt een ernstige infectie, een opportunistische infectie of sepsis ontwikkelt. **Voorzichtigheid is geboden bij behandeling van ouderen en patiënten met diabetes.** Aangezien de incidentie van infecties bij ouderen en bij diabetische populaties over het algemeen hoger is, is voorzichtigheid geboden bij behandeling van ouderen en patiënten met diabetes. Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient tofacitinib alleen te worden overwogen als er geen geschikte alternatieve behandeling is. **Tuberculose:** Patiënten met latente tbc, die positief testen, dienen te worden behandeld met standaard antimycobacteriële behandeling alvorens tofacitinib toe te dienen. Het raadplegen van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van tbc wordt aanbevolen bij het nemen van de beslissing of het starten van een behandeling tegen tuberculose aangewezen is voor een individuele patiënt. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van tbc, ook patiënten met een negatieve test voor latente tbc-infectie voorafgaand aan de behandeling. **Virale reactivering:** Alvorens een behandeling met tofacitinib te starten, dient een screening op virale hepatitis te worden uitgevoerd in overeenstemming met klinische richtlijnen. **Maligniteit en lymfoproliferatieve aandoening:** De risico's en voordelen van behandeling met tofacitinib dienen te worden overwogen alvorens een behandeling te starten bij patiënten met een huidige of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan een met succes behandelde niet-melanome huidkanker (NMSC) of wanneer voortzetting van tofacitinib wordt overwogen bij patiënten bij wie zich een maligniteit ontwikkelt. De kans bestaat dat tofacitinib de afweer van een persoon tegen maligniteiten beïnvloedt. **Niet-melanome huidkanker:** NMSC's zijn gemeld bij patiënten die met tofacitinib zijn behandeld. Het risico op NMSC kan hoger zijn bij patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib dan bij patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 5 mg. Periodiek huidonderzoek wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker. **Interstitiële longziekte:** Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische longziekte, aangezien ze vatbaarder voor infecties kunnen zijn. Van Aziatische RA-patiënten is bekend dat ze een hoger risico op interstitiële longziekte hebben, daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten. **Gastro-intestinale perforaties:** Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie. Patiënten met nieuw ontstane abdominale tekenen en symptomen dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd voor vroegtijdige gastro-intestinale perforatie. **Cardiovasculair risico:** RA- en PsA-patiënten hebben een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Bij met tofacitinib behandelde patiënten dienen de risicofactoren te worden behandeld als onderdeel van de gebruikelijke standaardzorg. **Leverenzymen:** Voorzichtigheid is geboden wanneer starten van een behandeling met tofacitinib wordt overwogen bij patiënten met verhoogd alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase, vooral bij het starten in combinatie met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen zoals MTX. Na het starten worden regelmatige controle van levertesten en onmiddellijk onderzoek naar de oorzaken van waargenomen toenames in leverenzymen aanbevolen om mogelijke gevallen van door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel vast te stellen. Indien door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel wordt vermoed, dient de toediening van tofacitinib te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten. **Overgevoelghed:** Als een ernstige allergische of anafylactische reactie optreedt, dient tofacitinib onmiddellijk te worden stopgezet. **Laboratoriumparameters:** Voor het controleren van lymfocytenaantallen, neutrofielenaantallen, hemoglobine-waarde en lipidenparameters voor en tijdens de behandeling, zie de SPC. **Vaccinatie:** Vóór aanvang van de behandeling met tofacitinib wordt aanbevolen dat alle patiënten alle immunisaties volgens de huidige immunisatie richtlijnen hebben gehad. Het wordt niet aanbevolen om levende vaccins niet gekijktijdig met tofacitinib te geven. **Gastro-intestinale obstructie met een niet-verwarmbare formulering met verlengde afgifte:** Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van tofacitinib 11 mg tabletten met verlengde afgifte aan patiënten met bestaande ernstige vernauwing van het maagdarmkanaal. **Hulpstoffen met een bekend effect:** De 5 en 10 mg filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. De 11 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten sorbitol. Er dient rekening te worden gehouden met het additieve effect van gekijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten, en met innamen van sorbitol (of fructose) met het voedsel. **Interacties:** Geleijkijdige toediening van krachtige indutores van CYP3A4 met tofacitinib wordt niet aanbevolen. **Bijwerkingen:** *Vaak (≥1/100, < 1/10):* pneumonie, griep, herpes zoster, urweginfectie, sinusitis, bronchitis, nasofaryngitis, faryngitis, anemie, hoofdpijn, hypertensie, hoesten, buikpijn, braken, diarree, misselijkheid, gastritis, dyspepsie, rash, artralgie, pyrexie, perifere oedeem, vermoeidheid, creatinefosfokinase in bloed verhoogd. *Soms (≥1/1.000, < 1/100):* tuberculose, diverticulitis, cellulitis, herpes simplex, virale gastro-enteritis, virale infectie, niet-melanome huidkanker, leukopenie, lymfopenie, neutropenie, dyslipidemie, hyperhidrose, dehydratie, insomnie, parasthesie, veneuze trombo-embolie, dyspneu, bijholteverstoping, hepatische steatose, leverenzym verhoogd, transaminasen verhoogd, leverfunctiestoornis abnormal, gamma-glutamyltransferase verhoogd, erythem, pruritus, skeletspierstelselpijn, gewrichtszwelling, tendinitis, creatinine in bloed verhoogd, cholesterol in bloed verhoogd, 'low-density' lipoproteïne verhoogd, gewichte toegenomen, ligamentverstuiking, spierverslacking. *Zelden (≥1/10.000, < 1/1.000):* sepsis, urosepsis, uitgezaaide tbc, necrotiserende fasciitis, bacteriëmie, stafylokokkenbacteriëmie, pneumocystis jirovecii-pneumonie, pneumokokkenpneumonie, bacteriële pneumonie, eencelafitis, atypische mycobacteriële infectie, cytomegalovirusinfectie, bacteriële artritis. *Zeer zelden (< 1/10.000):* tuberculose van het centrale zenuwstelsel, cryptokokkenhersenvliesontsteking, *Mycobacterium avium* complex-infectie. **Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):** overgevoelghed voor het geneesmiddel, angio-oedeem, urticaria. **Afleveringsstatus:** UR. **Verpakking:** XELJANZ 5 mg en 10 mg tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 14 tabletten. Elk doosje bevat 56 tabletten. XELJANZ 11 mg tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 7 tabletten. Elk doosje bevat 28 tabletten. **Registratienummer:** EU/1/17/1183/003, 007 en 012. **Vergoeding en prijzen:** De kosten voor XELJANZ zijn de tabel voor ziekenhuizen via de add-on-regeling. Voor prijzen wordt verwezen naar de Z-index tax. **Voor medische informatie** over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). **Registratiehouder:** Pfizer Europe MA EIE, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussel, België. **Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met de lokale vertegenwoordiger: Pfizer bv, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel.**



Verkorte productinformatie Ursochol® 600

Benaming: Ursochol® 600. **Registratiehouder:** Zambon Nederland B.V., Basicweg 14B, 3821 BR Amersfoort. **Samenstelling:** Bevat per tablet 600 mg ursodeoxycholzuur. **Farmacotherapeutische groep:** Ursodeoxycholzuur is een galzuurpreparaat. **Farmacologische vorm:** witte capsulevormige tabletten met een deelstreep. **Therapeutische indicaties:** Ursodeoxycholzuur wordt gebruikt voor het oplossen van cholesterolstenen bij bepaalde patiënten, bij de behandeling van primaire biliaire cholangitis (PBC) en de behandeling van hepatobiliaire aandoeningen bij kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar. **Dosering:** **Voor het oplossen van cholesterolstenen:** 8 tot 10 mg/kg per dag verdeeld in twee of drie keer na de maaltijd. **PBC (stadia I-III):** 12-15 mg/kg per dag verdeeld in twee of drie doses over de dag. Bij PBC (stadium IV) en een verhoogd serum bilirubinegehalte (> 40µg/l): aanvankelijk 6-8 mg/kg per dag. **Pediatische populatie:** Kinderen met cystische fibrose van 6 tot 18 jaar: 20 mg/kg per dag verdeeld in twee of drie doses over de dag. Zo nodig te verhogen tot 30 mg/kg per dag. De tabletten innemen na het eten met een glas melk of een kleine snack. **Bijwerkingen:** Kleverige ontlasting en diarree komen vaak voor. Bij patiënten met een primaire biliaire cholangitis is in zeer zeldzame gevallen ernstige pijn in de rechter bovenbuik voorgekomen. Bij PBC in gevorderd stadium is in zeer zeldzame gevallen decompensatie van levercirrose waargenomen, die weer gedeeltelijk herstelde na staken van de therapie. Urticaria en verkalking van de galstenen kunnen in zeer zeldzame gevallen optreden. **Waarschuwingen:** Tijdens de eerste drie maanden van de behandeling dienen om de vier weken de leverfunctiewaarden te worden gecontroleerd; daarna om de drie maanden. Na 6 tot 10 maanden moeten galstenen worden gevisualiseerd, om het effect van de behandeling of verkalking vast te stellen. **Verlaag de dosering bij diarree of stop de behandeling bij aanhoudende diarree.** Vrouwen die Ursochol gebruiken moeten een niet-hormonale methode van anticonceptie gebruiken. Ursochol bevat lactose. **Contra-indicaties:** Acute ontstekingen van de galblaas en galwegen, occlusie van de galwegen, veelvuldige galkoliek, verkalkte galstenen, verminderde contractiliteit van de galblaas, Overgevoelghed voor galzuren of één van de hulpstoffen, actieve maag- en duodenulcera. **Pediatische populatie:** let op bij kinderen met biliaire atresie. **RVG:** 114131. **Afleverstatus:** Uitsluitend Recept. **Datum:** 6 februari 2019. Voor volledige productinformatie over Ursochol® verwijzen wij naar de goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het product. Deze is op te vragen bij Zambon Nederland B.V. Tel.: 033-4504 370

200101URS



VERKORTE PRODUCTINFORMATIE THIOSIX®

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan Teva snel nieuwe veiligheidsinformatie vaststellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via dso.nl@tevanederland.com. **Handelsnaam:** Thiosix, tabletten. **Kwalitatieve & kwantitatieve samenstelling:** Thiosix 10 mg bevat 10 mg tioguanine per tablet. Thiosix 20 mg bevat 20 mg tioguanine per tablet. **Indicaties:** onderhoudsbehandeling van inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn of ulceratieve colitis), bij volwassen patiënten die onvoldoende reageren op of intolerant zijn voor standaard tiopurine behandeling (azathioprine, mercaptopurine). **Contra-indicaties:** Overgevoelghed voor een van de stoffen. Vrouwen die borstvoeding geven. **Belangrijkste waarschuwingen/voorzorgen:** Tioguanine is een actief cytotoxisch middel en mag alleen onder supervisie van een arts met ervaring gebruikt worden. Er is een verhoogd risico op levertoxiciteit met vasculaire endotheelbeschadiging. Behandeling met tioguanine dient gestaakt te worden bij bewezen levertoxiciteit, omdat bij tijdig staken de levertoxiciteit meestal omkeerbaar is. Routinematige controles, zoals omschreven in de volledige SPC, worden ten sterkte aanbevolen. Patiënten met erfelijke deficiëntie van het TPMT-enzym kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het myelosuppressieve effect van tioguanine en snel neigen tot beenmergsuppressie na de start van de behandeling. Patiënten dienen tijdens de tioguanine therapie onder zorgvuldige controle te staan met bloedcellen tellingen. Vaccinatie met levende vaccins wordt ontraden. Gebruik van tioguanine bij patiënten die het enzym hypoxanthineguaninetofosforibosyl-transferase missen, zoals in het geval van Lesch-Nyhan syndroom, wordt ontraden. Patiënten die met tioguanine worden behandeld zijn gevoeliger voor de zon. Blootstelling aan zonlicht en UV-straling moet worden beperkt. **Belangrijkste bijwerkingen:** De hierna beschreven bijwerkingen en bijbehorende frequenties zijn geobserveerd in leukemie patiënten die behandeld werden met hogere doseringen. Gewoonlijk wordt tioguanine bij deze patiënten in combinatie met andere cytotoxische middelen toegepast. Hierdoor is het niet altijd mogelijk om bijwerkingen aan één specifiek geneesmiddel toe te schrijven. Dezelfde bijwerkingen, mogelijk met andere frequenties, zijn geobserveerd in patiënten met inflammatoire darmziekten die behandeld werden met 20-80 mg tioguanine per dag. Beenmergsuppressie komt zeer vaak voor. Stomatitis, gastro-intestinale intolerantie en levertoxiciteit met vasculaire endotheelbeschadiging komen vaak voor. De volgende ernstige bijwerkingen komen zelden voor: intestinale necrose en perforatie en centrilobulaire hepatitis necrose is beschreven bij patiënten met combinatietherapie, orale contra-ceptiva, hoge dosering van tioguanine en alcohol. **Afleverstatus:** UR. **Registratiehouder:** Teva Nederland BV, Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nederland. **Datum laatste herziening SPC:** 04 november 2019. Raadpleeg voor volledige productinformatie de geregistreerde samenvatting van productkenmerken (SPC) RVG 114680 & RVG 114681 te vinden op www.cbg-meb.nl of neem contact op met Teva Nederland BV. Tel. 0800 0228 400. NL/TSX/16/0002|2).



Huisartsen in regio rekenen op complete MDL-basiszorg'

"Maasziekenhuis Pantein is in de positieve betekenis van het woord een echt streekziekenhuis. Wij zijn er voor de patiënten in de regio. Maar ook als vast aanspreekpunt voor de huisartsen. Daarom vinden wij het belangrijk dat we hier alle vier de complete MDL-basiszorg kunnen aanbieden. In bijna alle gevallen zijn wij in staat patiënten verder te helpen. Soms hebben patiënten echt gespecialiseerde zorg nodig. Op dat moment werken we in de derde lijn nauw samen met Radboudumc en voor een ERCP met ziekenhuis Bernhoven in Uden. Uitgangspunt is dat onze patiënten de beste specialist in de regio verdienen."

An het woord is Ludger Epping, die tien jaar geleden vanuit Duitsland neerstreek in het Brabantse Boxmeer. Zijn MDL-afdeling is sinds 1 juni 2019 op volle sterkte. Nieuwkomer Devina Grommen beaamt de woorden van haar collega. "Wij zien eigenlijk alle MDL-gerelateerde problematiek langskomen en doen gastroscopieën en coloscopieën, ook in het kader van het bevolkingsonderzoek. We geven de nieuwste vormen van medicamenteuze therapieën. En we hebben een uitstekende samenwerking met de chirurgen en internisten. Voordeel van een kleinschalig ziekenhuis: je hebt korte lijnen met elkaar."

Epping benadrukt het belang van een persoonlijke relatie met de huisartsen in de regio. "Afgelopen herfst bezochten we met z'n vieren de jaarlijkse bijscholingsdag van de huisartsen in de regio. In eerdere bijeenkomsten heb ik daar ook bijscholing gegeven. Dit keer gingen we er bewust als MDL-artsengroep heen om ons voor te stellen. We hebben uitgelegd dat we een MDL-vakgroep zijn en huisartsen ons direct kunnen bellen. Ook als zij een patiënt op hun spreekuur hebben en ruggenspraak willen houden. Op die manier kan een patiënt soms buiten het ziekenhuis worden gehouden. We merken dat huisartsen deze dienstverlening heel erg waarderen."

Naast de vier MDL-artsen werken er vier MDL-verpleegkundigen, zowel op de ver-

pleegafdeling als op de poli. Alle vier volgen zij de opleiding tot IBD-verpleegkundige, aangezien deze aandoening één van de MDL-speerpunten is. Maandelijks worden met de IBD-specialisten van Radboudumc patiënten met ingewikkelde klachten via *video conferencing* besproken. Het scheelt vaak weer een aantal verwijzingen als met een academische blik patiënten in Pantein kunnen worden gehouden. Een ander speerpunt zijn de coloscopieën in het kader van het bevolkingsonderzoek darmkanker.

Samen met MDL-arts Fleur Indemans kwam Devina Grommen vorig jaar naar Boxmeer. "Voor Fleur en mij is dit onze eerste baan.

Er werd reikhalzend naar ons uitgekeken. Als nieuwkomers krijgen we hier alle gelegenheid om volledig mee te draaien. Het is heel fijn om samen onze weg te zoeken, met twee ervaren collega's op wie we kunnen terugvallen."

De komst van vers bloed heeft als een elixer gewerkt voor Ludger Epping. "In de afgelopen jaren hebben collega Jesse Sarneel en ik best lastige tijden meegemaakt met een incomplete MDL-afdeling, ondanks steun van collega-internisten en MDL-Bernhoven. Met de komst van Devina en Fleur ben ik weer helemaal blij dat ik hier mag werken."

Het valt Devina Grommen op, dat haar collega's en zij vanuit alle vier windstreken naar Boxmeer zijn gekomen. "Fleur komt uit Groningen (noorden), Jesse uit Leiden (westen), Ludger uit Duitsland (oosten) en ik uit Maastricht (zuiden). Met onze verschillende achtergronden en netwerken kijken we bij een bespreking soms net even anders naar een patiënt. Vaak helpt dat om zo'n patiënt beter te kunnen helpen."



(V.l.n.r.) Achter: Ludger Epping¹, Yvonne Janssen², Jesse Sarneel¹, Fleur Indemans¹. Voor: Marloes Smits², Marjo Rijs², Devina Grommen¹, Steffi Hendriks².

¹MDL-arts, ²MDL-verpleegkundige

Referenties:

1. SmPC Alofisel oktober 2019.
2. Panés J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. The Lancet. 2016; 388(10051): 1281-90.
3. Panés J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 2018;154(5):1334-42.e4.

VERKORTE GENEESMIDDELENINFORMATIE **VAALOFISEL®** (darvodstrocel) Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voordat u het product voorschrijft. **Presentatie:** Injectieflacons met een suspensie voor injectie van 30 miljoen cellen in 6 ml oplossing (5 miljoen cellen/ml). **Indicatie:** Behandeling van complexe perianale fistels bij volwassen patiënten met niet-actieve lumenale ziekte van Crohn, waarbij fistels niet oedemateus of gereduceerd op ten minste één conventionele of biologische behandeling. Alleen te gebruiken na conditionering van de fistels. **Dosering en toediening:** De behandeling mag alleen worden toegediend door gespecialiseerde artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor Alofisel geïndiceerd is. Een enkele dosis Alofisel bestaat uit 120 miljoen cellen verdeeld over 4 flacons. De volledige inhoud van de 4 flacons moet worden toegediend voor de behandeling van maximaal twee interne of externe openingen. Voor injectie in het fistelweefsel in een chirurgische omgeving onder algemene of regionale verdoving. Karakterisering van de fistels van de patiënt is nodig voor de behandeling. De werkzaamheid en veiligheid van herhaalde toediening van Alofisel is niet vastgesteld. Raadpleeg de SmPC voor alle details over de conditionering van de fistelkanalen en de toediening van Alofisel. **Quaden:** De gegevens zijn beperkt, maar het voordeels-risicoprofiel van Alofisel zal naar verwachting bij oudere patiënten niet verschillen van dat bij niet-oudere patiënten, zodat geen dosisaanpassing nodig is. **Lever-/Benaalafwijking:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over het baten-risicoprofiel van Alofisel dat naar verwachting niet zal verschillen bij patiënten met een hepatische of nierfunctiestoornis van die bij patiënten met een niet-hepatische of niet-renaal functiestoornis, zodat geen dosisaanpassing nodig is. **Pediatrie populatie:** Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen en adolescenten van 0-17 jaar, waardoor de veiligheid en werkzaamheid nog niet is vastgesteld. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het product, runderseerum of een van de hulpstoffen van Alofisel. **Waarschuwingen & voorzorgsmaatregelen:** Kan sporen van benzylpenicilline en streptomycine bevatten. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor antibiotica van de klasse. Lokale anesthesie is niet aanbevolen, omdat het effect van lokale anesthesica op de geïnjecteerde cellen niet bekend is. De injectie van een andere stof dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertensische glucoseoplossingen) door de fistelkanalen is niet toegestaan voor, tijdens of na de injectie, omdat deze de levensvatbaarheid van de cellen in gevaar kunnen brengen en dus de effectiviteit van de behandeling kunnen beïnvloeden. Alofisel is uitsluitend geïndiceerd voor injectie in het weefsel van het fistelkanaal, het mag niet worden toegediend met een naald die dunner is dan 22G. Omdat Alofisel een levende stamceltherapie is, kan het niet worden gesteriliseerd; het kan dus mogelijk geïnfecteerd biologisch materiaal bevatten, maar het risico daarop wordt als laag beschouwd. **Toediening:** De toediening worden opgevolgd voor mogelijke tekenen van infectie. Conditionering van fistels wordt in verband gebracht met proctalgie en procedurele pijn. **Interacties:** Er zijn geen in vivo interactiestudies uitgevoerd. In vitro interactiestudies tonen aan dat Alofisel niet wordt beïnvloed door de aanwezigheid van klinisch relevante concentraties van conventionele therapieën voor de ziekte van Crohn (Infliximab, methotrexaat en azathioprine). De injectie van een andere stof dan natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) (bv. waterstofperoxide, methyleenblauw, jodiumoplossingen of hypertensische glucoseoplossingen) via de fistelkanalen en het gebruik van plaatselijke verdoving wordt niet aanbevolen. **Vruchtbaarheid, zwangerschap & lactatie:** Geen gegevens beschikbaar. Dierproeven niet beschikbaar. Niet aanbevelen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen met vruchtbaarheidspotentieel die geen anticonceptie gebruiken. Als voorzorgsmaatregel, is Alofisel niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en borstvoeding. Er zijn geen vruchtbaarheidgegevens beschikbaar. **Bijwerkingen:** Vaak (1/10 tot <1/10): Anaal abces, proctalgie, anale fistel, procedurele pijn. Raadpleeg de SmPC voor details over het volledige profiel van de bijwerkingen en interacties. Wettelijke Classificatie: Geneesmiddel onderworpen aan beperkt medisch voorschrijf. Vergunning voor het in de handel brengen: EU/1/17/1261/001. **Registratiehouder:** Takeda Pharma A/S, Dybdendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denemarken. Farmacotherapeutische categorie: nog niet toegewezen. **Overige informatie:** Het geneesmiddel is verkrijgbaar in België en Nederland via de lokale vertegenwoordiger in Nederland: Takeda Nederland bv, Jupiterstraat 250, 2132 HK Hoofddorp. Educatief materiaal voor artsen en apothekers worden ter beschikking gesteld. **Datum van aanpassing van deze tekst: juli 2019, NL/CX/6/19/0006**



Stelara verkorte productinformatie Productinformatie bij advertentie elders in dit blad

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: STELARA 130 mg concentraat voor oplossing voor infusie STELARA 45 mg of 90 mg oplossing voor injectie en oplossing voor injectie in voorgevulde spuit. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** STELARA 130 mg concentraat voor oplossing; Elke injectieflacon bevat 130 mg ustekinumab in 26 ml (5 mg/ml). STELARA 45 mg oplossing voor injectie (in voorgevulde spuit); Elke injectieflacon bevat 45 mg ustekinumab in 0,5 ml. STELARA 90 mg oplossing voor injectie (in voorgevulde spuit); Elke injectieflacon bevat 90 mg ustekinumab in 1 ml. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Plaque psoriasis; STELARA is aangewezen voor de behandeling met ernstige plaque psoriasis bij patiënten die aanbehandeld zijn met een ander, bij wie andere systemische therapieën of fototherapieën geen adequate controle geven, of die daarvoor een intolerantie hebben. **Arthritis psoriatica (PsA):** STELARA is, alleen of in combinatie met MTX, aangewezen voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten bij wie de respons op eerdere niet-biologische disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapie onvoldoende is gebleven. **Ziekte van Crohn:** STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een TNF-remmer of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben. **Colitis ulcerosa:** STELARA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende of niet meer reageren op ofwel conventionele therapie ofwel een biologisch geneesmiddel of deze behandelingen niet verdragen of er medische contra-indicaties voor hebben. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Plaque psoriasis en Arthritis psoriatica (PsA) zie SmPC. **Ziekte van Crohn en Colitis ulcerosa:** de eerste dosis STELARA wordt intraveneus toegediend. Voor de dosering bij het intraveneuze doseringsschema, zie SmPC voor STELARA 130 mg concentraat voor oplossing voor injectie. De eerste subcutane toediening van 90 mg STELARA dient 8 weken na de intraveneuze dosis plaats te vinden. **Vervolg dosering** wordt toediening om de 12 weken aanbevolen. Patiënten die 8 weken na de eerste subcutane dosis niet voldoende respons hebben vertoond, mogen op dit tijdstip een tweede dosis ontvangen. Patiënten bij wie de respons bij toediening om de 12 weken verdwijnt, kunnen baat hebben bij een verhoging van de toedieningsfrequentie naar om de 8 weken. Patiënten kunnen vervolg dosering om de 8 weken of om de 12 weken een dosis ontvangen, op basis van klinische beoordeling. Bij patiënten die 16 weken na de intraveneuze toediening of 16 weken na overschakeling op de 8-weekse onderhoudsdosis geen baat krijgen te hebben bij de behandeling dient te worden overwogen om met de behandeling te stoppen. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen (fen). **Klinisch belangrijke, actieve infectie** (bijv. actieve tuberculose). **BIJWERKINGEN:** De meest voorkomende bijwerkingen (> 5%) in gecontroleerde periodes van de klinische studies met ustekinumab bij volwassen patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren nasofaryngitis en hoofdpijn. De meeste werden beschouwd als mild en noodzakelijk geen stopzetting van de studiebehandeling. De meest ernstige bijwerkingen van STELARA die gemeld zijn, zijn

ernstige overgevoeligheidsreacties met anafylaxie. Het algemene veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. **Infecties:** In de placebogecontroleerde studies bij patiënten met psoriasis, arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waren de percentages infecties of ernstige infecties bij patiënten behandeld met ustekinumab en degenen behandeld met placebo vergelijkbaar. De gemiddelde ernstige infecties waren pneumonie, anaal abces, cellulitis, diverticulitis, gastro-enteritis en virale infecties. In klinische studies met patiënten met psoriasis en arthritis psoriatica werden patiënten met tuberculose die behandeld werden behandeld met isoniazide tegen tuberculose. **Maligniteiten:** De incidentie van maligniteiten gemeld bij patiënten behandeld met ustekinumab was vergelijkbaar met de incidentie verwacht in de algemene bevolking (gestandaardiseerde incidentieratio = 0,93 [95%-betrouwbaarheidsinterval: 0,71, 1,20], aangepast voor leeftijd, geslacht en ras). De maligniteiten die het vaakst werden waargenomen, anders dan niet-melanome huidkanker, waren prostaat-, colorectaal-, melanoma- en borstkankers. De incidentie van niet-melanome huidkanker was voor patiënten behandeld met ustekinumab 0,49 per 100 patiënten in follow-up (56 patiënten in 11.545 patiënten in follow-up). De verhouding van patiënten met basaalcelhuidkankers ten opzichte van patiënten met plaveiselcelhuidkankers (3:1) is vergelijkbaar met de verhouding die verwacht kan worden bij de algemene bevolking. **Overgevoeligheidsreacties:** Tijdens de gecontroleerde periodes van klinische studies met ustekinumab bij psoriasis en arthritis psoriatica zijn rash en urticaria ook waargenomen bij < 1% van de patiënten. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toediening van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. **Beroepsbeoefenaren** in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse België. **DATUM:** 20/01/2020. **UITGEBREIDE PRODUCTINFORMATIE:** beschikbaar op www.janssen.com/nederland. Meer informatie is beschikbaar op verzoek.

Deze informatie is bestemd voor medische beroepsbeoefenaren en is bedoeld om informatie te verschaffen over Stelara. Deze informatie ontvangt u via Janssen.

Referenties

1. Danese S et al. Abstract DOP54 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 8-9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
2. Danese S et al. Abstract DOP54 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 8-9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
3. Van Assche G et al. Poster TU740 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18-21 May 2019, San Diego, CA, USA.
4. Sands BE et al. Poster P312 presented at European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 14th Congress, 8-9 March 2019, Copenhagen, Denmark.
5. Sands BE et al. Abstract 833 presented at Digestive Disease Week (DDW) Annual Meeting, 18-21 May 2019, San Diego, CA, USA.

TELEFOON: 0800 242 42 **E-MAIL:** janssen@janssen.com
INTERNET: www.janssen.com/nederland

© Janssen-Cilag B.V. - CP-1032559 - 10-feb-2020

Janssen-Cilag B.V.

Janssen Immunology

Verkorte SPC PLEINVUE®

Naam van het geneesmiddel: Pleinvue poeder voor drank **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** De bestanddelen van Pleinvue bevinden zich in drie afzonderlijke sachets. De eerste dosis wordt in één sachet geleverd en de tweede dosis wordt geleverd in twee sachets, A en B. **Dosis 1 sachet** bevat de volgende werkzame stoffen: Macrogl 3350 100 g, Waterijl natriumsulfaat 9 g, Natriumchloride 2 g, Calciumchloride 1 g, Dosis 2 (Sachets A en B) bevat de volgende werkzame stoffen: Zakje A: Macrogl 3350 40 g, Natriumchloride 3,2 g, Kaliumchloride 1,2 g. **Zakje B:** Natriumsaccharaat 48,1 g, Ascorbinezuur 7,54 g. **Farmacologische groep:** Osmotische laxeremiddelen. **Farmacodynamie:** Norgine Poeder voor drank. Witte tot gele poeder. **Indicaties:** Pleinvue is geïndiceerd bij volwassenen voor darmreiniging voorafgaand aan elk onderzoek waarvoor een darm schoon moet zijn. **Contra-indicaties:** Niet gebruiken bij patiënten die (een geschiedenis hebben of vermoedelijk) lijden aan: overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de hulpstoffen; gastro-intestinale obstructie of perforatie; ileus; maagdilatatie; gastro-intestinale ileus; gastroparase; retentie van de maaginhoud; enz.; fenylketonurie (vanwege aanwezigheid van aspartaam); glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) deficiënte (vanwege aanwezigheid van ascorbaat); toxisch megacolon. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Het vloeistofgehalte in Pleinvue na reconstitutie met water vervangt geen normale vochtinname. Een adequate vochtinname moet dus worden gehandhaafd. Evenals bij andere macrogl-bevattende producten, zijn allergische reacties waaronder uitslag, urticaria, pruritus, angio-oedeem en anafylaxie mogelijk. Men dient voorzichtig te zijn bij de toediening van Pleinvue aan broze patiënten. Bij het gebruik van Pleinvue dient men ook voorzichtig te zijn bij patiënten met: verstoorde braakreflex (slikstoornissen), met de mogelijkheid van regurgitatie of aspiratie, of met verminderd bewustzijniveau. Dergelijke patiënten dienen tijdens toediening nauwlettend te worden geobserveerd, met name wanneer het via nasogastrische weg wordt toegediend; ernstige nierinsufficiënte (creatinineklaring lager dan 30 ml/minuut/1,73 m²), hartfalen (NYHA klasse III of IV), patiënten met risico op artmie, bijvoorbeeld patiënten die voor een cardiovasculaire ziekte worden behandeld of een cardiovasculaire ziekte hebben of een schildklierziekte of een versterking van de elektrolytenbalans hebben; dehydratie; ernstige acute inflammatoire darmziekte. Bij verzwakte broze patiënten, patiënten met een slechte gezondheid, patiënten met klinisch significante nierinsufficiënte, artmie en patiënten met risico op versterking van het elektrolytenverlies, dient de arts een elektrolytenbeplanning te overwegen vóór en na de Pleinvue inname als ook een nierfunctietest en een electrocardiogram (ECG). Elk vermoeden van dehydratie dient vóór gebruik van Pleinvue te worden gecontroleerd. Er zijn zeldzame meldingen gerapporteerd van ernstige artmieën waaronder atriumfibrillatie geassocieerd met het gebruik van osmotische laxativa voor darmvoorbereiding. Deze doen zich voornamelijk voor bij patiënten met onderliggende risico's op hartaandoeningen en op een versterking van het elektrolytenverlies. Wanneer patiënten symptomen ontwikkelen die wijzen op artmie of op veranderingen van het vochtgehalte/elektrolytenbalans tijdens of na de behandeling met Pleinvue (bijv. oedeem, kortademigheid, toenemende vermoeidheid, hartfalen), dienen plasma-elektrolyten gecontroleerd te worden, een ECG gemaakt te worden en elke mogelijke afwijking naar behoren behandeld te worden. Indien patiënten een ernstig opgeblazen gevoel, opzetting van de buik of buikpijn ondervinden, dient de toediening vertraagd of tijdelijk onderbroken te worden tot de symptomen afnemen. Pleinvue bevat 458,5 mL (10,5 g) natrium per behandelingskuur. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten op een gecontroleerd natriumdieet. Slechts een deel van het natrium wordt geabsorbeerd, zie rubriek 5.2. Pleinvue bevat 29,4 mL (1,1 g) kalium per behandelingskuur. Hiermee dient rekening gehouden te worden door patiënten met verminderde nierfunctie of patiënten op een gecontroleerd kaliumdieet. **Bijwerkingen:** **Diarré:** *Clostridium difficile* geassocieerde diarré (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine-behandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige versterking van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. **Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is.** Zowel dalingen als stijgingen van de INR - internationale genormaliseerde ratio - (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhouden behandeling met warfarine ontvangen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen In:** facties en parasitaire aandoeningen. Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, borstontsteking, infectieuze rhinitis, bloeding, en lymfocytelangelandingen. Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkalciemie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersonnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie, zeldzaam: Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Buikvenenbuij, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, polyakiurie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:** Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthene. **Onderzoeken:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsel, intoxicaties en richtingscombinaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, procedurele pijn. **Administratieve:** UR. **Datum van herziening van de tekst 2 november 2018.**

Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam.

Verwijzing: * Harefield Cleansing Scale (HCS) scores vergeleken met MOVIPREP® in de per protocol analyse in split-dosering'

Referentie:
1. Bisschops R. et al., Endoscopy, 2019 Jan; 51(1): 60-72

PLEINVUE, MOVIPREP, NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijfsgroep.
SCORE Communication • PLEI050 • NL/PL/0120/0092



Verkorte SPC XIFAXAN® 550 mg Filmomhulde Tabletten

Naam van het geneesmiddel: Xifaxan 550 mg filmomhulde tabletten. **Naam en adres van de vergunninghouder:** Norgine BV, Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Elke filmomhulde tablet bevat 550 mg rifaximine. **Farmacotherapeutische groep:** Intestinale, anti-infectiemiddelen-antibiotica. **Farmacologische vorm:** Filmomhulde tablet. **Indicaties:** vermindering van recidiverende episodes van manifeste hepatische encefalopathie bij patiënten > 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor rifaximine, rifamycine-derivaten of voor de hulpstoffen van Xifaxan, gevallen van darmobstructie. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** *Clostridium difficile* geassocieerde diarré (CDAD) is gemeld bij het gebruik van bijna alle antibacteriële middelen, inclusief rifaximine. De kans dat een rifaximine-behandeling gepaard gaat met CDAD en pseudomembraneuze colitis (PMC) kan niet worden uitgesloten. Vanwege het gebrek aan gegevens en de kans op ernstige versterking van de darmflora met onbekende gevolgen, wordt gelijktijdige toediening van rifaximine met andere rifamycines niet aanbevolen. Patiënten dienen te worden ingelicht dat, ondanks de verwaarloosbare absorptie van het geneesmiddel (minder dan 1%), rifaximine net zoals alle rifamycine-derivaten een roodachtige verkleuring van de urine kan veroorzaken. Verminderde leverfunctie: met voorzichtigheid gebruiken bij patiënten met ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis en bij patiënten met MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25. **Voorzichtigheid is geboden wanneer gelijktijdig gebruik van rifaximine en een P-glycoproteïne remmer zoals ciclosporine nodig is.** Zowel dalingen als stijgingen van de INR - internationale genormaliseerde ratio - (in sommige gevallen met bloedingen) zijn gemeld bij patiënten die een onderhouden behandeling met warfarine ontvangen en rifaximine voorgeschreven kregen. Als gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de INR zorgvuldig te worden gecontroleerd in geval van initiatie of stopzetting van de behandeling met rifaximine. Doseringaanpassingen van orale anticoagulantia kunnen nodig zijn om het gewenste niveau van antistolling te handhaven. **Bijwerkingen In:** facties en parasitaire aandoeningen. Soms: Clostridia-infectie, urineweginfectie, candidiasis. **Zelden:** Pneumonie, cellulitis, borstontsteking, infectieuze rhinitis, bloeding, en lymfocytelangelandingen. Soms: Anemie. **Niet bekend:** Trombocytopenie. **Immuunsysteemaandoeningen:** Niet bekend: Anafylactische reacties, angio-oedeem, overgevoeligheid. **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Soms: Anorexie, hyperkalciemie. **Zelden:** Dehydratie. **Psychische stoornissen:** Vaak: Depressie. Soms: Verwarde toestand, angst, hypersonnie, insomnie. **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: Dyspneu. Soms: Pleurale effusie, zeldzaam: Chronische obstructieve longziekte. **Maagdarmstelselaandoeningen:** Vaak: Buikvenenbuij, abdominale distensie, diarree, misselijkheid, braken, ascites. Soms: Abdominale pijn, oesofaguspataderen-bloeding, droge mond, maagongemak. **Zelden:** Constipatie. **Lever- en galaandoeningen:** Niet bekend: Abnormale leverfunctietests. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag, pruritus. **Niet bekend:** Dermatitis, eczeem. **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** Vaak: Spierspasmen, artralgie. Soms: Myalgie. **Zelden:** Ruggijn. **Nier- en urinewegaandoeningen:** Soms: Dysurie, polyakiurie. **Zelden:** Proteinurie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen:** Vaak: Oedeem perifer. Soms: Oedeem, pyrexie. **Zelden:** Asthene. **Onderzoeken:** Niet bekend: Abnormale INR-waarden (International Normalised Ratios). **Letsel, intoxicaties en richtingscombinaties:** Soms: Val. **Zelden:** Kneuzing, procedurele pijn. **Administratieve:** UR. **Datum van herziening van de tekst 2 november 2018.**

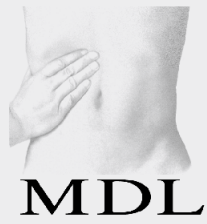
Meer informatie inclusief volledige productinformatie is beschikbaar bij Norgine Pharma B.V., Antonio Vivaldistraat 150, 1083 HP Amsterdam.

Referenties:
1. Villu K, et al. J Hepatol 2014; 61(3): 642-659.
2. Mullenrød H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(8): 1390-1397

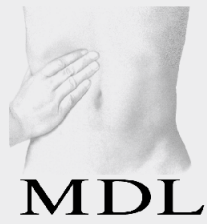
Product onder licentie van Alfasigma S.p.A.
XIFAXAN is een geregistreerd handelsmerk van de Alfasigma groep dat in licentie gegeven is aan de Norgine groep.

NORGINE en het zeil logo zijn geregistreerde handelsmerken van de Norgine bedrijfsgroep.
SCORE Communication • XIF1104 • NL/XIF/0618/0068(1) • 4/2019





ADVERTENTIE



ADVERTENTIE

Referenties MAGMA 1-2020

ENQUÊTE Toepassingen Artificial Intelligence binnen MDL: zijn we voorbereid op de toekomst? – p. 16-17

1. Barata C, Marques JS, Celebi ME. Deep Attention Model for the Hierarchical Diagnosis of Skin Lesions. *CVPR 2019*.
2. Gulshan V, Peng L, Coram M, Stumpe MC, Wu D, Narayanaswamy A, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *Jama 2016*;316(22):2402-10.
3. Gao J, Jiang Q, Zhou B, Chen D. Convolutional neural networks for computer-aided detection or diagnosis in medical image analysis: An overview. *Math Biosci Eng 2019*;16(6):6536-61.
4. Sommen FVD, Zinger S, Schoon EJ, With PHND. Supportive automatic annotation of early esophageal cancer using local gabor and color features. *Neurocomput 2014*;144:92-106.
5. Waljee AK, Sauder K, Patel A, Segar S, Liu B, Zhang Y, et al. Machine Learning Algorithms for Objective Remission and Clinical Outcomes with Thiopurines. *J Crohns Colitis 2017*;11(7):801-10.
6. van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, et al. Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy 2016*;48(7):617-24.
7. de Groof AJ, Struyvenberg MR, van der Putten J, van der Sommen F, Fockens KN, Curvers WL, et al. Deep-Learning System Detects Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus With Higher Accuracy Than Endoscopists in a Multi-Step Training and Validation Study with Benchmarking. *Gastroenterology 2019*.
8. de Groof AJ, Struyvenberg MR, Fockens KN, van der Putten J, van der Sommen F, Boers TG, et al. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointest Endosc 2020*.

THEMA Microbioom-onderzoek is ook big data-onderzoek — p. 19-21

1. Zhernakova, A., Kurilshikov, A., Bonder, M. J., Tigchelaar, E. F., Schirmer, M., Vatanen, T., (...) Fu, J. (2016). Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* (New York, N.Y.), 352(6285), 565–569. doi:10.1126/science.aad3369 PMID 27126040.
2. Weersma, R. K., Xavier, R. J., IBD Multi Omics Consortium, Vermeire, S., & Barrett, J. C. (2018). Multiomics Analyses to Deliver the Most Effective Treatment to Every Patient With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 155(5), e1–e4. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.039 PMID 30077628.
3. Vich Vila, A., Collij, V., Sanna, S. *et al.* Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat Commun* **11**, 362 (2020) doi:10.1038/s41467-019-14177-z.
4. Vich Vila, A., Imhann, F., Collij, V., Jankipersadsing, S. A., Gurry, T., Mujagic, Z., (...) Weersma, R. K. (2018). Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Science translational medicine*, 10(472), eaap8914. doi:10.1126/scitranslmed.aap8914 PMID 30567928.

5. Fu, J., Bonder, M. J., Cenit, M. C., Tigchelaar, E. F., Maatman, A., Dekens, J. A., ... Zhernakova, A. (2015). The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation research*, 117(9), 817–824. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306807 PMID 26358192.

THEMA Innovatieve ontwikkelingen in de endoscopie — p. 22-24

1. JJJ Tjalma et al. Quantitative fluorescence endoscopy: an innovative endoscopy approach to evaluate neoadjuvant treatment response in locally advanced rectal cancer. *Gut* 2019.
2. Nagengast et al. Near-infrared fluorescence molecular endoscopy detects dysplastic oesophageal lesions using topical and systemic tracer of vascular endothelial growth factor A. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29247063>
3. Atreya et al. Therapeutic response in Crohn's disease. *Nat Med* 2014. Mar;20(3):313-8.
4. Byrne, Michael F., et al. Real-time differentiation of adenomatous and hyperplastic diminutive colorectal polyps during analysis of unaltered videos of standard colonoscopy using a deep learning model. *Gut* 2019.
5. de Groof, A. J., et al. Deep-Learning System Detects Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus With Higher Accuracy Than Endoscopists in a Multi-Step Training and Validation Study with Benchmarking. *Gastroenterology* 2019.
6. de Groof, Albert J., et al. Deep learning algorithm detection of Barrett's neoplasia with high accuracy during live endoscopic procedures: a pilot study (with video). *Gastrointestinal Endoscopy* 2020.
7. Szegedy, Christian, et al. Intriguing properties of neural networks. *arXiv preprint arXiv:1312.6199* (2013).
8. Deng, Jia, et al. Imagenet: A large-scale hierarchical image database. 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition. *IEEE* 2009.

THEMA Technieken kunstmatige intelligentie — p. 24-25

1. <https://www.amc.nl/web/specialismen/experimentele-vasculaire-geneeskunde-vaatziekten/evg/experimental-vascular-medicine-research.htm>
2. Kootte, R. S., Levin, E., Salojarvi, J., Smits, L. P., Hartstra, A. V., Udayappan, S. D., Hermes, G., Bouter, K. E., Koopen, A. M., Holst, J. J., Knop, F. K., Blaak, E. E., Zhao, J., Smidt, H., Harms, A. C., Hankemeijer, T., Bergman, J., Romijn, H. A., Schaap, F. G., Olde Damink, S. W. M., Ackermans, M. T., Dallinga-Thie, G. M., Zoetendal, E., de Vos, W. M., Serlie, M. J., Strees, E. S. G., Groen, A. K. & Nieuwdorp, M. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab* 2017; 26, 611-619 e616, doi:10.1016/j.cmet.2017.09.008.
3. Deschasaux, M., Bouter, K. E., Prodan, A., Levin, E., Groen, A. K., Herrema, H., Tremaroli, V., Bakker, G. J., Attaye, I., Pinto-Sietsma, S. J., van Raalte, D. H., Snijder, M. B., Nicolaou, M., Peters, R., Zwinderman, A. H., Backhed, F. & Nieuwdorp, M. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* 2018; 24, 1526-1531, doi:10.1038/s41591-018-0160-1.
4. Botschuijver, S., Roeselers, G., Levin, E., Jonkers, D. M., Welting, O., Heinsbroek, S. E. M., de Weerd, H. H., Boekhout, T., Fornai, M., Masclee, A. A., Schuren, F. H. J., de Jonge, W. J., Seppen, J. & van den Wijngaard, R. M. Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats. *Gastroenterology* 2017; 153, 1026-1039, doi:10.1053/j.gastro.2017.06.004.

THEMA De ene cel is de andere niet: omics in epigenetisch onderzoek — p. 27-29

1. Deaton, A. M. & Bird, A. CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev* **25**, 1010-1022, doi:10.1101/gad.2037511 (2011).
2. Deaton, A. M. *et al.* Cell type-specific DNA methylation at intragenic CpG islands in the immune system. *Genome Res* **21**, 1074-1086, doi:10.1101/gr.118703.110 (2011).
3. Aguilera, O., Fernandez, A. F., Munoz, A. & Fraga, M. F. Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol (1985)* **109**, 243-251, doi:10.1152/jappphysiol.00068.2010 (2010).
4. Martin, E. M. & Fry, R. C. Environmental Influences on the Epigenome: Exposure-Associated DNA Methylation in Human Populations. *Annu Rev Public Health* **39**, 309-333, doi:10.1146/annurev-publhealth-040617-014629 (2018).
5. Dupont, C., Armant, D. R. & Brenner, C. A. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* **27**, 351-357, doi:10.1055/s-0029-1237423 (2009).
6. Chapuy, L. *et al.* Two distinct colonic CD14(+) subsets characterized by single-cell RNA profiling in Crohn's disease. *Mucosal Immunol* **12**, 703-719, doi:10.1038/s41385-018-0126-0 (2019).
7. Martin, J. C. *et al.* Single-Cell Analysis of Crohn's Disease Lesions Identifies a Pathogenic Cellular Module Associated with Resistance to Anti-TNF Therapy. *Cell* **178**, 1493-1508 e1420, doi:10.1016/j.cell.2019.08.008 (2019).
8. Aref-Eshghi, E. *et al.* Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions. *Am J Hum Genet* **104**, 685-700, doi:10.1016/j.ajhg.2019.03.008 (2019).
9. Krzyzewska, I. M. *et al.* A genome-wide DNA methylation signature for SETD1B-related syndrome. *Clin Epigenetics* **11**, 156, doi:10.1186/s13148-019-0749-3 (2019).
10. Antonarakis, S. E., Lyle, R., Dermitzakis, E. T., Reymond, A. & Deutsch, S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* **5**, 725-738, doi:10.1038/nrg1448 (2004).
11. Oepkes, D. *et al.* Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenat Diagn* **36**, 1083-1090, doi:10.1002/pd.4945 (2016).
12. van Schendel, R. V. *et al.* Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part II-women's perspectives. *Prenat Diagn* **36**, 1091-1098, doi:10.1002/pd.4941 (2016).
13. El Hajj, N. *et al.* Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. *Epigenetics* **11**, 563-578, doi:10.1080/15592294.2016.1192736 (2016).
14. Lu, J. *et al.* Global hypermethylation in fetal cortex of Down syndrome due to DNMT3L overexpression. *Hum Mol Genet* **25**, 1714-1727, doi:10.1093/hmg/ddw043 (2016).
15. Henneman, P. *et al.* Widespread domain-like perturbations of DNA methylation in whole blood of Down syndrome neonates. *PLoS One* **13**, e0194938, doi:10.1371/journal.pone.0194938 (2018).
16. Cobben, J. M. *et al.* DNA methylation abundantly associates with fetal alcohol spectrum disorder and its subphenotypes. *Epigenomics* **11**, 767-785, doi:10.2217/epi-2018-0221 (2019).
17. Lussier, A. A. *et al.* Prenatal Alcohol Exposure: Profiling Developmental DNA Methylation Patterns in Central and Peripheral Tissues. *Front Genet* **9**, 610, doi:10.3389/fgene.2018.00610 (2018).

18. Tobi, E. W. *et al.* Corrigendum: DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun* **6**, 7740, doi:10.1038/ncomms8740 (2015).
19. Tobi, E. W. *et al.* DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun* **5**, 5592, doi:10.1038/ncomms6592 (2014).
20. Tobi, E. W. *et al.* DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* **18**, 4046-4053, doi:10.1093/hmg/ddp353 (2009).
21. de Rooij, S. R., Painter, R. C., Holleman, F., Bossuyt, P. M. & Roseboom, T. J. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* **86**, 1219-1224, doi:10.1093/ajcn/86.4.1219 (2007).
22. Ravelli, A. C. *et al.* Cardiovascular disease in survivors of the Dutch famine.
23. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* **55**, 183-191; discussion 191-185, doi:10.1159/000082602 (2005).
24. Roseboom, T. J. *et al.* Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* **72**, 1101-1106, doi:10.1093/ajcn/72.5.1101 (2000).

THEMA Ziekenhuizen bestuderen samen naadgenezing – p. 30-32

1. Bosmans JW, Jongen AC, Bouvy ND, Derix JP. Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. *BMC Gastroenterol* 2015;15:180.
2. Alverdy JC, Hyman N. Bowel preparation under siege. *Br J Surg*. 2020;107(3):167-70.
3. Peters EG, Smeets BJJ, Nors J, Back CM, Funder JA, Sommer T, et al. Perioperative lipid-enriched enteral nutrition versus standard care in patients undergoing elective colorectal surgery (SANICS II): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2018;3(4):242-51.
4. Jongen AC, Bosmans JW, Kartal S, Lubbers T, Sosef M, Slooter GD, et al. Predictive Factors for Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery: Study Protocol for a Prospective Observational Study (REVEAL Study). *JMIR Res Protoc* 2016;5(2):e90.

COMMENTAAR HCV-richtsnoer moet niet via prijs sturen op verantwoord voorschrijven – p. 35

1. Stichting Farmaceutische Kengetallen, www.sfk.nl
2. www.medicijnkosten.nl
3. HCV Therapy Selector (*app*)
4. www.hevrichtsnoer.nl
5. Maan-R, et al. Epidemiological trends among the population with chronic HCV infection in the Netherlands. *Antiviral Ther* 2016;21:207-215.
6. Isfordink CJ, Brakenhoff SM, Van Dijk M et al. Hepatitis C elimination in the Netherlands (CELINE): study protocol for nationwide retrieval of lost to follow-up chronic hepatitis C patients. *Manuscript in preparation*.