

Wetenschappelijk onderzoek in  
Medisch Spectrum Twente

2014



# Inhoudsopgave

|  |     |
|--|-----|
| Inhoudsopgave .....                              | 3   |
| Voorwoord .....                                  | 5   |
| Overzicht publicaties en de Top 3 .....          | 7   |
| Overzicht aantal publicaties per vakgroep: ..... | 9   |
| Promoties in MST in 2014 .....                   | 11  |
| Cardiologie .....                                | 11  |
| Cardiologie .....                                | 16  |
| Cardiologie .....                                | 21  |
| Cardiologie .....                                | 28  |
| Cardiologie .....                                | 33  |
| Klinische psychologie .....                      | 41  |
| Klinische psychologie .....                      | 45  |
| Longgeneeskunde .....                            | 51  |
| MDL .....  | 55  |
| MDL .....  | 64  |
| Medical School Twente .....                      | 73  |
| Neurologie .....                                 | 79  |
| Neurologie .....                                 | 82  |
| Neurologie .....                                 | 87  |
| Neurologie .....                                 | 90  |
| Neurologie .....                                 | 96  |
| Neurologie .....                                 | 99  |
| Reumatologie .....                               | 101 |
| Reumatologie .....                               | 110 |
| Reumatologie .....                               | 115 |
| Revalidatiegeneeskunde .....                     | 119 |
| PubMed publicaties per vakgroep .....            | 125 |
| Cardiologie .....                                | 125 |
| Gynaecologie .....                               | 141 |
| Heelkunde .....                                  | 146 |
| Intensive Care .....                             | 159 |
| Interne Geneeskunde .....                        | 168 |
| Kindergeneeskunde .....                          | 181 |
| Klinische Chemie .....                           | 184 |
| Klinische Farmacie .....                         | 188 |
| Klinische Psychologie .....                      | 192 |
| KNO .....  | 195 |
| Laboratorium voor Microbiologie .....            | 196 |
| Longziekten .....                                | 197 |
| MDL .....  | 204 |
| Medical School Twente .....                      | 212 |
| Neurochirurgie .....                             | 233 |
| Neurologie .....                                 | 235 |
| Orthopedie .....                                 | 259 |
| Pathologie .....                                 | 261 |
| Radiologie .....                                 | 264 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| Radiotherapie .....          | 270 |
| Reumatologie .....           | 274 |
| Revalidatiegeneeskunde ..... | 288 |
| Thoraxchirurgie .....        | 294 |

# Voorwoord

Voor u ligt de zesde editie van het jaarlijkse overzicht van het wetenschappelijk overzicht wat door medewerkers van Medisch Spectrum Twente in 2014 is gepubliceerd. Dit jaaroverzicht wordt ook buiten MST verspreid onder huisartsen, apothekers, fysiotherapeuten en andere wetenschappelijke instellingen in de regio.

De publicaties zijn gegroepeerd op vakgroep of maatschap. Niet op volgorde van belangrijkheid maar alfabetisch. Hierbij is als criterium genomen dat de publicatie terug te vinden moet zijn op PubMed en de publicatiedatum moet ook in 2014 zijn. De zogenaamde “Epub Ahead of Print” artikelen komen in de volgende uitgave. Daarnaast worden ook peer-reviewed artikelen uit Nederlandstalige tijdschriften opgenomen.

In 2014 zijn 212 unieke publicaties verschenen in peer-reviewed tijdschriften. Dit is flink beter dan vorig jaar en maar één onder het topjaar 2012. De gemiddelde impact score van alle artikelen is 4.034.

Qua promoties was 2014 uitzonderlijk goed. Er waren er 21 promoties in MST. Dat is meer dan een verdubbeling van het oude record! Er waren 6 promoties bij de neurologie en 5 bij de cardiologie; een indrukwekkend aantal.

Inmiddels wordt ook in STZ-verband een lijst van publicaties door de STZ ziekenhuizen bijgehouden. Daarin worden alleen publicaties opgenomen waarin “Medisch Spectrum Twente” als affiliatie gemeld staat. Ik doe bij dezen dan ook de oproep aan iedereen om **bij elke publicatie Medisch Spectrum Twente te vermelden als affiliatie**, ook als je hier maar deeltijd werkt en het onderzoek misschien grotendeels elders is uitgevoerd. Iedereen met een contract in MST hoort bij MST!

In deze uitgave vindt u per gepubliceerd artikel de impact factor van het tijdschrift en per vakgroep of maatschap de totale en gemiddelde impact factor score van alle gepubliceerde artikelen. Om een indruk te krijgen van de bijdrage van eigen onderzoek is ook een overzicht gegeven van het aantal artikelen waarbij een onderzoeker uit MST 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> of laatste auteur is.

Om de ontwikkeling te kunnen volgen zijn de ranglijsten van 2014 naast die van eerdere jaren weergegeven.

Ik wens u veel leesplezier toe,

Prof. dr. Job van der Palen  
Coördinator Wetenschappelijk Onderzoek  
Medical School Twente  
Medisch Spectrum Twente  
E-mail: J.vanderpalen@mst.nl



## Overzicht publicaties en de Top 3

|                           | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Aantal unieke publicaties | 109  | 177  | 190  | 213  | 191  | 212  |
| Gemiddelde impact factor  | 3,16 | 5,12 | 3,63 | 3,97 | 4,38 | 4,03 |

| 2011   |                | 2012 |   | 2013           |     | 2014 |                |     |   |                |     |
|--|----------------|------|---|----------------|-----|------|----------------|-----|---|----------------|-----|
| <b>Top 3: Aantal publicaties:</b>  |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | Heelkunde      | 26   | 1 | Cardiologie    | 33  | 1    | Neurologie     | 34  | 1 | Neurologie     | 39  |
| 2  | Reumatologie   | 25   | 2 | Medical School | 27  | 2    | Reumatologie   | 32  | 2 | Medical School | 33  |
| 2  | Cardiologie    | 23   | 3 | Heelkunde      | 24  | 3    | Medical School | 24  | 3 | Cardiologie    | 25  |
| <b>Top 3: Totale impact factor score:</b>                                  |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | Interne        | 152  | 1 | Cardiologie    | 148 | 1    | Neurologie     | 276 | 1 | Cardiologie    | 149 |
| 2  | Reumatologie   | 94   | 2 | Interne        | 107 | 2    | Reumatologie   | 157 | 2 | Neurologie     | 110 |
| 3  | Heelkunde      | 69   | 3 | Intensive Care | 80  | 3    | Cardiologie    | 106 | 3 | Reumatologie   | 107 |
| <b>Top 3: Gemiddelde impact factor score:</b>                              |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | Interne        | 9    | 1 | Anesthesie     | 30  | 1    | Neurochirurgie | 24  | 1 | MDL            | 6.1 |
| 2  | Radiotherapie  | 7    | 2 | Interne        | 7   | 2    | Klin. Chemie   | 10  | 2 | Pathologie     | 6.0 |
| 3  | MDL            | 7    | 3 | Radiotherapie  | 6   | 3    | Neurologie     | 8   | 3 | Cardiologie    | 6.0 |
| <b>Top 3: Aantal publicaties als 1e, 2e of laatste auteur:</b>             |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | Heelkunde      | 18   | 1 | Cardiologie    | 21  | 1    | Reumatologie   | 24  | 1 | Neurologie     | 22  |
| 2  | Cardiologie    | 17   | 2 | Reumatologie   | 18  | 2    | Neurologie     | 19  | 2 | Medical School | 18  |
| 3  | Reumatologie   | 15   | 3 | MDL            | 12  | 3    | Cardiologie    | 16  | 3 | Cardiologie    | 15  |
|  |                |      |   |                |     |      |                |     |   | Reumatologie   | 15  |
| <b>Top 3: Totale impact factor score als 1e, 2e of laatste auteur:</b>     |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | Reumatologie   | 48   | 1 | Cardiologie    | 126 | 1    | Reumatologie   | 83  | 1 | Cardiologie    | 98  |
| 2  | Longziekten    | 33   | 2 | Reumatologie   | 55  | 2    | Neurologie     | 66  | 2 | Neurologie     | 52  |
| 3  | Cardiologie    | 32   | 3 | Neurologie     | 43  | 3    | Cardiologie    | 55  | 3 | Medical School | 51  |
| <b>Top 3: Gemiddelde impact factor score als 1e, 2e of laatste auteur:</b> |                |      |   |                |     |      |                |     |   |                |     |
| 1  | MDL            | 18   | 1 | Interne        | 6   | 1    | Kindergnkd     | 5   | 1 | Cardiologie    | 6.5 |
| 2  | Radiotherapie  | 4    | 2 | Cardiologie    | 6   | 2    | Radiotherapie  | 5   | 2 | Intensive Care | 6.1 |
| 3  | Intensive Care | 48   | 3 | Intensive Care | 5   | 3    | Microbiologie  | 5   | 3 | MDL            | 4.7 |





## Overzicht aantal publicaties per vakgroep:

|                                   | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Anesthesiologie                   | 1    | 2    | 1    | 1    | 0    | 0    |
| Cardiologie                       | 14   | 14   | 23   | 33   | 21   | 25   |
| Gynaecologie                      | 2    | 15   | 7    | 5    | 5    | 7    |
| Heelkunde                         | 16   | 38   | 26   | 24   | 13   | 21   |
| Intensive Care                    | 1    | 2    | 12   | 16   | 11   | 13   |
| Interne Geneeskunde               | 12   | 13   | 17   | 15   | 16   | 20   |
| Kindergeneeskunde                 | 5    | 4    | 7    | 6    | 5    | 3    |
| Klinische Chemie                  | 4    | 14   | 10   | 6    | 2    | 6    |
| Klinische Farmacie                | 4    | 3    | 4    | 4    | 4    | 6    |
| Klinische Fysica                  | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Klinische Psychologie             | 0    | 0    | 1    | 4    | 3    | 4    |
| KNO                               | 0    | 1    | 1    | 0    | 0    | 1    |
| Laboratorium voor Microbiologie   | 4    | 6    | 8    | 5    | 7    | 2    |
| Longziekten                       | 8    | 5    | 17   | 10   | 11   | 12   |
| MDL                               | 4    | 5    | 4    | 13   | 6    | 11   |
| Medical School Twente             | 12   | 13   | 13   | 27   | 24   | 33   |
| Mond- kaak-, aangezichtschirurgie | 0    | 1    | 0    | 1    | 3    | 0    |
| Neurochirurgie                    | 3    | 0    | 0    | 2    | 1    | 5    |
| Neurologie                        | 11   | 23   | 21   | 19   | 34   | 39   |
| Nucleaire Geneeskunde             | 1    | 1    | 0    | 1    | 0    | 0    |
| Orthopedie                        | 1    | 2    | 3    | 3    | 0    | 4    |
| Pathologie                        | 1    | 6    | 9    | 12   | 1    | 5    |
| Plastische Chirurgie              | 4    | 1    | 1    | 0    | 2    | 0    |
| Psychiatrie                       | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| Radiologie                        | 2    | 11   | 6    | 7    | 6    | 11   |
| Radiotherapie                     | 2    | 4    | 5    | 10   | 3    | 5    |
| Reumatologie                      | 14   | 17   | 25   | 21   | 32   | 20   |
| Revalidatiegeneeskunde            | 2    | 5    | 4    | 11   | 7    | 8    |
| Spoedeisende Hulp                 | 0    | 2    | 1    | 0    | 0    | 0    |
| Tandheelkunde                     | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    |
| Thoraxchirurgie                   | 4    | 2    | 5    | 3    | 4    | 3    |



# Promoties in MST in 2014

## Cardiologie

To implant or not to implant  
Better risk stratification in ICD candidates

Academisch Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit van Amsterdam  
op gezag van de Rector Magnificus  
prof. dr. D.C. van den Boom  
ten overstaan van een door het college voor promoties ingestelde  
commissie, in het openbaar te verdedigen in de Agnietenkapel  
op dinsdag 22 april 2014, te 12:00 uur

door

**Karin Kraaier**

geboren te Zaanstad

Promotor: Prof. dr. A.A.M. Wilde

Copromotores: Dr. P.F.H.M. van Dessel  
Dr. M.F. Scholten

Overige leden: Prof. dr. ir. J.M.T. de Bakker  
Prof. dr. C. von Birgelen  
Prof. dr. N.M. van Hemel  
Prof. dr. R.J.G. Peters  
Prof. dr. J.G.P. Tijssen

## Samenvatting

Dit proefschrift is onderdeel van de zoektocht naar een betere risicostratificatie voor patiënten die kandidaat zijn voor implantatie van implanteerbare defibrillatoren (ICD). Voor preventie van plotse hartdood is ICD implantatie de therapie van keuze. Zowel voor patiënten die eerder levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen hebben gehad (secundaire preventie) als voor mensen die een verhoogde kans lopen op levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen (primaire of profylactische preventie).<sup>(1)</sup>

Ondanks de bewezen effectiviteit van de ICD in het voorkomen van plotse hartdood in patiënten met een verhoogd risico<sup>(2-7)</sup> is er duidelijk een behoefte aan betere selectie. Van de patiënten met een ICD voor primaire preventie krijgt een minderheid een terechte ICD therapie tijdens de eerste 5 jaar na implantatie. Om het aantal onnodig geïmplanteerde ICDs te reduceren is het van belang om de mensen die wel of geen baat hebben van hun ICD te herkennen.

Het onderwerp van dit proefschrift is het bestuderen van bestaande risicofactoren voor plotse hartdood en het evalueren van de rol van deze risicofactoren in de dagelijkse praktijk.

## Klinische variabelen

Het eerste deel van deze proefschrift richt zich op klinische variabelen.

Verschillende klinische variabelen zijn geassocieerd met ventriculaire ritmestoornissen en plotse hartdood. Indien deze klinische variabelen gecombineerd worden in risicoscores zouden deze een rol kunnen spelen in de dagelijkse praktijk. De huidige richtlijnen<sup>(1)</sup> adviseren ICD implantatie als profylaxe in patiënten met een lage ejectiefractie en een levensverwachting van ten minste 1 jaar. Ondanks deze aanbeveling overleed bijna 5% van de patiënten die in het Academisch Medisch Centrum (AMC, Amsterdam) of Medisch Spectrum Twente een ICD kregen voor primaire preventie het eerste jaar na implantatie. In **hoofdstuk 2** wordt de ontwikkeling van een risicomodel voor de voorspelling van 1-jaars mortaliteit beschreven. Voorspellers van 1-jaars mortaliteit zijn hogere leeftijd, een lagere linker ventrikel ejectie fractie (LVEF), eerder bestaan van atriumfibrilleren en verminderde nierfunctie. Indien deze risicofactoren gecombineerd werden in een risicomodel, was het mogelijk om een kleine hoog risico groep met een 1-jaars mortaliteit van 40% te identificeren. In een validatiecohort wat bestond uit vergelijkbare patiënten uit het Erasmus Medisch Center (EMC, Rotterdam, Nederland), werden vergelijkbare resultaten gezien. In de dagelijkse praktijk moeten we ons afvragen of ICD implantatie in deze patiënten gewenst is.

De afgelopen jaren zijn er meerdere lange termijn mortaliteitscores ontwikkeld. Al deze scores zijn gebaseerd op eenvoudig verkrijgbare klinische variabelen.<sup>(8-11)</sup> In **hoofdstuk 3**, zijn de bestaande lange termijn mortaliteitscores geëvalueerd in patiënten uit het AMC en MST met profylactische ICDs. Met behulp van de mortaliteitscores was het mogelijk om patiënten te identificeren met een lage, gemiddelde of (zeer) hoge kans op 5-jaars mortaliteit. Terechte therapie van de ICD kwam vaker voor in hoog-risicopatiënten. Ondanks hun hoge kans op overlijden is er in deze groep dus enige overlevingswinst dankzij de ICD.

Zowel de vroege als late mortaliteitsscores kunnen ons helpen bij de vraag of een patiënt wel of niet een ICD moet krijgen. De beslissing blijft echter moeilijk en moet per individu beoordeeld worden.

In **hoofdstuk 4** is de invloed van atriumfibrilleren in ICD patiënten beschreven. AF is de meest voorkomende supraventriculaire ritmestoornis in patiënten met een ICD. Ongeveer eenderde van de patiënten is bekend met een vorm van atriumfibrilleren. Het hebben van atriumfibrilleren is geassocieerd met een hogere kans op overlijden en ICD therapie. De ontvangen ICD therapie is zowel terecht als onterecht. Een mogelijke verklaring voor de hogere mortaliteit en terechte shock therapie is het idee dat atriumfibrilleren een uiting van meer gevorderde hartziekte is. Het aantal onterechte shocks komt met name door snel voortgeleid atriumfibrilleren. Het is belangrijk om onterechte ICD therapie te voorkomen, aangezien dit kan leiden tot verlaging van de kwaliteit van leven en een verhoogd mortaliteitsrisico. Optimale medicamenteuze therapie en optimale programmering van de ICD is hierbij belangrijk.

#### **Microvolt T-Wave Alternans**

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over Microvolt T-Wave Alternans (MTWA). MTWA is een frequentie afhankelijke meting van subtiele veranderingen in de amplitude van de T-top. De hypothese is dat MTWA een uiting is van temporele heterogeniteit van de ventriculaire repolarisatie. Dit kan leiden tot de vorming van re-entry circuits waaruit een ventriculaire tachycardie kan ontstaan.<sup>(12)</sup> In **hoofdstuk 5**, hebben we geprobeerd een anatomisch substraat (littekenweefsel of fibrose) te relateren aan het optreden van MTWA. Om het littekenweefsel of de fibrose in beeld te brengen werd gebruikt gemaakt van de cardiale MRI (CMR). We vonden geen relatie tussen een positieve of negatieve MTWA test en de verschillen in aanwezigheid en uitgebreidheid van littekenweefsel op de CMR. Een positieve MTWA test was wel gerelateerd aan markers van hartfalen zoals een vergroot eind diastolisch volume.

Ondanks tegengestelde resultaten omtrent de voorspellende waarde van de MTWA test wordt in de richtlijnen MTWA genoemd om risico stratificatie te verbeteren. In **hoofdstuk 6** beschrijven we de bruikbaarheid van de MTWA test in kandidaten voor profylactische ICD implantatie. In patiënten met een onregelmatig hartritme (bijvoorbeeld als gevolg van atriumfibrilleren), pacemakerafhankelijkheid en het onvermogen om in te spannen is een MTWA test niet mogelijk. Bij retrospectieve analyse van de medische gegevens van patiënten met een profylactische ICD bleek in 35% van de patiënten een MTWA test niet mogelijk. Derhalve moeten alternatieve manieren om MTWA te meten (via protocollen met pacemaker of medicatie) en hun klinische waarde worden beoordeeld. In **hoofdstuk 7** is de op inspanning gebaseerde MTWA test vergeleken met de gepacede MTWA test. Met behulp van een pacemaker protocol was het aantal mensen wat getest kon worden groter. Er waren echter grote verschillen tussen de uitslagen van de testen die door inspanning waren verkregen en de testen met een pacemakerprotocol. In **hoofdstuk 8**, is de voorspellende waarde van de inspannings-MTWA beschreven. In een kleine groep van patiënten konden we geen relatie vinden tussen een abnormale MTWA test uitslag en het optreden van mortaliteit en/of terechte ICD therapie. Ook in deze prospectieve studie kon een groot percentage van de patiënten (24%) niet getest worden, met name door het optreden van atriumfibrilleren. Deze patiënten hadden het grootste risico op mortaliteit en ICD therapie, meest waarschijnlijk door hartziekte in een verder gevorderd stadium.

### **Littekenweefsel**

Het derde deel van dit proefschrift gaat over littekenweefsel. Litteken weefsel en fibrotische afwijkingen in het myocard zijn een anatomisch substraat voor ventriculaire aritmie. Litteken weefsel kan de basis zijn voor een re-entry circuit leidend tot kamerritmestoornissen en uiteindelijk plotse hartdood. In **hoofdstuk 9** hebben we gebruik gemaakt van het electrocardiogram en de Selvester QRS score om de grootte van het litteken te bepalen. De Selvester QRS score is gebaseerd op afwijkingen op het ECG die ontstaan zijn door infarcering van myocard. De hypothese was dat ventriculaire aritmie geassocieerd is met grotere infarct grootte en een hogere Selvester QRS scores en dat daarom patiënten die reeds eerder een ventriculaire aritmie hebben overleefd een hogere Selvester QRS score zouden hebben. Dit verschil werd echter niet gevonden. Een mogelijke verklaring zou selectie bias kunnen zijn. Vervolgens is de relatie tussen infarct grootte en het optreden van terechte ICD therapie bestudeerd. Met een korte follow-up periode van 6 maanden werd geen significante relatie gevonden.

In **hoofdstuk 10** is CMR gebruikt om de infarct grootte te evalueren. Dezelfde hypothese als in voorgaand hoofdstuk werd getest, echter werd in deze studie ook geen verschil in infarct grootte gezien tussen de primaire en secundaire preventieve patiënten. Tevens werd er geen significante relatie tussen infarct grootte en terechte ICD therapie gevonden.

### **Conclusie en toekomstbeelden**

In dit proefschrift zijn meerdere risicomodellen en risicofactoren bestudeerd. Helaas is de ideale strategie om het risico op plotse hartdood of kamerritmestoornissen te bepalen niet gevonden.

De zoektocht gaat echter door. Kijkend in het register van lopende klinische studies (ClinicalTrials.gov) zijn er vele studies die betere risicostratificatie in ICD patiënten of het voorspellen van plotse hartdood bestuderen. De risicofactoren die bestudeerd worden zijn zeer uiteenlopend van aard: klinische variabelen, genetische variabelen, metingen op de verschillende beeldvormingstechnieken, biochemische factoren, afwijkingen op het electrocardiogram en psychologische factoren. De vraag is echter of er een ideale test is.

De ideale test is 100% sensitief en 100% specifiek, tevens moet het relatief goedkoop zijn, makkelijk verkrijgbaar, toepasbaar in iedere patiënt en makkelijk te interpreteren. Het is onwaarschijnlijk dat een test met deze eigenschappen wordt gevonden. De pathogenese van kamerritmestoornissen is te complex en multifactorieel. Uiteindelijk zal een combinatie van verschillende risicofactoren, maar ook de wens van de patiënt, ons begeleiden in de besluitvorming over ICD implantatie.

### **Referenties**

- (1) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the

- European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 September 5;114(10):e385-e484.
- (2) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996 December 26;335(26):1933-40.
  - (3) A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997 November 27;337(22):1576-83.
  - (4) Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005 January 20;352(3):225-37.
  - (5) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999 December 16;341(25):1882-90.
  - (6) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000 March 21;101(11):1297-302.
  - (7) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002 March 21;346(12):877-83.
  - (8) Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008 January 22;51(3):288-96.
  - (9) Cygankiewicz I, Gillespie J, Zareba W et al. Predictors of long-term mortality in Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II) patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 2009 April;6(4):468-73.
  - (10) Borleffs CJ, van Welsenes GH, van Bommel RJ et al. Mortality risk score in primary prevention implantable cardioverter defibrillator recipients with non-ischaemic or ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2010 March;31(6):712-8.
  - (11) Bilchick KC, Stukenborg GJ, Kamath S et al. Prediction of Mortality in Clinical Practice for Medicare Patients Undergoing Defibrillator Implantation for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol* 2012 September 22.
  - (12) Narayan SM. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006 January 17;47(2):269-81.

# Cardiologie

## Utility of cardiovascular magnetic Resonance imaging with contrast-enhancement: Beyond the scope of viability

Dissertation

to obtain  
the degree of doctor at the University of Twente,  
on the authority of the rector magnificus,  
Prof.dr. H. Brinksma,  
on account of the decision of the graduation committee,  
to be publicly defended  
on day the 25th of June 2014 at 12.45

by

**Marlon Anne Gesina Maria Olimulder**

Born on 28 August 1982  
in Almelo, The Netherlands

Promotor: Prof. dr. C. von Birgelen

Assistant promotor: Dr. M.A. Galjee  
Dr. L.J. Wagenaar

Other members: Prof. dr. M.J. IJzerman  
Prof. dr. ir. C.H. Slump  
Prof. dr. J.G. Grandjean  
Prof. Dr. A.H.E.M. Maas  
Prof. Dr. R.J. de Winter  
Prof. Dr. med. D. Baumgart



## **Samenvatting**

De introductie van de contrast enhancement techniek is een verrijking voor de niet-invasieve cardiovasculaire magnetische resonantie (CMR). Deze beeldvormingsmodaliteit wordt in toenemende mate in een breed spectrum aan klinische toepassingen gebruikt en maakt het mogelijk om in een onderzoek linker ventrikel (LV) dimensies en functies, maar ook weefselkarakterisatie te beoordelen.

### **Hoofdstuk 1**

In de inleiding van dit proefschrift wordt vanuit historisch perspectief de ontwikkeling van de CMR techniek behandeld, tevens wordt beknopt de technische achtergrond van cine en late gadolinium enhancement (LGE)-CMR beeldvorming weergegeven. Met de toepassing van post-processing technieken kunnen diverse infarctweefsel karakteristieken worden gekwantificeerd, dit kan van prognostische waarde zijn. Na een kort overzicht van enkele belangrijke analyse methoden en definities wordt de waarde van LGE-CMR in patiënten met ischemische hartziekten besproken en geïllustreerd, dit als een inleiding op Hoofdstuk 2 t/m 6 van dit proefschrift. Ook worden klinische applicaties van LGE-CMR in myocarditis besproken, dit als inleiding op Hoofdstuk 7 en 8.

### **Hoofdstuk 2**

In dit hoofdstuk worden de lange-termijn effecten van succesvolle vroege revascularisatie door middel van primaire percutane coronaire interventie (primaire PCI) op LV dimensies, LV functie en infarctweefsel karakteristieken onderzocht. Een opeenvolgende serie van 69 patiënten met een MI in de voorgeschiedenis, verwezen voor cardiale evaluatie om verschillende klinische redenen, werden onderzocht met LGE-MCR > 1 maand na het MI. Patiënten met succesvolle vroege revascularisatie door middel van primaire PCI (n=33) hadden minder wandbewegingsstoornissen, een betere LV ejectie fractie, en een kleiner eind-systolisch LV volume dan patiënten zonder succesvolle vroege revascularisatie (n=36). Echter, er waren geen significante verschillen in kern, heterogene, en totale infarct grootte. De transmuraliteit van het litteken had de tendens lager te zijn na succesvolle vroege revascularisatie. Derhalve, LV dilatatie en wandbewegingsstoornissen waren minder uitgesproken na succesvolle vroege revascularisatie. Het potentiële effect van succesvolle primaire PCI op litteken grootte – voornamelijk transmuraliteit van het litteken – was aanwezig in deze studie maar was niet statistisch significant aantoonbaar.

### **Hoofdstuk 3**

Om meer inzicht te verkrijgen in de invloed van succesvolle vroege revascularisatie op de relatie tussen infarct weefsel karakteristieken en LV remodeling, onderzochten we 93 patiënten met LGE-CMR > 1 maand na het MI. Van deze patiënten hadden 46 patiënten succesvolle revascularisatie (<12 uur na begin van klachten) ondergaan door middel van percutane coronaire interventie of (in het tijdperk van trombolyse) intraveneuze trombolyse. Alleen bij patiënten met succesvolle vroege revascularisatie werd een correlatie gezien tussen infarctweefsel karakteristieken en LV remodeling; een groter gebied met geïnfarceerd weefsel was gerelateerd aan LV remodeling waarbij de peri-infarct grootte de beste voorspeller van remodeling was. Deze bevindingen suggereren dat infarct weefsel karakteristieken en het succes van

vroege revascularisatie moeten worden meegenomen wanneer het proces van LV remodeling wordt onderzocht.

#### **Hoofdstuk 4**

Beschikbare data voor de potentiële waarde van het geschatte cardiovasculaire event risico als voorspeller van LV remodeling en grootte van infarctweefsel is beperkt. Daarom onderzochten we, 6 maanden na het MI, in een opeenvolgende serie van 25 patiënten met een succesvol behandeld eerste ST-segment-geëleveerd MI en een-vatslijden, de potentiële relatie tussen de Framingham Risico Score en parameters van LV remodeling en infarctweefsel karakteristieken bepaald met LGE-CMR. De Framingham Risico Score toonde meerdere significante relaties met parameters van LV remodeling maar er was geen relatie met infarctweefsel karakteristieken. Feitelijk onderstreept dit kleine onderzoek het buitengewone belang van multifactoriële risico scores als tool voor de voorspelling van ongunstige cardiovasculaire uitkomsten en de hypothese dat er mogelijk een toekomstige rol is weggelegd voor een nieuwe en specifieke risico score voor het voorspellen van LV remodeling wordt hiermee ondersteund.

#### **Hoofdstuk 5**

Litteken vorming van geïnfarceerd myocard weefsel is vaak het anatomische substraat voor ventriculaire arritmieën in patiënten met een MI in de voorgeschiedenis. Kennis van en inzicht in infarctweefsel karakteristieken zou mogelijk risicostratificatie voor potentiële implanteerbare defibrillatoren (ICD) kandidaten verbeteren. In 95 patiënten die een ICD ontvingen werd LGE-CMR toegepast om potentiële verschillen in infarctweefsel karakteristieken tussen patiënten met doorgemaakte levensbedreigende ventriculaire arritmieën (secundaire preventie) versus patiënten met profylactische ICD implantatie (primaire preventie) te evalueren. Gedurende follow-up was het aantal toegepaste shocks of andere ICD therapieën voor ventriculaire arritmieën significant hoger in de secundaire preventie groep (31% vs. 5%;  $p < 0.01$ ), maar er werd geen verschil gezien in infarctweefsel karakteristieken tussen de primaire en secundaire preventie groep.

#### **Hoofdstuk 6**

Microvolt T-wave alternans (MTWA) wordt geassocieerd met een verhoogd risico op plotse hartdood. Daarom onderzochten we bij 68 patiënten met ischemische cardiomyopathie (ICM) of gedilateerde cardiomyopathie (DCM) de relatie tussen MTWA en litteken/fibrose vastgesteld met LGE-CMR. In de ICM en DCM patiënten groepen werd geen relatie gezien tussen het optreden van MTWA en de aanwezigheid, omvang en transmuraliteit van myocardiaal littekenweefsel. De vraag of MTWA, LGE-CMR, of een combinatie van beide mogelijk risicostratificatie in kandidaten voor ICD implantatie verbeterd, kan alleen beantwoord worden met grotere studie populaties en langere follow-up data.

#### **Hoofdstuk 7**

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de rol van CMR in de evaluatie van myocarditis en myocarditis-geïnduceerde inflammatoire cardiomyopathieën. Met de toegenomen kennis over de progressie van acute myocarditis naar chronische myocarditis of DCM suggereert dat vroege en accurate identificatie van patiënten met acute myocarditis waardevol is. Dit kan niet-invasief worden gedaan met een

gecombineerde CMR toepassing bestaande uit cine CMR, LGE-CMR en T2 acquisities. Het LGE distributie patroon is voornamelijk belangrijk als differentiaal diagnostische work-up, daar het een ischemische oorzaak kan uitsluiten maar ook (gecombineerd met T2 beeldvorming) aanwezigheid van myocardiale inflammatie kan identificeren. Persisterende myocardiale inflammatie aangetoond middels CMR kan belangrijke prognostische implicaties hebben en zou daarom kunnen worden gebruikt om patiënten te triëren voor juiste behandelingsstrategieën. Daarnaast kan informatie betreffende veranderingen in LV functie en myocard inflammatie verkregen met CMR, geschikt zijn om het ziekteproces te monitoren en/of het effect van de behandeling in te schatten.

### **Hoofdstuk 8**

In onderzoek naar latente (chronisch actieve) myocardiale infectie met Epstein-Barr virus of Humaan Cytomegalovirus wordt gesuggereerd dat dit de ontwikkeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) kan uitlokken. Daarom werd met behulp van een gecombineerde CMR toepassing cardiale betrokkenheid in 12 CVS patiënten van het vrouwelijk geslacht onderzocht. De bevindingen van deze patiënten werden vergeleken met 36 leeftijds-gematchte, gezonde vrouwen die dienden als controlegroep. CVS patiënten demonstreerden relatief kleinere LV dimensies en een milde reductie in globale LV functie. De aanwezigheid van fibrose in het myocardweefsel bij enkele CVS patiënten suggereert dat in wetenschappelijk onderzoek van CVS de beoordeling van cardiale betrokkenheid middels CMR van belang is.

### **Hoofdstuk 9**

Zoals beschreven in de voorgaande hoofdstukken maken de ontwikkelingen in de CMR techniek het mogelijk om wetenschappelijke vraagstukken en klinische indicaties naast de gebruikelijke toepassing van CMR te onderzoeken. Dit hoofdstuk geeft een overzicht, bediscussieert en illustreert het potentiële nut van dergelijke CMR toepassingen voor de beoordeling van patiënten met ischemische en niet-ischemische hartziekten. Daarnaast wordt een overzicht gegeven over toekomstperspectieven en beperkingen van nieuwere CMR methoden, waaronder 3.0 CMR beeldvorming en de mogelijkheid om diffuse myocardiale fibrose te identificeren met post-contrast T1 mapping.

### **Conclusies**

Contrast-enhancement CMR maakt het mogelijk om in een onderzoek LV dimensies en functies, maar ook weefsel karakteristieken te beoordelen. Beoordeling van infarct weefsel karakteristieken met LGE-CMR heeft de potentie om bijvoorbeeld risicostratificatie te optimaliseren bij patiënten met een MI in de voorgeschiedenis. In MI patiënten met succesvolle vroege revascularisatie, die over het algemeen minder LV remodeling en vermoedelijk ook minder transmuraliteit van het litteken vertoonden, was er een relatie tussen het geïnfarceerde weefsel en LV remodeling. Desalniettemin, toonde de combinatie van multi-pele klinische factoren zoals gebruikt in de multifactoriële Framingham Risico Score ook een significante relatie met LV remodeling (maar niet met infarctweefsel karakteristieken). Deze bevindingen suggereren dat, indien onderzoek wordt gedaan naar het proces van LV remodeling, het verstandig is om ook infarctweefsel karakteristieken en het succes van vroege

revascularisatie in acht te nemen, In theorie kan risicostratificatie voor ICD implantatie worden verbeterd door kennis van infarctweefsel karakteristieken. Echter, in onze studie populatie konden we geen verschil in infarctweefsel karakteristieken aantonen tussen patiënten die een ICD ontvingen voor primaire versus secundaire preventie (hoewel de frequentie van toegepaste ICD therapie voor ventriculaire arritmieën significant hoger was in de secundaire preventie groep). Ook vonden we geen relatie tussen het optreden van microvolt T-wave alternans en de aanwezigheid, omvang en transmuraliteit van myocard litteken. Hoewel de vraag of LGE-CMR wel of niet risicostratificatie in ICD kandidaten kan verbeteren alleen kan worden beantwoord door grotere studiepopulaties met langere follow-up duur, zijn onze bevinding geen aanleiding om overwegend optimistisch te zijn. In patiënten verdacht voor myocarditis kan cardiale beoordeling met een gecombineerde CMR toepassing (gebruik makende van cine CMR, LGE-CMR en T2 acquisities) zinvol zijn. Persistierende myocardiale inflammatie aangetoond met CMR kan zelfs van prognostische waarde zijn en kan helpen om voor patiënten de juiste behandelingsstrategieën te kiezen. Veranderingen in LV functie en aanwezigheid van myocard inflammatie, vastgesteld met CMR, kunnen nuttig zijn om het ziekteproces en het effect van behandeling te monitoren. Daarnaast kan de aanwezigheid van fibrose in het myocard bij sommige patiënten met chronisch vermoeidheidssyndroom, waarbij de gedachte is dat dit wordt uitgelokt door latente virale infecties, suggereren dat toepassing van CMR voor de beoordeling van cardiale betrokkenheid een vereiste is in de wetenschappelijke onderzoek setting van het chronisch vermoeidheidssyndroom.

# Cardiologie

## Clinical assessment of Drug-eluting stents: Twente trial and beyond

Dissertation

to obtain  
the degree of doctor at the University of Twente,  
on the authority of the rector magnificus,  
prof.dr. H. Brinksma,  
on account of the decision of the graduation committee,  
to be publicly defended  
on Wednesday 25<sup>th</sup> of June 2014 at 14.45

by

**Kenneth Tandjung**

Born on 26 November 1981  
In Amstelveen, The Netherlands

Promotor: Prof. dr. C. von Birgelen

Other members: Prof. dr. M. IJzerman  
Prof. dr. J. van der Palen  
Prof. dr. J.G. Grandjean  
Prof. dr. A.H.E.M. Maas  
Prof. dr. R.J. de Winter  
Prof. dr. med. D. Baumgart, University of Duisburg-Essen

## **Samenvatting**

Stents hebben voor een revolutie in de behandeling van coronaire atherosclerose gezorgd door het verbeteren van de veiligheid van percutane coronaire interventies (PCI) en het verminderen van de noodzaak voor een nieuwe revascularisatie na een initiële PCI. Eerste generatie drug-eluting stents (DES) waren zeer doeltreffend, omdat ze de behoefte aan een revascularisatie nog verder verminderden, maar lieten nog ruimte voor verbetering van de veiligheid van de procedure en gemak een stent succesvol te plaatsen. Nieuwere generatie DES werden hierop ontworpen voor een betere biocompatibiliteit en plaatsbaarheid. Niettemin zijn er slechts weinig klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van deze nieuwere generatie DES. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van ons onderzoek naar verschillende aspecten van zowel de veiligheid en werkzaamheid van nieuwere generatie DES.

**Hoofdstuk 1** dient als een inleiding op dit proefschrift en geeft achtergrondinformatie over de geschiedenis van de PCI, alsmede de ontwikkeling en de verschillende componenten van DES.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van 1 jaar follow-up ten aanzien van de veiligheid en werkzaamheid van de tweede generatie DES, verkregen uit de TWENTE trial. In dit onderzoeker geïnitieerde, patiënt geblindeerd, gerandomiseerde onderzoek met een beperkte aantal exclusie criteria en een groot aandeel complexe patiënten en laesies, werden 1391 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met Resolute zotarolimus-afgeevende stents of Xience V everolimus-afgeevende stents. Het samengestelde eindpunt target vessel failure (TVF, bestaande uit overlijden aan een cardiale doodsoorzaak, een niet fataal myocardiinfarct (MI), en een revascularisatie) trad op bij 8.2% en 8.1% van Resolute en Xience V behandelde patiënten ( $p$  non-inferioriteit = 0.001). Het optreden van definitieve of mogelijke stent trombose kwam relatief weinig voor en was gelijk voor beide DES (0.9% en 1.2%,  $p = 0.59$ ). Deze grote gerandomiseerde studie toont aan dat Resolute stents niet inferieur zijn aan Xience V stents bij de behandeling van patiënten met een meerderheid van complexe coronaire laesies en off-label indicaties voor DES gebruik.

**Hoofdstuk 3** laat zien dat patiënten die in de TWENTE trial geïnccludeerd zijn, daadwerkelijk een goede afspiegeling zijn van patiënten die gezien worden in de dagelijkse praktijk. Dit werd gedaan door patiënt karakteristieken en de klinische uitkomst van patiënten die geïnccludeerd werden in de TWENTE trial te vergelijken met patiënt die in aanmerking kwamen voor de trial, maar niet geïnccludeerd zijn en wel met dezelfde DES behandeld zijn. Patiënt karakteristieken van alle patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan de TWENTE trial werden geanalyseerd (318 niet-geïnccludeerde versus 1391 gerandomiseerde patiënten). Niet-geïnccludeerde en gerandomiseerde patiënten verschilden in leeftijd en cardiovasculaire voorgeschiedenis, echter de klinische resultaten na 1 jaar verschilden niet significant en met name niet op het eindpunt TVF (9.8% versus 8.1%,  $p = 0.34$ ). Dit hoofdstuk laat zien dat ondanks geringe verschillen in karakteristieken, niet-geïnccludeerde en gerandomiseerd patiënten niet verschilden in klinische resultaten. Hieruit blijkt dat in de TWENTE trial patiënten werden

geïnccludeerd die een goede afspiegeling vormen van de dagelijkse praktijk en dat de gunstige uitkomst ook mogelijk gerelateerd kunnen worden aan de gebruikte DES.

**Hoofdstuk 4** presenteert de vooraf gespecificeerde subgroep analyse van de geslachts-gestratificeerde TWENTE trial, om mogelijke verschillen in procedurele en klinische uitkomst te onderzoeken tussen vrouwen die behandeld werden met Resolute of Xience V stents. Vrouwen zijn vaak ondervertegenwoordigd in cardiovasculair onderzoek en daarnaast uit constatering uit het verleden hadden vrouwen een slechtere uitkomst na een dotter procedure. In totaal werden 382 (27.5%) vrouwen gerandomiseerd voor behandeling met Resolute en Xience V. Zij waren vergelijkbaar in patiënt karakteristieken en procedurele kenmerken, met uitzondering van gemiddeld kleinere kranslagvaten en stent diameters in de Resolute groep. TVF na 1 jaar follow-up was niet significant verschillend tussen de vrouwen in beide stent groepen (8.9 versus 8.4%,  $p = 0.91$ ). Verder was er geen significant verschil in TVF tussen vrouwen en mannen (gecorrigeerde odds ratio: 1.18,  $p = 0.50$ ) ondanks dat zij ouder waren dan mannen en vaker diabetes mellitus en hypertensie hadden. Dit hoofdstuk toont aan dat bij vrouwen Resolute of Xience V stents gelijkwaardig veilig en effectief zijn.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we de 2-jaars resultaten van de TWENTE trial. In de TWENTE trial werd een strikt stopzettingbeleid gevolgd ten aanzien van de dubbele anti-trombocyten aggregatie remming (DAPT) 12 maanden na de PCI. Voortzetting van de DAPT na 12 maanden kwam weinig voor (5.4%). TVF verschilde niet tussen patiënten die behandeld waren met Resolute en Xience V stents (10.8% versus 11.6%,  $p = 0.65$ ), ondanks het minder voorkomen van revascularisaties bij patiënten die behandeld met Xience V stents waren (2.6% versus 4.9%,  $p = 0.03$ ). In 2 jaar tijd kwam bovendien definitieve of vermoedelijke stent trombose zelden voor (1.2% en 1.4%, respectievelijk,  $p = 0.63$ ). Definitieve of vermoedelijke stent trombose in het 2e jaar kwam slechts bij 2 patiënten in elke stent groep voor (0.3% versus 0.3%,  $p = 1.0$ ). Dit hoofdstuk laat zien dat na 2 jaar follow-up en een strikt stopzettingbeleid van DAPT na 12 maanden, Resolute en Xience V stents vergelijkbare resultaten hadden op het gebied van veiligheid en effectiviteit voor de behandeling van patiënten die veelal complexe laesies en off-label indicaties voor DES implantatie hadden.

**Hoofdstuk 6** toont de effecten van het postdilateren van een stent op de coatings van vijf permanent polymeer gebaseerde DES, bekeken met scanning electron microscopie (SEM). Tussen gepostdilateerde en niet-gepostdilateerde stent regio's verschilde de incidentie en type coating onregelmatigheden slechts geringe mate. De impact van de stent postdilatatatie was met name beperkt in nieuwere generatie DES. Deze bevindingen suggereren dat zelfs het zeer agressief stent postdilateren slechts een bescheiden effect heeft op de coatings van verschillende permanent polymeer gebaseerde DES.

In **hoofdstuk 7** beoordelen we het optreden van een peri-procedureel MI bij 800 patiënten na implantatie van eerste (Taxus Liberte of Endeavor) of tweede generatie DES (Xience V of Resolute). Dit hoofdstuk toont aan dat er geen significant verschil

is in het optreden van een peri-procedureel MI tussen eerste en tweede generatie DES (5.5% versus 4.0%,  $p = 0.29$ ), ondanks het meer voorkomen van PCI van meerdere vaten tegelijkertijd bij patiënten behandeld met een tweede generatie DES. Onafhankelijke voorspellers voor het optreden van een peri-procedureel MI waren het totaal aantal geïmplanteerde stents en een presentatie met een acuut coronair syndroom.

**Hoofdstuk 8** presenteert de bevindingen met SEM ten aanzien van DES coating onregelmatigheden in niet-geëxpandeerde en geëxpandeerde DES om inzicht in het ontstaan van de coating onregelmatigheden te krijgen. In 15 geëxpandeerde en 15 niet-geëxpandeerde samples van Cypher Select Plus, Taxus Liberte, Endeavor, Xience V, en Resolute werden 1200 SEM beelden grondig onderzocht. Voor de meeste coating onregelmatigheden, gezien op geëxpandeerde DES, werd een bijpassende onregelmatigheid en/of zijn voorloper waargenomen in de niet-geëxpandeerde DES. Deze gegevens tonen aan dat coating onregelmatigheden inherent zijn aan de geëxpandeerde DES. Determinanten in de vorming van coating onregelmatigheden kunnen fysieke eigenschappen van de coating of de stent geometrie zijn, terwijl stent-ballon interacties waarschijnlijk geen grote rol spelen.

In **hoofdstuk 9** onderzoeken we de relatie tussen onontdekte diabetes mellitus en de klinische uitkomst na PCI met de tweede generatie DES. 626 patiënten, bij wie HbA1c-metingen beschikbaar waren, werden geclassificeerd als patiënten bekend met diabetes mellitus of patiënten zonder een geschiedenis van diabetes, die vervolgens werden onderverdeeld in onontdekte diabetici ( $HbA1c > 6.5\%$ ) en niet diabetici ( $HbA1c < 6.5\%$ ). Multivariate analyse bevestigde een aanzienlijk hoger peri-procedureel MI risico bij onontdekte diabetici vergeleken met niet diabetici (OR 6.13) en bekende diabetici (OR 3.73). MI in een eerder behandeld vat was bij onontdekte diabetici significant hoger dan in niet diabetici, voornamelijk ten gevolge van verschillen in het optreden van een peri-procedureel MI. Het samengestelde eindpunt TVF was numeriek hoger in onontdekte diabeten dan in niet diabetici, maar dit verschil was niet statistisch significant. Dit hoofdstuk laat zien dat onopgemerkt en dus onbehandelde diabetes patiënten een verhoogd risico op het optreden van een peri-procedureel MI hebben, een risico dat zelfs hoger was dan in de bekende diabetici.

**Hoofdstuk 10** behandelt de voorspellende waarde van de Syntax Score (SxS, een scoresysteem die de complexiteit van coronaire hartziekte probeert te kwantificeren) voor het optreden van een peri-procedureel MI volgens de definitie van de World Health Organization (WHO) en de onlangs vernieuwde universele definitie van een MI. De SxS werd berekend in 1243 patiënten die deelnamen aan de TWENTE trial. Een WHO peri-procedureel MI kwam vaker voor bij patiënten in het hoogste tertiel van de SxS (7.3% versus 3.1% versus 1.6%,  $p < 0.001$ ) in vergelijking met patiënten uit het middelste en laagste tertiel van de SxS. Soortgelijke bevindingen werden ook gezien voor de peri-procedureel MI volgens de universele definitie (9.9% versus 7.7% versus 3.7%,  $p < 0.01$ ). Dit hoofdstuk laat zien dat er een relatie is tussen de angiografische uitgebreidheid van coronairlijden, zoals beoordeeld met de SxS, en het risico op een peri-procedureel MI. De pre procedurele beoordeling van de SxS



zou kunnen helpen om patiënten met een verhoogd risico van op een peri-procedureel MI te identificeren.

**Hoofdstuk 11** presenteert de prognostische waarde van coronaire dominantie voor ongunstige klinische gebeurtenissen na de implantatie van tweede generatie DES. Op basis van de oorsprong van de achterste aflopende kransslagader, kan de coronaire circulatie worden onderverdeeld in linker en niet-linker dominantie. Links dominantie werd geassocieerd met meer ernstige verkalkingen en meer bifurcatie stenosen. Bovendien werd linker coronaire dominantie geassocieerd met MI aan een eerdere behandeld vat (10.3% versus 5.0%,  $p < 0.01$ ). Links dominantie werd onafhankelijk geassocieerd met een peri-procedureel MI (aangepaste OR 2.19,  $p = 0.02$ ), terwijl geen verschil in andere klinische eindpunten werden waargenomen tussen coronaire dominantie groepen. Hoewel onze gegevens niet direct klinische gevolgen zullen hebben, suggereren de bevindingen dat verder onderzoek gerechtvaardigd is om de rol van coronaire dominantie op ongunstige klinische gebeurtenissen te verduidelijken.

In **hoofdstuk 12** geven wij inzicht de klinische ervaring van ons centrum met het gebruik van de GuideLiner (GL) catheter, een catheter extensie systeem die de intubatie en ondersteuning van geleidecatheters verbetert. In 65 opeenvolgende patiënten, waarbij PCI werd verricht van 70 kransslagvaten waarbij een "5-in-6" Fr GL techniek werd gebruikt, werd de GL voornamelijk gebruikt voor PCI van complexe coronaire laesies. Indicaties waren het verbeteren van de ondersteuning van de geleidecatheter om stentplaatsing te bewerkstelligen (59%), verbetering van de coaxiale uitlijning van de geleidecatheter (29%) en voor het vergemakkelijken van electieve contrastinjecties (13%). Het slagingspercentage om een stent te plaatsen was 93%. Er waren slechts twee milde complicaties zonder klinische gevolgen. Dit hoofdstuk laat zien dat GL succesvol gebruikt kan worden om de ondersteuning en uitlijning van de geleidecatheters te verbeteren in een ongunstige coronaire anatomie die anders niet geschikt geacht waren voor een PCI.

In **hoofdstuk 13** presenteren we de aspiratie van een intacte coronaire bifurcatie trombus bij een patiënt met een ST-elevatie MI, die achtereenvolgens werd behandeld met Resolute Integrity DES. Dit is een uitstekend voorbeeld van uitdagende coronaire laesies die interventiecardiologen tegenkomen in hun dagelijkse klinische praktijk.

**Hoofdstuk 14** beschrijft de opzet van de DUTCH PEERS trial (TWENTE II). Deze studie is de eerste gerandomiseerde multicenter trial die onderzoek doet naar de Resolute Integrity stent en de eerste studie die de derde generatie Resolute Integrity en Promus Element stents vergelijkt in een allcomer patiëntenpopulatie.

**Hoofdstuk 15** presenteert de 1-jaars resultaten van de gerandomiseerde DUTCH PEERS studie die de veiligheid en werkzaamheid van deze twee derde generatie DES onderzoekt in een allcomer patiëntenpopulatie. Deze DES worden klinisch vaak gebruikt, maar waren nog niet vergeleken in een gerandomiseerde trial. In deze onderzoeker geïnitieerde, patiënt geblindeerd, multicenter, gerandomiseerde, non-inferioriteit studie, werden 1811 patiënten gerandomiseerd naar behandeling

met Resolute Integrity of Promus Element. Het primaire eindpunt was het optreden van TVF na 12 maanden (een samengesteld eindpunt die veiligheid en werkzaamheid van stents weergeeft). Van alle patiënten presenteerden 20% met een ST-elevatie MI en 25% met een niet-ST-elevatie MI. Het gemak van stent plaatsing werd weerspiegeld door een bijzonder lage aantal patiënten die met een andere dan de toegewezen studie stent werden behandeld. TVF werd gezien in 6.1% van de patiënten in de Resolute groep en 5.2% in de Promus Element groep (p non-inferioriteit = 0.006). Het percentage definitieve stent trombose was laag en vergelijkbaar in beide groepen DES (0.3% en 0.7%, respectievelijk p = 0.34). Longitudinale stent vervorming werd alleen gezien bij Promus Element behandelde patiënten (0.6% van alle geïmplanteerde Promus Element stents), maar was niet geassocieerd met ongunstige klinische gebeurtenissen. Dit hoofdstuk laat zien dat beide derde generatie DES gelijkwaardig veilig en effectief zijn en uitstekende klinische resultaten hebben, met name gezien het grote aantal patiënten die met een acuut MI werden gepresenteerd.

**Hoofdstuk 16** beschrijft de resultaten van een netwerk meta-analyse om de veiligheid en werkzaamheid van biolimus-eluting stents met biologisch afbreekbaar polymeer te vergelijken versus eerste en tweede generatie DES, die een permanent polymeer hebben. In totaal werden 60 gerandomiseerde gecontroleerde studies beoordeeld waarin 63242 patiënten waren behandeld met een PCI met DES plaatsing. Na 1 jaar follow-up was er geen verschil in mortaliteit tussen de verschillende DES. De Resolute zotarolimus-eluting stent, Endeavor zotarolimus-eluting stent, everolimus-eluting stent, en sirolimus-eluting stent, maar niet de biolimus-eluting stent met biologisch afbreekbaar polymeer, verminderden de kans op het krijgen van een MI met 29-34% ten opzichte van de paclitaxel-eluting stent. Vergeleken met de everolimus-eluting stent, was bij de biologisch afbreekbaar polymeer-biolimus eluting stent de kans op een MI met 29% verhoogd, terwijl de kans op stent trombose verhoogd was bij de Endeavor zotarolimus-eluting stent en paclitaxel-eluting stent. Met betrekking tot overige eindpunten waren de onderzochte DES vergelijkbaar. Bayesiaanse kans curves toonden aan dat de everolimus-eluting stent en de Resolute zotarolimus-eluting stent het beste veiligheidsprofiel hadden. Dit hoofdstuk laat zien dat everolimus-eluting stent, Resolute zotarolimus-eluting stent en biolimus-eluting stent met biologisch afbreekbaar polymeer dezelfde effectiviteit als de sirolimus-eluting stent hebben. Echter, ten aanzien van veiligheidseindpunten komen de everolimus-eluting stent en Resolute zotarolimus-eluting stent naar voren als de veiligste stents tot nu toe.

In **hoofdstuk 17** beschrijven we het ontwerp en rationale van de BIO-RESORT (TWENTE III) trial. De BIO- RESORT trial is een onderzoeker geïnitieerde, prospectieve, patiënt geblindeerde, gerandomiseerde multicenter trial waarin twee nieuwe DES met biologisch afbreekbaar polymeer coating worden vergeleken met een DES met een permanente coating in ten minste 3540 allcomer patiënten. Patiënten worden gerandomiseerd voor behandeling met de Orsiro sirolimus-eluting stent met een circumferentiële biologisch afbreekbare coating, de Synergy everolimus-eluting stent met een abluminaal biologisch afbreekbare coating en de Resolute Integrity zotarolimus-eluting stent met duurzame polymeer coating. Het primaire eindpunt is optreden van TVF na 1-jaar follow-up. Bij dit onderzoek worden

niet alleen drie stents vergeleken, maar ook drie verschillende stent coating “filosofieën”: de biologisch afbreekbare coating DES verschillen aanzienlijk in de verdeling van de coating op het stent oppervlak en de snelheid waarmee de coatings worden afgebroken. De BIO-RESORT trial zal nieuwe inzichten verschaffen in de prestaties en klinische waarde van moderne nieuwe DES.

### **Conclusie**

Drug-eluting stents worden continu verfijnd om de stent plaatsing te optimaliseren en klinische uitkomst te verbeteren. Tegenwoordig worden DES bij voorkeur getest in een patiëntenpopulatie die de dagelijkse praktijk weerspiegelt en niet in zeer geselecteerde patiëntengroepen. Dit proefschrift toont aan dat PCI met tweede generatie DES een gunstig resultaat hebben in patiëntenpopulatie die de dagelijkse praktijk weerspiegelt zonder significante verschillen tussen de onderzochte stents, ongeacht het geslacht van de patiënt, zoals blijkt uit de gerandomiseerde TWENTE trial. De biocompatibiliteit van de DES coatings en afwezigheid van grote coating onregelmatigheden, zoals waargenomen bij bench-top onderzoek, kan hebben bijgedragen aan de gunstige resultaten van deze DES. Van de ongewenste gebeurtenissen na een PCI is een peri-procedureel optredende MI de meest voorkomende. Deze lijkt samen te hangen met bepaalde risicofactoren, zoals links coronaire dominantie en onontdekte diabetes mellitus. Derde generatie DES met een verbeterd stent ontwerp hebben een uitstekende plaatsbaarheid en klinische uitkomst, zoals blijkt uit de gerandomiseerde DUTCH PEERS (TWENTE II) trial. DES met een biologisch afbreekbaar polymeer, die werden ontwikkeld om de biocompatibiliteit te verbeteren, zijn een alternatief voor DES met een permanent polymeer. Deze vertonen een gelijkwaardige werkzaamheid zonder het risico van het induceren van langdurige vaatwand ontsteking. De op dit moment lopende gerandomiseerde BIO-RESORT trial (TWENTE III) zal de vraag beantwoorden of moderne DES met biologisch afbreekbaar polymeer echt gelijkwaardig zijn aan derde generatie DES met een permanent polymeer.

# Cardiologie

## Mediators of Cardiovascular Risk in Diabetes Mellitus

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van Doctor aan de Universiteit Leiden,  
op gezag van Rector Magnificus prof.mr. C.J.J.M. Stolker,  
volgens het besluit van het College voor Promoties  
te verdedigen op donderdag 18 september 2014  
klokke 13.45 uur  
door

**Cornelis Jacobus Roos**

geboren te Velsen in 1981

Promotores: Prof. Dr. J.J. Bax  
Prof. Dr. J.W. Jukema

Co-promotor: Dr. A.J.H.A. Scholte

Overige leden: Dr. V. Delgado  
Prof. Dr. P. de Feyter  
Dr. A.V. Kharagjitsingh  
Prof. Dr. Ir. H.J.C. Reiber  
Dr. P.M.J. Verhorst

## **Samenvatting**

**Hoofdstuk 1** vormt een algemene inleiding op het onderwerp diabetes mellitus (DM) en het daarmee verbonden verhoogde risico op coronairlijden (CAD). Er is behoefte aan verbetering in risicostratificatie in patiënten met DM en de bestaande risicomodellen hebben slechts beperkte geschiktheid. Nieuwe markers van CAD verkregen met niet-invasieve beeldvormingstechnieken van het hart, al dan niet gebruikt in combinatie met de bestaande risicomodellen, zouden kunnen leiden tot verbetering in risicostratificatie. Op basis hiervan kan het medische behandelplan voor het voorkomen van een hartinfarct of hartstilstand per patiënt worden geoptimaliseerd. Het doel van dit onderzoek was om vast te stellen wat het mogelijk aandeel is van niet-invasieve beeldvormingstechnieken van het hart voor risicostratificatie op CAD en het optimaliseren van de medische behandeling in patiënten met DM.

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van hoe obesitas aanleiding geeft tot de ontwikkeling van CAD. Allereerst worden verschillende factoren en mechanisme besproken die door obesitas worden gestimuleerd en betrokken zijn bij de ontwikkeling van CAD. Vervolgens wordt op basis van de literatuur gekeken naar de toepasbaarheid van dergelijke factoren als biomarker voor het onderscheiden van personen met CAD. Enkele van deze factoren toonden een goede relatie met CAD. Echter, tot op heden is er geen bewijs dat het gebruik van dergelijke biomarkers leidt tot betere onderscheiding van patiënten met CAD, dan erkende risicofactoren van CAD.

**Hoofdstuk 3** beschrijft niet-invasieve beeldvorming van de anatomie van de coronaire arteriën met computed tomography (CT) coronair angiografie (coronaire CTA) en ischemie (functie van de coronaire arteriën) middels myocardperfusiescintigrafie (MPI SPECT). Daarnaast wordt de klinische waarde bediscussieerd van gecombineerde beeldvorming, anatomie en functie van de coronaire arteriën, voor de behandeling van de patiënt. Huidige resultaten met een hybride opstelling van coronaire CTA en MPI SPECT tonen een klinische meerwaarde, ten opzichte van naderhand naast elkaar beoordeelde coronaire CTA en MPI SPECT.

**Hoofdstuk 4** onderzoekt of arteriële stijfheid gebruikt kan worden voor de identificatie van patiënten met DM met perfusiedefecten in het myocard op de inspannings-opnames van SPECT MPI. In 160 patiënten met DM (gemiddelde leeftijd 51 jaar, 54% man en 57% DM type 2) werd de arteriële stijfheid op niet-invasieve manier gemeten met applanatie tonometrie, als de 'pulse wave velocity' (PWV) tussen de arterie carotis en arterie femoralis en 'augmentatie index' (AIx) gemeten aan de arterie radialis. Perfusiedefecten in het myocard werden beoordeeld op de inspannings-opnames van SPECT MPI met behulp van de 'summed stress score' (SSS). Afwijkende myocardiale perfusie werd onderverdeeld in middelmatige (SSS 3-7) en ernstige (SSS  $\geq 8$ ) perfusiedefecten. De arteriële stijfheid nam toe met toename in de ernst van perfusiedefecten. Na multivariate correctie voor leeftijd en andere risicofactoren bleef de PWV een onafhankelijke voorspeller voor ernstige perfusiedefecten, maar de AIx niet. Hieruit werd geconcludeerd dat arteriële stijfheid gemeten als PWV sterk geassocieerd is met

ernstige perfusiedefecten in patiënten met DM. Daarom, zou de PWV een bruikbare test kunnen zijn voor het identificeren van patiënten met DM met een verhoogd risico op CAD.

**Hoofdstuk 5** bestudeert de associatie tussen arteriële stijfheid en diastolische functie van de linker kamer (LV) op echocardiografie in patiënten met DM. In 142 patiënten (gemiddelde leeftijd 48 jaar, 53% man en 51% DM type 2) werd de arteriële stijfheid gemeten met applanatie tonometrie en de LV diastolische functie werd bepaald van trans-thoracale echocardiografie. Metingen van arteriële stijfheid waren PWV, centrale systolische bloeddruk (cSBP), centrale polsdruk (cPP) en Alx. Parameters van LV diastolische functie waren de E/A ratio, E', E/E' ratio en de graad van LV diastolische dysfunctie. De PWV had een onafhankelijke relatie met de graad van LV diastolische dysfunctie en de cPP, cSBP en Alx hadden een onafhankelijke relatie met de E/A ratio. De cPP, cSBP en Alx toonden geen associatie met de graad van LV diastolische dysfunctie. Hieruit werd geconcludeerd dat in patiënten met DM, metingen van arteriële stijfheid gerelateerd zijn aan echocardiografische parameters van LV diastolische functie. Deze bevindingen onderbouwen dat medische behandeling gericht op het verlagen van de arteriële stijfheid het ontwikkelen van LV diastolisch dysfunctie zou kunnen voorkomen.

**Hoofdstuk 6** bepaalt de verandering in LV functie na 2 jaar follow-up met conventionele en 2-dimensionele 'speckle-tracking' echocardiografie, in klinisch stabiele patiënten met DM type 2. In totaal werden 112 patiënten (gemiddelde leeftijd 53 jaar, 59% man) met een normale LV functie geïncludeerd. Van deze patiënten was een trans-thoracaal echocardiogram gemaakt bij de initiële risicostratificatie en een follow-up onderzoek na 2 jaar. Metingen van 2D speckle tracking echocardiografie waren de circumferentiële strain (CS) en longitudinale strain (LS) voor LV systolische functie en de strain rate gedurende de isovolumetrische relaxatietijd (SR E) en gedurende E (SR E) voor diastolische functie. Na 2 jaar follow-up toonde conventionele echocardiografie geen verandering in LV volumes en ejectiefractie. Wel was er een significante toename van de LV massa geïndexeerd voor lichaamsoppervlakte en een afname van de E/A ratio. Daarentegen, werd er met gebruik van 2D speckle tracking echocardiografie een geringe significante afname gezien in CS (-19,7±4,0% naar -18,9±3,8%), LS (-17,2±2,3% naar -16,9±2,7%) en SR E (1,02±0,28 S-1 naar 0,94±0,25 S-1). De afname in CS en SR E bleven significant na correctie voor de verandering in LV massa geïndexeerd voor lichaamsoppervlakte. Op basis van deze resultaten werd geconcludeerd dat patiënten met DM type 2 en een normale LV ejectiefractie over 2 jaar follow-up mogelijk een geringe afname van subklinische LV functie hebben. Dit kan aangetoond en gecontroleerd worden met 2D speckle tracking echocardiografie. De prognostische betekenis van deze geringe veranderingen in LV functie behoeft prospectieve studie.

**Hoofdstuk 7** verricht een uitgebreide beoordeling van atherosclerose in de descenderende thoracale aorta (DTA) op coronaire CTA in patiënten met verdenking op CAD. Vervolgens werd onderzocht of atherosclerose in de DTA was geassocieerd met CAD. In totaal werden 344 patiënten geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 54 jaar, 54% man) met een coronaire CTA van diagnostische kwaliteit voor

de beoordeling van CAD en de gehele DTA afgebeeld op de scan. Voor de beoordeling van atherosclerose in de DTA werd de DTA calciumscore gemeten, de DTA maximale wanddikte en de aanwezigheid van DTA atherosclerotische plaques. Coronaire CTA werden onderverdeeld op basis van de ernst van CAD in 'geen tekenen van atherosclerose of geringe wandonregelmatigheden <30%', 'niet-significant CAD 30-50%' of 'significant CAD  $\geq$ 50%' vernauwing. Atherosclerotische plaques in de DTA werden aangetoond in 81% van de patiënten en de gemiddelde DTA maximale wanddikte was  $2,7 \pm 1$  mm. De aanwezigheid, ernst en uitgebreidheid van atherosclerose in de DTA nam toe met toenemende ernst van CAD. Voorts bleven de aanwezigheid van DTA atherosclerotische plaques en DTA maximale wanddikte onafhankelijke geassocieerd met de aanwezigheid van significant CAD. Deze studie toonde aan dat er in patiënten met verdenking op CAD een hoge prevalentie was van atherosclerose in de DTA op coronaire CTA, welke een onafhankelijke relatie had met de aanwezigheid van significant CAD.

**Hoofdstuk 8** bestudeert associaties van atherosclerose in de DTA op coronaire CTA met arteriële stijfheid en metingen van nierfunctie. In 213 patiënten met DM (gemiddelde leeftijd 52 jaar, 56% man) was in het kader van risicostratificatie op CAD een coronaire CTA, applanatie tonometrie en nierfunctiebepaling verricht. Patiënten met atherosclerose in de DTA hadden een verhoogde arteriële stijfheid en een slechtere nierfunctie. De DTA calciumscore was onafhankelijk geassocieerd met PWV na multivariate correctie. Bovendien waren zowel de DTA calciumscore en de DTA maximale wanddikte onafhankelijk geassocieerd met eGFR, maar niet met UACR. Deze resultaten laten allereerst zien dat atherosclerose in de DTA de arteriële stijfheid lijkt te verhogen door middel van arteriële verkalking, omdat de arteriële stijfheid onafhankelijk geassocieerd was met de DTA calciumscore, maar niet met DTA maximale wanddikte. Daarnaast hadden de metingen van nierfunctie een verschillende relatie met atherosclerose in de DTA, eGFR was wel geassocieerd met atherosclerose in de DTA maar UACR niet.

**Hoofdstuk 9** vergelijkt de aanwezigheid, ernst en uitgebreidheid van CAD in Hindoestaanse patiënten met DM type 2 met gemaatchte blanke patiënten. Hindoestanen in de Westerse wereld hebben een sterk verhoogde prevalentie van DM en een verhoogd voorkomen van cardiale events. CAD werd bepaald middels coronaire CTA in 120 Hindoestaanse patiënten en gemaatchte blanke patiënten (gemiddelde leeftijd 52 jaar, 55% man). CAD werd onderverdeeld op basis van de ernst van CAD (geringe wandonregelmatigheden <30%', 'niet-significant CAD 30-50%' of 'significant CAD  $\geq$ 50%' vernauwing) en beoordeeld op patiëntniveau op ernstigste vernauwing en het aantal coronaire arteriën en segmenten met significant CAD. Ten opzichte van blanke patiënten hadden de Hindoestaanse patiënten een significant hogere prevalentie van significant CAD (41% vergeleken met 28%), waarbij meer coronaire arteriën en segmenten waren aangedaan. Hieruit werd geconcludeerd dat Hindoestaanse patiënten met DM type 2 een verhoogde aanwezigheid, ernst en uitgebreidheid hebben van CAD als vergeleken met gemaatchte blanke patiënten.

### **Conclusies en toekomstperspectief**

De ontdekking van nieuwe markers van CAD kan risicostratificatie beschikbaar maken voor een grotere groep patiënten met DM. Tot zulke markers behoren naast beschikbare plasma biomarkers ook markers van niet-invasieve cardiale beeldvorming, die gebruikt kunnen worden om risicostratificatie in patiënten met DM te verbeteren. De studies in dit proefschrift tonen aan dat arteriële stijfheid gemeten als de PWV tussen arterie carotis en arterie femoralis onafhankelijk was gerelateerd met atherosclerose in de DTA, perfusiedefecten in het myocard en eindorgaanschade. Meting van de arteriële stijfheid is gemakkelijk uit te voeren, niet-invasief en goedkoop. Daarom zou arteriële stijfheid een geschikte marker kunnen zijn voor risicostratificatie op CAD in patiënten met DM in de eerstelijns. Aanvullende studies zijn nodig om de toegevoegde klinische waarde van arteriële stijfheid in patiënten met DM te valideren, voordat arteriële stijfheid ingevoerd kan worden in de dagelijkse kliniek. Daarnaast werd aangetoond dat atherosclerose in de DTA op coronaire CTA onafhankelijk was geassocieerd met de aanwezigheid van significant CAD, alsook met eindorgaanschade. Toekomstige studies zijn nodig om het onderscheidend vermogen van atherosclerose in de DTA te vergelijken met andere markers van subklinische atherosclerose, voor het identificeren van patiënten met DM met een verhoogd risico CAD. 2D speckle tracking echocardiografie maakt het mogelijk om geringe veranderingen in LV functie te detecteren en toonde aan dat er een geringe afname was na 2 jaar follow-up in patiënten met DM type 2. Deze echocardiografische techniek lijkt daarom erg geschikt om de ontwikkeling van subklinische LV dysfunctie te controleren en aan de hand hiervan de individuele medicatie te optimaliseren om hartfalen te voorkomen. Echter, verdere studies hiernaar zijn nodig. Ten slotte werd aangetoond dat Hindoestaanse patiënten met DM type 2 ernstiger en uitgebreider CAD hebben dan gematchte blanke patiënten. Deze observatie maakt duidelijk dat het individuele risico op CAD mede wordt bepaald door etniciteit. Dit pleit ervoor dat risicostratificatie voor CAD eerder overwogen moet worden in Hindoestaanse patiënten met DM type 2.



# **Cardiologie**

Drug-eluting stent use in patients with increased risk

Dissertation

to obtain the degree of doctor  
at the University of Twente,  
on the authority of the rector magnificus,  
Prof.dr. H. Brinksma,  
on account of the decision of the graduation committee,  
to be publicly defended  
on Friday December 19, 2014 at 14.45 hrs

by

**Hanim Şen**

Born on 24 October 1986  
In Almelo, The Netherlands

Promotor: Prof. dr. C. von Birgelen

Other members: Prof. dr. M. IJzerman  
Prof. dr. J. Grandjean  
Prof. dr. J. van der Palen  
Prof. dr. J.C.A. Hoorntje  
Prof. dr. F. Zijlstra  
Prof. dr. M.J. de Boer

## Samenvatting

DES (drug-eluting stents; medicijn-afgevend stents) zijn ontwikkeld om de effectiviteit van een percutane coronaire interventie (PCI, in de volksmond ook wel dotterprocedure) te vergroten. De voorheen gebruikte metalen stents zonder medicijnafgifte hadden namelijk als belangrijke complicatie het opnieuw dichtgroeien van het vat, waardoor herhaalde revascularisaties noodzakelijk waren. Hoewel deze zogenaamde in-stent restenoses door de komst van eerste generatie DES aanzienlijk afnamen, bleken zij ook ongewenste neveneffecten te hebben zoals een vergrootte kans op stenttrombose. Sinds de ontwikkeling van de eerste generatie zijn DES voortdurend onderhevig aan verfijning om ook de veiligheid ervan te verbeteren.

Na de goedkeuring voor klinisch gebruik van de eerste DES, werden deze stents in eerste instantie alleen in laag-risico patiënten (on-label) geïmplant. Echter, in de dagelijkse klinische praktijk hebben de meeste patiënten die een PCI ondergaan ten minste een off-label criterium (een andere indicatie dan geregistreerd) en na de eerste positieve onderzoeken werd het gebruik van DES ook bij deze complexe patiënten geïntroduceerd. Complexe patiënten hebben een verhoogd klinisch risico en meer complexe laesies met een uitdagende coronaire anatomie. Dit proefschrift geeft inzicht in de prestaties van verschillende soorten DES in complexe patiënten die een PCI hebben ondergaan.

**Hoofdstuk 1** dient als een inleiding op dit proefschrift en geeft achtergrondinformatie over het gebruik van DES in complexe patiënten.

In **hoofdstuk 2** evalueren we of de geschikte, maar niet-geïnccludeerde patiënten behandeld met dezelfde DES (Endeavor Resolute en Xience V) (Non-Enrolled TWENTE studie) verschillen van de gerandomiseerde TWENTE studiepopulatie in baseline karakteristieken en klinische uitkomsten.

De non-enrollers (n = 318) en de patiënten van de gerandomiseerde TWENTE studiepopulatie (n = 1391) verschillen alleen in leeftijd en cardiovasculaire voorgeschiedenis. Na een jaar verschillen de non-enrollers niet van de patiënten geïnccludeerd in de TWENTE studie voor wat betreft de klinische uitkomsten; het gecombineerde primaire eindpunt target vessel failure (TVF) trad op bij 9.8% van de non-enrollers en bij 8.1% van de patiënten van de gerandomiseerde TWENTE studiepopulatie (p = 0.34). De bevindingen van dit hoofdstuk laten zien dat, ondanks enkele verschillen in de baseline karakteristieken, de non-enrollers en de gerandomiseerde patiënten niet verschillen in klinische uitkomsten na een jaar, wat gunstig was voor beide populaties en gerelateerd kan worden aan de gebruikte DES.

**Hoofdstuk 3** toont de impact van een eerdere coronaire bypassoperatie (CABG) op de klinische uitkomsten na een PCI met tweede generatie DES in een gepoolde populatie van 1709 patiënten van de TWENTE en de Non-Enrolled TWENTE studie. Van alle patiënten, hadden 202 patiënten (11,8%) een voorgeschiedenis met eerdere CABG. Patiënten met eerdere CABG waren significant ouder, hadden een hogere prevalentie van diabetes mellitus, vaker PCI in de voorgeschiedenis (ten opzichte van patiënten die geen eerdere CABG gehad hebben). Ondanks deze hogere risicoprofiel bij baseline hadden patiënten met een CABG in de

voorgeschiedenis na een jaar alleen een significant hogere incidentie van target vessel revascularisaties (TVR) (9.4% vs. 2.3%,  $p < 0,001$ ). Tevens was binnen de 202 patiënten met CABG in de voorgeschiedenis de TVR ratio significant hoger bij patiënten die behandeld waren voor veneuze bypass graft laesies vergeleken met patiënten die alleen behandeld waren voor laesies in de natieve coronair vaten (18.5% vs. 5.1%,  $p = 0.002$ ). De resultaten van dit hoofdstuk tonen aan dat patiënten met een CABG in de voorgeschiedenis een gunstig veiligheidsprofiel hebben na een PCI met tweede generatie DES. Desondanks was de incidentie van TVR nog veel te hoog, met name te wijten aan de herhaalde revascularisaties aan de gedegeneerde vene grafts.

**Hoofdstuk 4** presenteert de tweejaars klinische resultaten van 1391 patiënten van de TWENTE studie, die behandeld zijn met de tweede generatie Resolute of Xience V stents en een strikt stopzettingsbeleid opvolgden van de dubbele anti-trombocyten aggregatie remming (DAPT), 12 maanden na de PCI. De tweejaars follow-up gegevens werden van alle patiënten verzameld, behalve van vier patiënten die hun informed consent hadden ingetrokken. Na twee jaar verschilde de incidentie van target laesie revascularisaties significant (4.9% vs. 2.6%,  $p=0.03$ ), maar dit vertaalde zich niet in een significant verschil in TVF tussen de twee stentgroepen (10.8% vs. 11.6%,  $p=0.65$ ). Het percentage definitieve of waarschijnlijke stent trombose was laag (1.2% vs. 1.4%,  $p=0.63$ ) en erg late definitieve of waarschijnlijke stent trombose trad alleen in twee patiënten per stentgroep op (0.3% vs. 0.3%,  $p=1.0$ ), ondanks een lage percentage van DAPT gebruik na 12 maanden (5.4%). Dit hoofdstuk laat zien dat na twee jaar follow-up en een strikt stopzettingsbeleid van DAPT na 12 maanden, de Resolute en Xience V stents vergelijkbare resultaten laten zien voor wat betreft de veiligheid en effectiviteit in het behandelen van patiënten die grotendeels complexe laesies en off-label indicaties voor het gebruik van DES hadden.

**Hoofdstuk 5** vergelijkt de tweejaars klinische uitkomsten van de TWENTE studie patiënten die een PCI ondergingen met een tweede generatie DES voor off-label en on-label indicaties. Off-label indicaties waren: nierinsufficiëntie (creatinine  $\geq 140$   $\mu\text{mol/l}$ ); ejection fractie  $< 30\%$ ; acuut myocardinfarct in de afgelopen 72 uur;  $> 1$  laesie/vat;  $> 2$  vaten behandeld; laesie lengte  $> 27$  mm; bifurcaties; vene graft laesie; arteriële bypass graft laesie; in-stent restenose; onbeschermde hoofdstam laesie; laesie met trombus; of een laesie met een totale occlusie. Van alle TWENTE studie patiënten werden 1033 behandeld voor off-label indicaties en zij hadden vaker diabetes, een eerder doorgemaakte hartinfarct, type B2/C laesies en acuut coronair syndroom bij presentatie. Na twee jaar follow-up, hadden patiënten met off-label gebruik van DES, ondanks hun verhoogd risicoprofiel, een vergelijkbare lagere incidentie van cardiale sterfte, TVR en stent trombose als patiënten met on-label gebruik van DES. Ten opzichte van patiënten met on-label gebruik van DES, hadden off-label patiënten een significant hogere percentage periprocedurele MI (5.0% vs. 1.4%,  $p = 0.003$ ), van wie slechts 1.1% een creatine kinase level van meer dan vijf keer de bovengrens van normaal had. Dit hoofdstuk laat zien dat ondanks de grote verschillen in het risicoprofiel, de patiënten met off-label gebruik van DES niet verschilden in klinische eindpunten ten opzichte van patiënten met on-label gebruik van DES, met als enige uitzondering de

periprocedurele MI. Deze grotendeels positieve bevindingen benadrukken het gunstige veiligheidsprofiel van de tweede generatie DES.

**Hoofdstuk 6** beschrijft in detail de klinische uitkomsten van complexe patiënten met off label indicaties voor gebruik van DES. Van de complexe patiënten werden 529 (51%) patiënten behandeld met de Resolute en 504 (49%) patiënten met de Xience V stents. De baseline klinische karakteristieken waren vergelijkbaar tussen de twee groepen DES. Na twee jaar, waren de incidenties van de klinische eindpunten vergelijkbaar; in het bijzonder voor het percentage van TVF, dat 12.1% in de Resolute en 12.3% in de Xience V groep was ( $p = 0.92$ ). De incidentie van definitieve- of waarschijnlijke stent trombose was laag en ook niet verschillend tussen de twee DES groepen ( $p = 0.53$ ). Dit hoofdstuk laat zien dat complexe patiënten die behandeld zijn met de Resolute en Xience V stents vergelijkbare veiligheid en effectiviteit eindpunten hebben gedurende het tweede jaar van follow-up.

**Hoofdstuk 7** geeft de invloed weer van ostiale bedekking van de rechter kransslagader (RCA) met een tweede-generatie DES op de klinische uitkomst na twee jaar. Van alle 1391 patiënten van de TWENTE studie werden 321 patiënten die alleen in de RCA werden behandeld verdeeld in patiënten met en zonder aorta-ostiale stent bedekking (aorta-ostiale regio bestaat uit de 3 mm proximale gedeelte van de aorta opening). Patiënten met een aorta-ostiale bedekking hadden significant meer verkalkte laesies dan patiënten zonder aorta-ostiale bedekking (31.3% vs. 12.6%,  $p < 0.01$ ). Na twee jaar follow-up, toonden patiënten met aorta-ostiale laesie bedekking een viervoudige toename van het risico op target laesie revascularisaties (HR: 4.1, 95% CI: 1.17- 14.39,  $p = 0.03$ ) vergeleken met patiënten zonder aorta-ostiale bedekking. Dit hoofdstuk toont aan dat aorta-ostium behandeling met tweede generatie DES haalbaar is, maar dat het een voorspeller is voor target laesie revascularisaties.

**Hoofdstuk 8** presenteert de driejaars klinische uitkomsten van de TWENTE trial patiënten die behandeld zijn voor chronische totale occlusie laesies (CTO) ten opzichte van patiënten die behandeld zijn voor niet-CTO laesies. Laesies werden geclassificeerd als CTO laesies indien er sprake was van een totale lumen obstructie met TIMI flow graad 0 in het afgesloten segment en indien de duur van de occlusie meer dan drie maanden was. Patiënten die ten minste voor een CTO laesie werden behandeld ( $n = 59$ ) (waarvan de meerderheid een J-CTO score had van  $\geq 2$  (56%), duidend op een moeilijke passage van de meeste CTO laesies) werden vaker behandeld voor laesies in kleine vaten, lange laesies en laesies in meerdere vaten en waren minder vaak van het mannelijk geslacht dan patiënten zonder CTO laesies ( $n = 615$ ). Na drie jaar follow-up, was het percentage van het meer laesie-georiënteerde gecombineerde eindpunt, target lesion failure, gelijk voor beide groepen (13.6% vs. 12.9%,  $p = 0.89$ ). Het patiënt-georiënteerde gecombineerde eindpunt was ook vergelijkbaar tussen de twee groepen DES (18.6% vs. 18.8%,  $p = 0.97$ ). In dit hoofdstuk wordt aangetoond dat patiënten die behandeld worden met de tweede generatie DES voor CTO laesies na drie jaar follow-up een vergelijkbare lage incidentie van klinische events tonen als patiënten zonder CTO laesies.

In **hoofdstuk 9** onderzoeken we bij de TWENTE studie patiënten, de veiligheid en effectiviteit op lange termijn van het behandelen van bifurcatie laesies met de tweede generatie DES. Binnen de populatie van de TWENTE studie werden 362 patiënten behandeld voor bifurcatie laesies. Ondanks het significant hogere percentage van periprocedurele MI bij patiënten die voor bifurcatie laesies werden behandeld (6.9% versus 3.1%,  $p < 0.01$ ), verschilde de incidentie van TVF niet significant na drie jaar follow-up (13.1% versus 12.6%,  $p = 0.84$ ). Van de 362 patiënten die voor bifurcatie laesies zijn behandeld, was er statistisch geen significant verschil in de klinische eindpunten tussen de twee groepen DES. Dit hoofdstuk demonstreert dat ondanks een verschil in periprocedurele MI, de driejaars klinische uitkomst na behandeling met de tweede generatie DES gunstig was en vergelijkbaar met patiënten zonder bifurcatie laesies.

**Hoofdstuk 10** presenteert de eenjaars klinische resultaten van de gerandomiseerde DUTCH PEERS studie; een onderzoeker geïnitieerde, gerandomiseerde, multicenter, non-inferioriteit studie die de veiligheid en de effectiviteit van de Resolute Integrity en de Promus Element stents met elkaar vergelijkt. In totaal werden 1811 patiënten (1: 1) gerandomiseerd voor de behandeling met Resolute Integrity ( $n = 906$ ) of Promus Element stent ( $n = 905$ ). De studie populatie bestond uit 59% patiënten met ACS (20% van alle patiënten hadden een acuut ST elevatie MI) en 18% had diabetes. Follow-up gegevens werd van iedereen verkregen met de uitzondering van een patiënt, die na een dag zijn/haar toestemming had ingetrokken. Het primaire eindpunt, TVF na een jaar, trad op in 6.1% van de patiënten in de Resolute Integritygroep en in 5.2% van de patiënten in de Promus Element groep ( $P$  non-inferioriteit = 0.006). De incidentie van de individuele componenten van TVF (cardiale sterfte, target vessel-gerelateerde MI en klinisch geïndiceerde TVR) was vergelijkbaar tussen de twee DES groepen. Definitieve- of waarschijnlijke stent trombose trad op bij 0.6% van de patiënten die behandeld waren met Resolute Integrity tegenover 0.9% van de patiënten in de Promus Element groep ( $p = 0.40$ ). Longitudinale stent vervorming werd alleen waargenomen in de Promus Element groep (1.0%), maar heeft niet geleid tot een klinisch event. De resultaten van dit gerandomiseerde multicenter trial tonen aan dat de Resolute Integrity en Promus Element stents even effectief en veilig zijn en uitstekende klinische resultaten laten zien in een populatie waarin een groot deel van de patiënten zich met ACS presenteert.

In **hoofdstuk 11** beoordelen we de tweejaars klinische resultaten en patiënt-gerapporteerde pijn op de borst in 1811 patiënten die behandeld waren met Resolute Integrity en Promus Element stents in de DUTCH PEERS studie. Na twee jaar, verschilde het primaire eindpunt TVF (8.6% vs. 7.8%,  $p = 0.55$ ) niet significant tussen de patiënten die behandeld waren met de Resolute Integrity of Promus Element stents, respectievelijk. Het percentage van erg late definitieve of waarschijnlijke stent trombose was laag en vergelijkbaar voor de twee DES typen (0.6% vs. 0.2%,  $p = 0.45$ ), terwijl na twee jaar 9% van de patiënten nog DAPT hadden. Na een en twee jaar follow-up waren meer dan 80% van de patiënten vrij van pijn op de borst. Daarnaast waren meer dan 87% van alle patiënten vrij van pijn op de borst of hadden pijn op de borst alleen bij maximale inspanning, zonder enig verschil tussen de twee stentgroepen. Patiënten die een jaar na PCI tijdens

matige/milde lichamelijke inspanning of in rust pijn op de borst klachten hadden, hadden een bijna tweevoudig verhoogd risico op een klinisch-geïndiceerde TVR in het tweede jaar (HR: 1.89, 95% CI: 1.05-3.39, p = 0.03) vergeleken met patiënten die alleen bij maximale inspanning pijn op de borst hadden of helemaal pijnvrij waren. Dit hoofdstuk toont aan dat na twee jaar follow-up, de incidentie van ongewenste klinische events laag en vergelijkbaar waren voor beide DES van de DUTCH PEERS studie. De meerderheid van de patiënten waren na een en twee jaar vrij van pijn op de borst en werden niet door pijn beperkt in hun dagelijkse activiteiten.

**Hoofdstuk 12** beschrijft de rationale en het ontwerp van de BIO-RESORT studie. De BIORESORT studie is een onderzoeker geïnitieerde, patiënt geblindeerde, gerandomiseerde multicenter studie om de veiligheid en effectiviteit van twee nieuwe DES met biologisch afbreekbare polymeer coatings, de ORSIRO en SYNERGY, te vergelijken met een DES met een permanente coating, de Resolute Integrity. De studie vergelijkt niet alleen drie stents met elkaar, maar ook drie verschillende “filosofieën”, omdat beide biologisch afbreekbare coatings van de DES significant verschillen in de verdeling van de coating op het stent oppervlak en de snelheid waarmee deze coatings worden afgebroken. De randomisatie wordt 1:1:1 uitgevoerd in een populatie van ten minste 3540 patiënten, voor de ORSIRO stent met circumferentiële biologisch afbreekbare coating, voor de SYNERGY stent met abluinaal biologisch afbreekbare coating en voor de Resolute Integrity stent met permanente coating. Het primaire eindpunt is het optreden van TVF na een jaar. De studie toetst twee hypothesen: de veiligheid en effectiviteit van de ORSIRO is niet inferieur aan die van de Resolute Integrity, en dat de veiligheid en effectiviteit van de SYNERGY niet inferieur is aan die van de Resolute Integrity. Dit hoofdstuk geeft informatie over de rationale en het ontwerp van de BIO-RESORT studie, een studie dat nieuwe inzichten zal verschaffen in de klinische uitkomst van moderne DES.

In **hoofdstuk 13** bespreken we de bevindingen van dit proefschrift en geven we toekomstperspectieven weer.

## **Conclusie**

Drug-eluting stents (DES) hebben de behandeling van obstructieve coronair aandoeningen gerevolutioneerd en worden veel gebruikt in de dagelijkse klinische praktijk. De meerderheid van de patiënten die met PCI worden behandeld zijn complex en hebben ten minste een off-label indicatie voor gebruik van DES. Complexe patiënten worden gekenmerkt door een verhoogd klinisch risico en hebben meer complexe laesies met een uitdagende coronair anatomie. Dit proefschrift geeft inzicht in de prestaties van de verschillende nieuwe soorten DES in complexe patiënten die een PCI ondergaan in twee gerandomiseerde studies. In zowel de TWENTE als de DUTCH PEERS studie waren de meerderheid van de behandelde patiënten complex. De TWENTE studie representeert de “real-world” situatie, omdat de niet-geïnccludeerde patiënten en patiënten van de gerandomiseerde studiestudiepopulatie niet verschilden in klinische eindpunten. De complexe patiënten met off-label indicaties voor gebruik van DES, geïnccludeerd in de TWENTE studie, verschilden niet significant in het optreden van klinische events

vergeleken met de patiënten met on-label gebruik van DES, met als enige uitzondering een hogere incidentie van periprocedurele MI. De behandeling van een graft, als een van de off-label criteria voor DES gebruik, is geassocieerd met een hogere incidentie van revascularisaties, voornamelijk door meer herhaalde revascularisaties in gedegenereerde vene grafts. De behandeling van een CTO laesie, die ook een van de off-label criteria voor DES gebruik is, heeft geen slechtere klinische resultaten, zelfs niet drie jaar na PCI met een tweede generatie DES.

De behandeling van een aorta-ostium laesie, welke geen “klassieke” off-label criterium is, geeft echter wel de aanwezigheid van een uitgebreide coronaire ziekte aan en is een voorspeller voor target laesie revascularisaties.

De nieuwe, zeer flexibele stents met permanente polymeer coating, de Resolute Integrity en de Promus Element stents lieten een uitstekende plaatsbaarheid zien in de DUTCH PEERS studie, zelfs in complexe anatomie en toonden vergelijkbare en uitstekende klinische resultaten na een en twee jaar follow-up. De meerderheid van deze patiënten die behandeld zijn met deze nieuwe DES werden na een en twee jaar niet door pijn beperkt in hun dagelijkse activiteiten.

DES met een biologisch afbreekbaar polymeer coating zijn ontwikkeld als gevolg van bezorgdheid over permanente polymeren als mogelijke oorzaak van de vaatwand ontsteking en zeer late stent trombose. De lopende BIO-RESORT gerandomiseerde studie onderzoekt de non-inferioriteit van de Synergy en Orsiro stents, twee nieuwe, zeer flexibele, biologisch afbreekbare polymeer coating DES, in vergelijking met de permanente polymeer-gebaseerde Resolute Integrity DES, die als referentie dient.





# **Klinische psychologie**

The influence of psychological distress and vulnerability on health outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Universiteit van Twente,  
op gezag van de  
rector magnificus Prof. Dr. H. Brinksma  
en volgens het besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen op  
woensdag 2 juli 2014 om 12.45 uur

door

**Annemieke Heleen Starrenburg**

geboren op 23 augustus 1980 te Smalingerland

Promotores: Prof. Dr. J. van der Palen  
Prof. Dr. S.S. Pedersen

Leden: Prof. Dr. K. Schreurs  
Prof. Dr. A.A.M. Wilde  
Prof. Dr. C. Von Birgelen  
Prof. Dr. J.W.M.G. Widdershoven  
Dr. D.A.M.J. Theuns

## **Samenvatting**

Plaatsing van een implanteerbare cardioverter defibrillator (ICD) is de behandeling van eerste keuze voor de primaire en secundaire preventie van plotselinge hartdood. Ondersteund door klinische studies is het aantal ICD-implantaties sterk toegenomen. In Europa zijn er in totaal 222.400 nieuwe ICD-implantaties per jaar. Dit proefschrift richt zich op het aanpassingsproces bij patiënten die voor het eerst een ICD krijgen. Daarbij is gekeken naar de rol van psychologische, demografische en klinische factoren die van invloed kunnen zijn op het leven met een ICD. Het doel van dit proefschrift is het beschrijven van de invloed van psychologische stress en kwetsbaarheid op door de patiënt gerapporteerde gezondheidsuitkomsten en klinische gezondheidsuitkomsten bij ICD-patiënten die deelnamen aan de Twente ICD Cohort Study (TICS).

### ***De rol van psychologische stress, kwetsbaarheid en geslacht voor ICD-implantatie***

**Hoofdstukken 2 en 3** richten zich op het verband tussen psychologische kwetsbaarheidfactoren en de invloed daarvan op gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (GKvL), acceptatie van de ICD en psychologische stress, terwijl de rol van geslacht in **Hoofdstuk 4** wordt onderzocht.

**Hoofdstuk 2** beschrijft het psychologische profiel van de patiënt vóór de implantatie. De resultaten toonden aan dat ongeveer 24% van de patiënten te maken had met een hogere mate van angstsymptomen, terwijl 15% van de patiënten werd gehinderd door een verhoogde mate van depressieve symptomen vóór de ICD-implantatie. Type-D persoonlijkheid bleek een van de kwetsbaarheidfactoren te zijn die onafhankelijk samenhangt met deze symptomen, ongeacht geslacht, leeftijd, etiologie, comorbiditeit en ICD-indicatie. Voorafgaand aan de ICD-implantatie hingen Type D persoonlijkheid, psychiatrische voorgeschiedenis en psychologische stress (d.w.z. angst- en depressiesymptomen) samen met een slechtere GKvL. Deze bevindingen dragen bij aan een beter inzicht in het psychologisch functioneren bij ICD-patiënten voorafgaand aan implantatie. Het psychisch functioneren vóór ICD-implantatie kan invloed hebben op hoe de patiënt zich aanpast aan de ICD, maar ook op het risico voor potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen en sterfte (**Hoofdstuk 8**).

**Hoofdstuk 3** beschrijft de validatie van de Florida Patiënt Acceptance Survey (FPAS), die de acceptatie van de ICD door de patiënt beoogt te meten. De FPAS kwam naar voren als een geldige en intern consistente vragenlijst, gevalideerd in 2 verschillende Nederlandse patiëntcohorten. In overeenstemming met eerder verrichte studies, werd gevonden dat het gebruik van de FPAS klinici in staat stelt om een construct te meten dat conceptueel verschilt van gemoedstoestanden en persoonlijkheid, hoewel er enige overlap is: acceptatie van de ICD hing samen met angst, depressie, en Type-D persoonlijkheid. De resultaten toonden aan dat demografische en klinische factoren (zoals ICD-schokken, ICD-indicatie en symptomatisch hartfalen) niet samen hingen met ICD-acceptatie. Dit suggereert dat het psychologisch profiel van de patiënt meer invloed lijkt te hebben op ICD-acceptatie dan apparaat gerelateerde factoren en onderliggende hartziekte.

**Hoofdstuk 4** richt zich op de rol van geslachtsverschillen in psychologische stress en kwetsbaarheid bij de ICD-patiënten. In een prospectieve studie werd het

verloop van door de patiënt gerapporteerde gezondheidsuitkomsten bestudeerd gedurende 1 jaar follow-up. Zowel generieke als ziektespecifieke vragenlijsten werden gebruikt om schok gerelateerde angst, algemene angst, ICD-acceptatie (**Hoofdstuk 3**), angst- en depressiesymptomen en GKvL te meten. Vrouwen rapporteerden een hoger niveau van algemene angst vóór de ICD-implantatie en bleven bovendien angstiger in vergelijking met mannen gedurende het eerste jaar na implantatie. Vrouwen ervoeren voorts een hoger niveau van schok gerelateerde angst dan mannen, hoewel dit alleen het geval was in de eerste 2 maanden na ICD-implantatie. Zowel mannen als vrouwen verbeterden op alle domeinen van GKvL, hoewel vrouwen naarmate de tijd verstreek meer verbetering toonden op het gebied van lichamelijk functioneren. Geslacht hing onafhankelijk samen met een slechtere ICD-acceptatie: vrouwen ervoeren meer problemen in lichaamsbeleving dan mannen. Het optreden van de terechte of onterechte schokken van de ICD hing niet samen met ICD-acceptatie.

### ***De invloed van psychologische kwetsbaarheidfactoren op (waargenomen) ICD-schokken en mortaliteit***

De laatste 3 hoofdstukken van dit proefschrift richten zich op het verband tussen het optreden van *fantoomschokken* (een door de patiënt gerapporteerde sensatie van een ICD-schok, in de afwezigheid van een daadwerkelijke ICD-schok, zoals gezien door de clinicus bij het uitlezen van het apparaat) en klinische (**Hoofdstuk 5**) of psychologische (**Hoofdstuk 6**) factoren. In **Hoofdstuk 7** wordt het verband onderzocht tussen psychologische stress en kwetsbaarheid enerzijds en ventriculaire arritmieën en mortaliteit anderzijds.

**Hoofdstuk 5** beschrijft onderzoek naar de incidentie en klinische voorspellers van fantoomschokken in ICD-patiënten met ischemische of gedilateerde cardiomyopathie. Er is relatief weinig bekend over dit type complicatie bij patiënten met een ICD. In een groep van 629 ICD-patiënten werden geen significante klinische voorspellers gevonden voor het optreden van fantoomschokken. Bij patiënten met een ICD als gevolg van primaire preventie werd gevonden dat een geschiedenis van boezemfibrilleren en een New York Heart Association (NYHA) functionele klasse < III onafhankelijk samenhang met fantoomschokken. Bij patiënten met een ICD wegens secundaire preventie werden geen significante voorspellers gevonden.

**Hoofdstuk 6** beschouwt de rol van klinische factoren, psychologische stress en psychologische kwetsbaarheid als voorspellers van fantoomschokken in het TICS-cohort. Hoewel sommige studies eerder zijn ingegaan op de psychologische *gevolgen* van fantoomschokken, is dit de eerste studie die de rol van psychologische factoren bij het *ontstaan* van fantoomschokken beschrijft. Tijdens een follow-up periode van 2 jaar, kregen 16 patiënten een fantoomschok (5.4%). We verwachtten te vinden dat patiënten met een psychiatrische geschiedenis (i.e. angst gerelateerde of depressieve stoornis), een Type-D persoonlijkheid, lagere GKvL, of symptomen van angst of depressie net vóór de implantatie een verhoogd risico op fantoomschokken zouden hebben. Deze verwachting werd niet bevestigd, er werd geen significant verband gevonden tussen het optreden van fantoomschokken en de aanwezigheid van psychologische kwetsbaarheid of psychologische stress vóór ICD-implantatie.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de associaties tussen psychologische stress (i.e. angst- en depressiesymptomen) en kwetsbaarheid (Type-D persoonlijkheid en psychiatrische voorgeschiedenis) en ventriculaire arritmieën of mortaliteit. Er werd geen verband gevonden tussen de onderzochte psychologische factoren en het optreden van ventriculaire arritmieën of mortaliteit. Deze resultaten zijn niet in overeenstemming met een aantal studies, waarin juist wel significante associaties werden gevonden tussen depressie, angst, woede en ventriculaire arritmieën. Desondanks zijn er ook enkele studies waarin een dergelijk verband niet werd gevonden. Dezelfde gemengde resultaten zijn beschreven voor het verband tussen psychologische stress en mortaliteit. De relatie tussen psychologische stress en psychologische kwetsbaarheid en het optreden van ventriculaire arritmieën is waarschijnlijk complex en behoeft nader onderzoek om de mogelijke associaties en implicaties volledig te begrijpen.

# Klinische psychologie

Nothing left? How to keep on the right track  
Spatial and non-spatial attention processes in neglect after stroke

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Radboud Universiteit Nijmegen  
op gezag van de rector magnificus prof. dr. Th.L.M. Engelen,  
volgens besluit van het college van decanen  
in het openbaar te verdedigen op woensdag 26 november  
om 12.30 uur precies

door

**Maria Elisabeth van Kessel**

geboren 8 maart 1978 te Rheden

Promotoren: Prof. dr. L. Fasotti  
Prof. dr. W.H. Brouwer

Manuscriptcommissie: Prof. dr. W.P. Medendorp  
Prof. dr. H.C. Dijkerman  
Dr. G.M.S. Nys

## Samenvatting

In dit proefschrift worden verscheidene theoretische en praktische aspecten van visuospatieel neglect (kortweg neglect) belicht. Neglect is een stoornis in de ruimtelijke aandacht, die voorkomt bij een groot deel van de patiënten met een CVA, meestal in de rechter hersenhelft. Deze patiënten 'negeren' de helft van hun eigen lichaam en de ruimte om hen heen aan de tegenovergestelde zijde van het hersenletsel (de contralesionale zijde; bij RH dus de linkerkant van de ruimte). Zij besteden geen aandacht aan wat er aan deze kant gebeurt. Zo 'vergeten' ze bijvoorbeeld deze lichaamshelft te verzorgen, botsen met de rolstoel tegen deurposten aan de linkerkant en zoeken niet aan de linkerkant als ze iets kwijt zijn. Vanwege hun stoornis bereiken patiënten met neglect in de revalidatie vaak minder goede resultaten dan patiënten zonder neglect. Een aantal centrale concepten die samenhangen met neglect wordt kort uitgelegd in de *Inleiding*. Hierbij wordt o.a. aandacht besteed aan de samenhang tussen de ruimtelijke aspecten van aandacht (de asymmetrie tussen prestaties aan de linker- versus de rechterkant van de ruimte) en niet-ruimtelijke aandachtsprocessen zoals algemene alertheid en het vermogen om te schakelen en meerdere dingen tegelijk te kunnen doen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat deze laatste processen invloed hebben op de ruimtelijke asymmetrie die het belangrijkste kenmerk is van neglect.

## Deel I. Ruimtelijke asymmetrie, niet-ruimtelijke aspecten van aandacht en het verband hiertussen

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we prestaties op een aantal pen-en-papertaken (subtests van de Behavioural Inattention Test; BIT) en een gecomputeriseerde visuele detectietaak (de CVRT) in 21 links- (LH) en 24 rechtshemisferische (RH) CVA-patiënten en 20 gezonde controles. Wanneer asymmetrie in CVRT reactietijden (RTs) als maat werd gebruikt, vielen meer patiënten in de neglectcategorie dan bij het gebruik van BIT of (asymmetrie in) omissies op de CVRT. Dit wijst erop dat asymmetriescores berekend o.b.v. RTs een sensitieve maat kunnen zijn voor het detecteren van bias in de ruimtelijke aandacht. In RH patiënten kwam, vergeleken met LH patiënten en gezonde controles, significant meer asymmetrie voor in omissies en RTs en was sprake van langere contralesionale RTs. Dit wijst erop dat in deze groep de meeste patiënten met een bias in de ruimtelijke aandacht voorkwamen. Van de RH patiënten met een afwijkende asymmetrie in RTs op de CVRT hadden degenen die bovendien ook neglect lieten zien op de BIT significant langere rechtszijdige RTs op de CVRT. De mate van asymmetrie in RTs was echter gelijk in RH patiënten met normale en afwijkende BIT scores. Traagheid in ipsilesionale RTs, indicatief voor algemene aandachtsproblemen, lijkt dus bij te dragen aan een versterking van neglectsymptomen en verminderde testprestaties in RH CVA-patiënten met een bias in de ruimtelijke aandacht. Vooral in eenvoudiger taken zouden patiënten met een bias in de ruimtelijke aandacht maar normale ipsilesionale RTs mogelijk kunnen compenseren voor hun exogene oriëntatiestoornis middels relatief intacte endogene zoekprocessen. Reactietijdtaken zouden dan ook kunnen bijdragen aan de detectie van asymmetrie in de ruimtelijke aandacht.

In **Hoofdstuk 3** werd de CVRT gecombineerd met een rijsimulatietaak, om zo een dubbeltaak te creëren (CVRT-D) waarmee het mogelijk zou zijn het effect van

toegenomen eisen aan de algemene aandacht op neglectsymptomen te bestuderen. Prestaties op de CVRT en de CVRT-D werden vergeleken in 21 LH en 22 RH patiënten en 20 gezonde controles. Vergeleken met de enkeltaak maakten in de dubbeltaak tweemaal zoveel RH en LH patiënten meer dan één omissie. RH patiënten hadden in het algemeen langere contralesionale RTs en hogere asymmetriescores dan LH patiënten en controles. Hoewel sprake was van een duidelijke toename in contralesionale traagheid en asymmetrie in RTs van de CVRT naar de CVRT-D, was er echter geen verschil tussen beide patiëntengroepen in de mate van deze toename. Binnen beide patiëntengroepen waren bovendien de correlaties tussen asymmetrie in RTs en ipsilesionale RTs significant in de enkeltaak maar niet in de dubbeltaak. Een toegenomen beroep op de algemene aandacht lijkt in verschillende mate te kunnen resulteren in ruimtelijke en algemene aandachtsproblemen. Deze problemen kunnen gezamenlijk optreden, maar ook afzonderlijk van elkaar. In sommige patiënten met neglect op de BIT werd de asymmetrie in RTs duidelijk versterkt onder invloed van toegenomen taakeisen. Bovendien bracht de dubbeltaak asymmetrie in RTs naar voren in een aantal patiënten zonder neglectsymptomen op de BIT of de CVRT, wat past binnen het idee dat subtiel of grotendeels hersteld neglect (weer) zichtbaar zou kunnen worden wanneer een groter beroep wordt gedaan op de aandacht. Voor klinici kunnen dubbeltaken dan ook relevant zijn om attent te blijven op patiënten bij wie, zonder dat sprake is van duidelijke neglectsymptomen op pen-en-papier taken, visuospatieële aandachtsproblemen toch een rol kunnen spelen in meer complexe situaties.

## **Deel II. Neglectsymptomen en functioneren in het dagelijks leven**

In **Hoofdstuk 4** werd middels random coëfficiënt analyse het lange termijn verband tussen neglect en balansproblemen onderzocht bij 53 postacute LH en RH CVA-patiënten. Observatieschalen voor loopbalans (FAC), stabalans gedurende meerdere taken (BBS) en twee BIT papier-en-pentaken werden binnen twee weken na opname in het revalidatiecentrum afgenomen en herhaald na 6 en 12 weken. Er werd gecontroleerd voor leeftijd, ernst van de parese, sensorische stoornissen en hypertonie. De aanwezigheid van neglect bleek een negatieve invloed te hebben op houdingscontrole. Ernst van de parese gemeten in het been beïnvloedde de relatie tussen de pen-en-papier taken enerzijds en de BBS en FAC anderzijds significant. Nadat hiervoor werd gecontroleerd, bleef neglect significant en onafhankelijk gerelateerd aan stabalans (BBS), terwijl de relatie tussen neglect en loopbalans (FAC) de significantie verloor. Sensorische stoornissen, hypertonie en leeftijd beïnvloedden het verband tussen neglect en balansproblemen niet significant. De mate van neglect nam mettertijd af, maar neglect lijkt een factor die in belangrijke mate bijdraagt aan stoornissen in de stabalans in de eerste maanden na CVA.

**Hoofdstuk 5** was gericht op de relatie tussen prestaties op de rijsimulatietaak enerzijds en maten voor neglect en dagelijks functioneren anderzijds. 21 RH en 22 LH subacute CVA-patiënten werden onderzocht. Aangezien neglect wel in verband wordt gebracht met een verschuiving of rotatie in de subjectieve representatie van de sagittale as van het lichaam naar de ipsilesionale zijde, werd vooral in de RH patiënten een afwijking naar de contralesionale zijde verwacht, in combinatie met meer slingerbewegingen. Bovendien werden correlaties verwacht tussen dit gedrag en andere tekenen van neglect zoals trage contralesionale RTs en afwijkende

prestaties op pen-en-papier taken. Aangezien verschuivingen in de representatie van de sagittale lichaams-as ook in verband gebracht zijn met verschuivingen in de longitudinale lichaams-as (subjectieve verticaal), werd ten slotte een relatie verwacht tussen afwijkingen in het sturen enerzijds en prestaties op observatieschalen voor dagelijks functioneren en mobiliteit anderzijds. Inderdaad werden in de RH patiënten significante correlaties gevonden tussen stuurpositie en asymmetrie in zowel dubbeltaak-RTs als stabilans. In de LH groep daarentegen waren slingerbewegingen tijdens het sturen geassocieerd met algemene traagheid zoals gemeten middels ipsilesionale RTs en met minder goed dagelijks functioneren in de zelfzorg. De bevindingen in de LH groep lijken het gevolg van meer algemene problemen, terwijl de observaties in de RH patiënten suggereren dat een specifieke rol is weggelegd voor ruimtelijke representaties.

### **Deel III. Revalidatie van neglect**

Vier benaderingen voor de behandeling van linkszijdig neglect die in de laatste tien jaar een opkomst hebben gekend, passeerden de revue in **Hoofdstuk 6**. Non-invasieve hersenstimulatie door middel van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) of transcraniële gelijkstroomstimulatie (tDCS), behandeling door middel van dopaminerge en noradrenerge medicatie, prisma-adaptatie en virtual reality technologieën worden besproken. Geconcludeerd moet worden dat er nog onvoldoende eenduidig bewijs is om de effectiviteit en de werkzaamheid in de praktijk van deze nieuwe benaderingen te ondersteunen. De nieuwe behandelmethoden lijken veelbelovend, maar verder onderzoek lijkt nodig, bijvoorbeeld gericht op het evalueren van therapieresultaten op de lange termijn en in termen van functioneren. Daarnaast lijkt het zinvol combinaties van meerdere behandelmethoden te onderzoeken.

**Hoofdstuk 7** was gericht op de evaluatie van de effecten van het toevoegen van een dubbeltaak aan een bestaande visuele scanningtraining (Training di Scanning Visuospaziale - TSVS), waarin worden getraind om bewust aandacht te besteden aan de contralesionale zijde. Een controlegroep van 15 RH neglectpatiënten die standaard training kregen, werd vergeleken met een experimentele groep van 14 RH neglectpatiënten die dezelfde training kregen, maar met daarin geïntegreerd het oefenen middels een rijsimulatortak. Diverse neglect tests en rijsimulatortaken werden afgenomen voor en na de training. Hoewel beide groepen na de training significant verbeterd waren op de meeste taken, werden geen toegevoegde positieve effecten van dubbeltaaktraining waargenomen in de experimentele groep.

Tot slot wordt in de **Algemene discussie** aandacht besteed aan de theoretische en praktische implicaties van de bovengenoemde studies. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek worden gedaan. Geconcludeerd wordt dat het in de klinische praktijk zinvol lijkt om reactietijd taken toe te voegen aan de diagnostiek, met name om subtiele neglectsymptomen te kunnen detecteren. Hetzelfde geldt voor rijsimulatietaken: deze zouden op een veilige manier zicht kunnen geven op mogelijke problemen bij het uitvoeren van complexe dynamische taken. Bij de behandeling van neglect zouden in de acute fase interventies als medicatie, rTMS of prisma-adaptatie kunnen worden overwogen. Patiënten die in de postacute fase nog steeds neglectsymptomen hebben, zouden kunnen profiteren van visuele



scanningstraining. Om het gebruik van virtual reality te ondersteunen is meer onderzoek nodig naar de doelgroep voor wie dit bruikbaar zou zijn en naar goede manieren om patiënten het uitvoeren van dubbeltaken stapsgewijs aan te leren. Vooralsnog lijken taken zoals de CVRT en CVRT-D dus vooral bruikbaar bij de diagnostiek van asymmetrie in de ruimtelijke aandacht.



# Longgeneeskunde

## Unravelling Self-Management for Patients with COPD Long-Term Effects of the COPE-II Study

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de  
Universiteit Twente, op gezag van de rector magnificus,  
prof. dr. H. Brinksma, volgens het besluit van het College  
voor Promoties in het openbaar te verdedigen op

donderdag 16 oktober 2014 om 14:45 uur

door

**Marlies Zwerink**

geboren op 13 april 1984  
te Enschede

Promotoren: Prof. dr. J.A.M. van der Palen  
Prof. dr. H.A.M. Kerstjens  
Copromotoren: Dr. T. Effing  
Dr. P.D.L.P.M. van der Valk  
Leden: Prof. dr. M.M.R. Vollenbroek  
Prof. dr. E.T. Bohlmeijer  
Prof. dr. T. van der Molen  
Prof. dr. J.A.M. Raaijmakers  
Dr. M.A. Spruit

## Samenvatting

COPD is een chronische en progressieve longaandoening gekenmerkt door een uitstroombelemmering van de luchtwegen en een verhoogde ontstekingsreactie in de luchtwegen en longen op schadelijke deeltjes en gassen. Naast symptomen van kortademigheid, slijmproductie en chronisch hoesten, hebben patiënten met COPD ook vaak een verlaagde inspanningscapaciteit en zijn ze lichamelijk minder actief dan gezonde mensen. Exacerbaties van COPD (longaanvallen) treden acuut op, gaan gepaard met een verergering van de klachten en bepalen sterk het beloop van de ziekte. Ook met een optimale behandeling met medicijnen ervaren patiënten vaak nog symptomen en hebben ze geregeld moeite om in het dagelijkse leven met hun aandoening om te gaan. Zelfmanagement kan een belangrijke rol spelen in de behandeling van COPD. De wetenschappelijke onderbouwing voor de effectiviteit van zelfmanagement op de lange termijn is nog beperkt. Verder is het ook onbekend welke onderdelen van zelfmanagement het meest effectief zijn. Om de huidige wetenschappelijke stand van zaken rond de effectiviteit van zelfmanagement voor patiënten met COPD in kaart brengen, is de Cochrane overzichtsstudie over dit onderwerp geactualiseerd. Daarnaast zijn ook de langetermijneffecten (na twee jaar) van twee vaak toegepaste onderdelen van zelfmanagement, namelijk zelfbehandeling van exacerbaties en een bewegingsprogramma, binnen een zelfmanagement programma geëvalueerd.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van de actualisatie van de Cochrane overzichtsstudie naar de effecten van zelfmanagement bij patiënten met COPD besproken. In deze actualisatie werden zelfmanagement-interventies die zich enkel richtten op educatie uitgesloten omdat educatie alleen niet voldoende is om een gedragsverandering te bereiken. Vanwege dezelfde reden zijn ook de studies uitgesloten waarin de interventie uit maximaal één contactmoment bestond. Om meer inzicht te krijgen in de effectiviteit van de verschillende componenten van zelfmanagement-interventies zijn in deze versie voor het eerst studies geïncludeerd die verschillende componenten van zelfmanagement onderling vergelijken, dus waarin geen "standaard zorg" controlegroep is opgenomen. In totaal voldeden 29 studies aan alle criteria, hiervan hebben 23 studies een controlegroep die standaard zorg ontving en vergelijken zes studies verschillende componenten van zelfmanagement onderling. In de studies werden de deelnemers 2 tot 24 maanden gevolgd. Waar mogelijk werden de resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde studies gecombineerd in meta-analyses. Deze analyses wijzen uit dat zelfmanagement leidt tot een betere kwaliteit van leven in patiënten die hebben deelgenomen aan een zelfmanagementprogramma vergeleken met patiënten die standaard zorg hebben ontvangen. In de zelfmanagementgroep was ook een afname te zien van het aantal patiënten met minimaal één ziekenhuisopname, zowel door longgerelateerde oorzaken als door andere oorzaken. Verder rapporteerden patiënten uit de zelfmanagementgroep minder kortademigheid, maar werden er geen verschillen gevonden tussen zelfmanagement en standaard zorg in longfunctie, inspanningscapaciteit of sterfte. De mogelijkheden voor subgroepanalyses waren beperkt en leverden geen statistisch significante verschillen op. De studies die verschillende componenten van zelfmanagement onderling vergeleken waren te divers om te combineren in meta-analyses. Hoewel er dus geconcludeerd kan worden dat zelfmanagement een gunstig effect heeft op

kwaliteit van leven, de kans op een ziekenhuisopname, en de mate van kortademigheid, kunnen er ook na deze actualisatie geen uitspraken worden gedaan over de bijdrage van de afzonderlijke componenten aan de effectiviteit van zelfmanagement.

In **hoofdstuk 3 tot en met 5** worden de langetermijneffecten (na twee jaar) van de COPE-II studie beschreven. De COPE-II studie is een gerandomiseerde gecontroleerde studie waarin de (kosten-)effectiviteit van twee onafhankelijke componenten van zelfmanagement zijn vergeleken in een 2x2 factorieel studieontwerp. Zelfbehandeling van exacerbaties en een bewegingsprogramma uitgevoerd in de eerstelijns fysiotherapie (COPE-actief programma) waren een toegevoegd onderdeel van een zelfmanagementprogramma en werden elk afzonderlijk vergeleken met alleen het zelfmanagementprogramma. Zelfbehandeling van exacerbaties werd uitgevoerd met behulp van een actieplan dat gekoppeld was aan een klachtendagboekje. Het actieplan gaf aan bij welke klachten de patiënt een kuur prednisolon en/of antibiotica moest starten. Het COPE-actief programma was een trainingsprogramma uitgevoerd in de eerstelijns fysiotherapie met een duur van 11 maanden. Het programma had als doel de inspanningscapaciteit te verbeteren, maar daarnaast ook een gedragsverandering met betrekking tot beweging te bereiken. In totaal werden 159 patiënten met COPD en minstens drie exacerbaties of minstens één ziekenhuisopname in de twee jaar voor deelname aan de studie, geïnccludeerd.

In **hoofdstuk 3** werd de (kosten)effectiviteit van een zelfmanagementprogramma met en zonder zelfbehandeling van exacerbaties beschreven. De gegevens van 142 patiënten werden geanalyseerd. Het aantal exacerbatiedagen en de gemiddelde symptoomscore van een exacerbatie waren na twee jaar lager in de groep met een actieplan voor zelfbehandeling. Er werden geen verschillen gevonden tussen de groepen in kwaliteit van leven. Het aantal bezoeken aan de longarts en spoedeisende hulp was lager in de groep die zichzelf behandelde. Het totale aantal longgerelateerde ziekenhuis opnames was ook lager in de zelfbehandelgroep dan in de controlegroep, maar dit verschil was niet statistisch significant. De lage kosten van het actieplan en het zelfmanagementprogramma, gecombineerd met de vermindering in gezondheidszorggebruik heeft geleid tot een duidelijke kostenbesparing door zelfbehandeling van exacerbaties.

In **hoofdstuk 4** werd de effectiviteit van een zelfmanagementprogramma met en zonder het COPE-actief programma onderzocht. De gegevens van 153 patiënten werden geanalyseerd. Hoewel er eerder na één jaar (direct na het einde van de interventie) een significante verbetering in inspanningscapaciteit werd gevonden in de COPE-actief groep vergeleken met de controlegroep, was dit positieve effect na twee jaar niet meer zichtbaar. Dit in tegenstelling tot de dagelijkse fysieke activiteit, waar het positieve effect van het COPE-actief programma ook na 24 maanden follow-up nog duidelijk waarneembaar was. De patiënten die hadden deelgenomen aan het COPE-actief programma gaven ook aan minder benauwd te zijn in vergelijking met de patiënten in de controlegroep. Verder waren er wat betreft kwaliteit van leven en angst en depressie geen verschillen tussen de twee studiegroepen. Uit deze studie kan dus geconcludeerd worden dat het COPE-actief

programma heeft geleid tot een langdurige gedragsverandering in zijn deelnemers met betrekking tot fysieke activiteit. Dit ging echter niet samen met een behouden verbetering in inspanningscapaciteit.

In **hoofdstuk 5** werd onderzocht of het COPE-actief programma kosteneffectief is. Vanwege het verdwijnen van het positieve effect van het COPE-actief programma op inspanningscapaciteit na twee jaar follow-up, wegen de extra kosten die het programma met zich meebrengt niet op tegen de effecten. Voor dagelijkse fysieke activiteit ligt dit anders en zijn de kosten per patiënt met een klinisch relevante verbetering in dagelijkse fysieke activiteit acceptabel. Hetzelfde geldt voor de kosten per extra "quality adjusted life year", hoewel geen significant verschil werd gevonden in "quality adjusted life years" tussen de groepen.

In **hoofdstuk 6** wordt de relatie tussen inspanningscapaciteit en dagelijkse fysieke activiteit beschreven. Dit was een secundaire analyse op de gegevens verzameld in het eerste jaar van de COPE-II studie. Correlatie coëfficiënten tussen (verandering in) inspanningscapaciteit en (verandering in) dagelijkse fysieke activiteit werden berekend. Hoewel er statistisch significante correlaties werden gevonden tussen inspanningscapaciteit en dagelijkse fysieke activiteit, varieerde de sterkte van deze correlaties van zwak tot matig. Hieruit kan geconcludeerd worden dat de relatie tussen inspanningscapaciteit en fysieke activiteit hooguit matig is en dat bewegingsprogramma's zich niet alleen moeten richten op een verbetering van de inspanningscapaciteit, maar specifiek ook op een gedragsverandering met betrekking tot fysieke activiteit.

In **hoofdstuk 7** werden de bevindingen van de studies in dit proefschrift bediscussieerd en werden de onderstaande aanbevelingen gedaan voor de patiëntenzorg rondom COPD. Het wordt aanbevolen dat zelfbehandeling van exacerbaties met behulp van een actieplan wordt aangeboden aan patiënten met COPD die frequent exacerbaties doormaken en verder geen significante additionele gezondheidsproblemen hebben. Het actieplan wordt hierbij bij voorkeur aangeboden als onderdeel van een zelfmanagementprogramma onder begeleiding van een casemanager, zodat patiënten leren het plan op een correcte manier te gebruiken. Het wordt aanbevolen dat patiënten met COPD deelnemen aan een bewegingsprogramma (vergelijkbaar met het COPE-actief programma) in de eerstelijns fysiotherapie om de inspanningscapaciteit op de korte termijn te verbeteren, en een langdurige verandering in fysieke activiteit te behalen. Hierbij moeten de patiënten op de lange termijn gestimuleerd worden om deel te blijven nemen aan begeleide trainingsactiviteiten van voldoende intensiteit en frequentie om behaalde verbeteringen in inspanningscapaciteit te behouden. Ten slotte wordt aanbevolen dat gestandaardiseerde bewegingsprogramma's voor patiënten met COPD niet enkel focussen op een verbetering van inspanningscapaciteit (impliciet ervan uitgaand dat dit automatisch leidt tot een verbetering in fysieke activiteit), maar ook technieken voor gedragsverandering toevoegen om de dagelijkse fysieke activiteit te verhogen.

Female renal health:  
translational studies on renal hemodynamics  
and the renin-angiotensin aldosterone system

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de  
Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
rector magnificus prof. dr. E. Sterken  
en volgens besluit van het College voor Promoties.  
De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
maandag 9 februari 2015 om 14.30 uur

door

**Tsjitske Jacoba Toering**

geboren op 9 mei 1985  
te Leeuwarden

|                        |  |
|------------------------|--|
| Promotor:              | Prof. dr. G.J. Navis   |
| Copromotores:          | Dr. A.T. Lely<br>Dr. M.M. Faas   |
| Beoordelingscommissie: | Prof. dr. A.H.E.M. Maas<br>Prof. dr. A. Franx<br>Prof. dr. H. van Goor |

## **Samenvatting**

Men are from Mars, Women are from Venus. Het debat over psychosociale verschillen en overeenkomsten tussen mannen en vrouwen is van alle tijden. Tegenwoordig ontplooit deze discussie zich ook in de biomedische wereld. Waar stromingen in het feminisme het liefst de man en de vrouw als twee gelijken zien, begint de biomedische wetenschap steeds meer het belang te zien van de verschillen tussen de man en de vrouw. De huidige medische kennis is veelal gebaseerd op medisch onderzoek uit het verleden, dat voornamelijk en vaak exclusief bij mannen en mannelijke proefdieren werd uitgevoerd. Er komen echter steeds meer verschillen tussen mannen en vrouwen aan het licht in basale fysiologie, het voorkomen en progressie van ziekte en de respons op behandeling. Het ontrafelen van de (patho-)fysiologische mechanismen daarvan kan potentieel grote gevolgen hebben voor het dagelijks medisch handelen. Dit kan verhelderen waarom bepaalde ziekten vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomen (of andersom), en kan zich vertalen in geslachtsspecifieke behandelingen, waardoor een betere ziekte- en behandeluitkomst voor zowel mannen als vrouwen verwacht kan worden.

De verschillen tussen mannen en vrouwen zijn duidelijk aanwezig in het risico op hart-, vaat- en nierziekten. Vrouwen zijn voor de menopauze beschermd tegen het ontwikkelen van hart-, vaat- en nierziekten. Ook ligt de impact van bepaalde risicofactoren voor hart-, vaat- en nierziekten bij mannen anders dan voor vrouwen. Ten slotte bestaan er ook risicofactoren die alleen voor vrouwen gelden, namelijk degenen die gerelateerd zijn aan de zwangerschap en de complicaties daarbij, zoals preeclampsie (zwangerschapsvergiftiging). Preeclampsie is een zwangerschapsspecifieke ziekte die wordt gekenmerkt door hoge bloeddruk en proteïnurie in de tweede helft van de zwangerschap. Na een preeclampsie hebben vrouwen later in hun leven een verhoogd risico op hart-, vaat-, en nierziekten. Waarom de risico's op hart-, vaat- en nierziekte verschillend zijn voor mannen en vrouwen, en waarom preeclampsie gepaard gaat met een verhoogd risico, is niet geheel duidelijk. Het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), de renale hemodynamiek (lokale bloeddorstomingsprofiel van de nier) en de volumeregulatie spelen een rol bij deze aandoeningen. De studies in dit proefschrift onderzoeken daarom de rol van het RAAS (**hoofdstuk 2-4**) en de verandering in renale hemodynamische functie en volume status (**hoofdstuk 5-7**) als mogelijk betrokken mechanismen.

## **DEEL I: DE ROL VAN HET RENINE-ANGIOTENSIN ALDOSTERON SYSTEEM**

### **Verschillen tussen mannen en vrouwen in de respons op angiotensine II**

Het RAAS is een hormoonsysteem dat een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de bloeddruk, de renale hemodynamiek en de volume status. Er zijn geslachtsverschillen in de componenten en regulatie van het RAAS, die mogelijk van functioneel belang zijn. Er zijn aanwijzingen dat mannen en vrouwen verschillend reageren op therapie die gebaseerd is op het remmen van het RAAS. Bovendien zijn in dierstudies vrouwen minder gevoelig voor exogene stimulatie van het RAAS. Een belangrijk onderdeel van het RAAS is het hormoon angiotensine II (ang II). Ang II induceert vasoconstrictie in het centrale en perifere vaatbed en in de



nieren, en leidt tot een hogere bloeddruk. In **hoofdstuk 2** worden de geslachtsverschillen in de respons op ang II infusie in mensen en ratten bestudeerd. Bij de mens hadden mannen inderdaad een hogere bloeddruk respons op kortdurende infusie van ang II, met ook een sterkere vasoconstrictie in de nieren. Om na te gaan of sterkere ang II gevoeligheid op de langere termijn voor meer nierschade zorgt, onderzochten wij in ratten het effect van een 3 weken durende ang II infusie. Dit gaf bij mannetjes een snellere stijging in bloeddruk dan bij vrouwtjes, met bovendien meer proteïnurie en intrarenale inflammatie. Deze verschillen gingen echter niet gepaard met geslachtsverschillen in de mate van nierschade. Onze resultaten zijn consistent met de eerdere resultaten dat mannen een hogere ang II gevoeligheid hebben dan vrouwen. Dit zou een rol kunnen spelen bij het verhoogde risico op hart-, vaat- en nierziekten in mannen. Om aan te kunnen tonen dat de verschillen in ang II geïnduceerde proteïnurie en inflammatie ook daadwerkelijk resulteren in verschillen in nierschade op de langere termijn, lijkt het nodig om ang II infusie studies te verrichten over een langere periode of een hogere dosering ang II te geven.

Geslachtsverschillen in gevoeligheid voor ang II kunnen worden veroorzaakt door een verschil in expressie en functie van de ang II receptoren. Ang II oefent zijn effect voornamelijk uit door te binden aan de ang II type 1 (AT1) receptor, wat zorgt voor o.a. vasoconstrictie. In het RAAS is er echter ook een as, die remmend werkt op de AT1-as en o.a. voor vasorelaxatie zorgt. Hierbij is de AT2 receptor betrokken. Wij vonden bij vrouwtjes ratten een hogere expressie van AT2 receptoren in de nieren. Dit ondersteunt de aanname dat de AT2 receptor een rol speelt in de verminderde gevoeligheid voor ang II bij vrouwen. De resultaten van onze ex-vivo aorta experimenten bevestigen dit; we vonden een sterkere relaxatie na ang II stimulatie via de AT2 receptor in vrouwelijk ratten. Deze geslachtsverschillen in de regulatie van het RAAS, inclusief de aanwezigheid en functie van de AT2 receptor, zijn mogelijk betrokken in de geslachtsverschillen in het risico op nierziekten, en/of de respons op behandeling.

### **Van preeclampsie naar nierziekten: de rol van het renine-angiotensine aldosteron systeem en angiogenetische factoren**

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de rol het RAAS en angiogenetische factoren in de pathogenese van preeclampsie en hun mogelijke rol in de verhoogde gevoeligheid van vrouwen met preeclampsie voor nierziekten. Tijdens de normale zwangerschap is de gevoeligheid voor ang II sterk verminderd, wat o.a. zorgt voor een daling in bloeddruk, een toename van bloedvolume en een toename van bloedtoevoer naar de placenta. Tijdens preeclampsie is deze beschermende verminderde ang II gevoeligheid niet (geheel) aanwezig. De exacte verklaring voor dit fenomeen is niet duidelijk, gesuggereerd wordt dat een daling in ang 1-7 spiegels of een verhoogde expressie van AT1 receptor in de vaten en placenta een rol spelen.

Naast de verstoringen in het RAAS, wordt ook een disbalans tussen proangiogenetische en anti-angiogenetische factoren verondersteld in de pathogenese van preeclampsie. Angiogenese is een biologisch proces waarbij nieuwe bloedvaten gevormd worden. Het is aangetoond dat anti-angiogenetische factoren die bij preeclampsie betrokken zijn, zoals s-Flt1 en sEng, een aantal weken voor het begin van de klinische symptomen van preeclampsie verhoogd zijn in de circulatie van de moeder. Verhoogde spiegels van sEng (een TGF- $\beta$  co-receptor) en

sFlt1 (een oplosbare vorm van vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1) kunnen leiden tot endotheel dysfunctie bij de moeder met als gevolg hoge bloeddruk en proteïnurie. Ook het feit dat door het verhogen van de circulerende sFlt1 levels in zwangere muizen en ratten een syndroom ontstaat dat lijkt op preeclampsie, bevestigt dat sFlt1 een rol speelt in de pathogenese van preeclampsie. Het exacte mechanisme waardoor (anti-)angiogenetische factoren betrokken zijn bij de ontwikkeling van het typische renale fenotype tijdens preeclampsie is niet duidelijk.

Dierstudies suggereren dat de verstoringen in het RAAS effect hebben op de sFlt1 productie, hetgeen suggereert dat er een interactie bestaat tussen dysregulatie van RAAS en van angiogene pathways bij de pathogenese van preeclampsie. Het is interessant te noemen dat patiënten met chronische nierziekten, zonder preeclampsie in het verleden te hebben doorgemaakt, ook verhoogde concentraties sFlt1 in het bloed hebben, wat positief correleert met proteïnurie. Blijkbaar komt de combinatie van verstoringen in het RAAS en de disbalans tussen pro- en anti-angiogenetische factoren ook bij chronische nierziekten voor; dit zou wellicht een rol kunnen spelen bij het verband tussen preeclampsie en het krijgen van chronische nierziekten. Om dit te onderbouwen, is het belangrijk om na te gaan of er na preeclampsie nog steeds een veranderde RAAS-activiteit of -gevoeligheid bestaat.

#### **Het renine-angiotensine aldosteron systeem na preeclampsie**

In **hoofdstuk 4** onderzochten we bij mensen en ratten of de verstoring in ang II gevoeligheid, die tijdens preeclampsie aanwezig is, ook na preeclampsie nog aanwezig is. Eerdere studies in vrouwen die hypertensie tijdens de zwangerschap of preeclampsie hebben gehad, vonden een verhoogde ang II gevoeligheid enkele jaren na de zwangerschap. Een kanttekening is dat de meeste vrouwen in deze studies comorbiditeit hadden (hypertensie, obesitas). De vraag rijst daarom of de associatie tussen de verhoogde ang II gevoeligheid na preeclampsie en een verhoogd renaal en cardiovasculair risico verklaard kan worden door preeclampsie zelf of door de onderliggende risicofactoren en comorbiditeit (zoals overgewicht, hypertensie, insuline resistentie en endotheel dysfunctie), mogelijk reeds aanwezig voor de zwangerschap. Tot nu toe wordt verondersteld dat pre-existente vasculaire/metabole risicofactoren zowel preeclampsie als hart-, vaat- en nierziekten veroorzaken. Daarom zou men kunnen stellen, zoals Sattar et al. hebben beschreven, dat zwangerschap een stresstest is waarbij subklinische hart-, vaat- en nierziekte aan het licht komen.

Om na te gaan of preeclampsie op zichzelf een causale factor is in de verhoogde ang II gevoeligheid in vrouwen die preeclampsie hebben gehad hebben wij in **hoofdstuk 4**, onder strikt gestandaardiseerde omstandigheden, ang II gevoeligheid onderzocht in gezonde vrouwen die preeclampsie hebben gehad en deze groep vergeleken met gezonde vrouwen die een normale zwangerschap hebben gehad. Bij een gelijke uitgangsbloeddruk, vonden we een trend naar een sterkere bloeddrukstijging tijdens ang II toediening in vrouwen die preeclampsie hebben gehad. Hoewel de verschillen subtiel zijn, suggereren onze bevindingen dat gezonde vrouwen, zonder comorbiditeit, die in het verleden preeclampsie hebben gehad nog steeds milde verstoringen in het RAAS hebben. Dit steunt de veronderstelling dat preeclampsie zelf een blijvende verhoogde ang II gevoeligheid kan veroorzaken.

Vervolgens hebben we de oorzaak-gevolg relatie tussen preeclampsie en veranderde ang II gevoeligheid na de zwangerschap onderzocht in een zuiver model, namelijk in ratten na experimentele preeclampsie. In vergelijking met ratten na een gezonde zwangerschap of geen zwangerschap, was na experimentele preeclampsie de respons van bloeddruk en proteïnurie op ang II verhoogd. In de rat induceert experimentele preeclampsie zelf dus een verhoogde gevoeligheid voor ang II, die persisteert na de zwangerschap. In lijn met onze humane data suggereren deze resultaten dat, naast de risicofactoren die voor de zwangerschap aanwezig zijn, ook preeclampsie zelf een oorzakelijke rol speelt in het verhoogde risico op hart-, vaat- en nierziekten op de langere termijn.

Zoals al genoemd is het mechanisme achter de verhoogde ang II gevoeligheid tijdens en na preeclampsie niet geheel duidelijk. AT1-AA en sFlt-1 zijn mogelijk betrokken. Hladunewich et al. suggereren dat een veranderde balans tussen de AT1 receptor en AT2 receptor een rol speelt. Wij vinden eveneens een verandering in de regulatie van deze twee receptoren tijdens en na preeclampsie (**hoofdstuk 4**). In vaatcontractie experimenten in de thoracale aorta van ratten die preeclampsie hebben doorgemaakt, zien we een verminderde ex-vivo reactie van de AT2 receptor op ang II. Dit kan een verklaring zijn voor de verhoogde bloeddruk respons op ang II infusie die we zien bij deze ratten. We zagen geen verhoogde ex-vivo ang II respons via de AT1 receptor in de thoracale aorta, terwijl dit wel tijdens experimentele preeclampsie werd gezien. Het lijkt dus alsof de verhoogde ang II gevoeligheid tijdens preeclampsie door de AT1 receptor wordt geïnduceerd, terwijl na preeclampsie een verminderde werking van de AT2 receptor betrokken is. Zoals eerder beschreven, denkt men dat de AT2 receptor een rol speelt in de verminderde ang II gevoeligheid in vrouwen ten opzichte van mannen. Na preeclampsie lijkt het alsof de beschermende werking van deze depressor arm van het RAAS verminderd is. De consequenties van deze disbalans voor het krijgen van hart-, vaat- en nierziekten moet nog verder onderzocht worden.

## **DEEL II: DE ROL VAN RENALE HEMODYNAMIEK EN VOLUME STATUS**

### **Renale hemodynamiek en de pathogenese van nierschade**

Een van de hoofdfuncties van het RAAS is regulatie van doorbloeding van de nier, met name door het reguleren van de tonus in de efferente arteriole van de glomerulus. Glomeruli bestaan uit een kluwen capillairen (haarvaten), omgeven door een kapsel. In de glomeruli vindt de productie van voorurine plaats. De circulatie in de nier, en met name de glomerulus, kenmerkt zich door een unieke fysiologie. Zowel voor als na de glomerulaire capillairen bevindt zich een weerstandsvat, waardoor een zeer precieze regulatie van de druk in de glomerulus mogelijk is. Dit zorgt voor een constante filtratie van vocht in de glomerulus en tevens voor bescherming van het glomerulaire vaatbed tegen de schadelijke effecten van een verhoogde arteriële bloeddruk. Verstoring in de renale hemodynamiek kan dus op de korte termijn de perfusie in de nier en de glomerulaire filtratie beïnvloeden, maar kan tevens leiden tot structurele nierschade op de langere termijn door verlies van bescherming van de glomerulaire capillairen, en daarnaast de volume status en daarmee bloeddruk en de belasting van het hart beïnvloeden. Omdat een verhoogde bloeddruk de hoofdoorzaak is van nierschade, maar nierschade zelf ook tot verhoogde bloeddruk leidt, kan een vicieuze cirkel ontstaan met uiteindelijk

verdere achteruitgang van de nierfunctie. Deze inzichten zijn afkomstig van dierexperimenteel onderzoek uit de jaren 80, waarbij overtuigend bewijs werd gevonden over de pathogenetische rol van verhoogde glomerulaire druk in progressieve nierschade. In deze studies was ang II een belangrijke oorzaak van een te hoge efferente vaattonus en was RAAS-blokkade effectief om de vicieuze cirkel te doorbreken door een verlaging van de systemische en glomerulaire druk, waardoor de nier beschermd wordt tegen nierschade op de lange termijn. In **hoofdstuk 5** geven we een overzicht van de huidige inzichten in de invloed van renale hemodynamische veranderingen op het lange termijn risico op nierziekte, en gaan we in op de veranderingen in renale hemodynamiek bij overgewicht. Overgewicht is een bekende risicofactor voor het krijgen van hart- en vaat- en nierziekten. Overgewicht gaat vaak gepaard met hypertensie, en is vaak aanwezig bij vrouwen die preeclampsie doorgemaakt hebben. Gewichtstoename en een centrale verdeling van lichaamsvet (appelvorm) is geassocieerd met een verandering in renale hemodynamiek, namelijk een verhoogde glomerulaire filtratie (GFR) ten opzichte van de effectieve renale plasma flow (ERPF; nierdoorbloeding), wat resulteert in een verhoogde filtratie fractie (FF). Dit renale hemodynamische profiel vertoont kenmerken van glomerulaire hyperfiltratie en glomerulaire hypertensie, zoals in bovenstaande paragraaf beschreven. De veranderingen in renale hemodynamiek kunnen meespelen in het verhoogde risico op nierschade bij overgewicht. Bij proefdieren is dit verband al lange tijd geleden aangetoond, maar bij de mens was een relatie tussen renale hemodynamiek en latere nierschade nog niet bewezen. Dat is overigens niet verwonderlijk: chronische nierschade ontwikkelt zich bij mensen over het algemeen in een proces van meerdere tientallen jaren en tot zeer recent waren dergelijke langdurige follow-up gegevens voor mensen niet beschikbaar. Recent is echter ook bij de mens, in niertransplantatie patiënten, bewezen dat een hogere FF, als afspiegeling van hyperfiltratie, gepaard gaat met een hogere risico op nierschade op de lange termijn. In mensen met overgewicht bestaat ook een verband tussen zouthuishouding en renale hemodynamiek. In jonge proefpersonen met een normale bloeddruk en overgewicht leidt een dieet met veel zout tot een stijging in FF, terwijl dit bij proefpersonen met een normaal gewicht niet het geval is. Dit gaat gepaard met een grotere toename van extracellulair lichaamsvocht (ECV) tijdens een hoog zout dieet in de proefpersonen met overgewicht. Bij overgewicht bestaat dus tijdens een ruime zoutinname zowel een lichte vorm van hyperfiltratie als een hoger ECV. De lange termijn consequenties van dit ongunstige hemodynamische profiel zijn niet bekend, maar theoretisch zou dit profiel bij kunnen dragen aan de ontwikkeling van zoutgevoelige hypertensie en hart- en nierschade op de langere termijn.

### **Geslachtsverschillen in renale hemodynamiek en volume status: de rol van het RAAS**

Veel studies beschrijven verschillen in nierfunctie, bloeddruk en RAAS-activiteit tussen mannen en vrouwen. Echter, deze studies zijn moeilijk te interpreteren, omdat geen rekening gehouden wordt met het standaardiseren van zout intake of van fase van menstruele cyclus. Beiden zijn sterk van invloed op zowel nierfunctie, de bloeddruk als op het RAAS. Daarom hebben wij mannen en vrouwen vergeleken gedurende een gestandaardiseerde zout inname en met standaardisering van de fase van de menstruatiecycclus (**hoofdstuk 6**). Gedurende twee verschillende

zoutinname (hoog versus laag, beiden binnen de grenzen van wat in Nederland gebruikelijk is) werd de bloeddruk, nierfunctie en RAAS-activiteit in gezonde mannen en vrouwen onderzocht.

Wij vonden consistente verschillen tussen mannen en vrouwen in circulerende componenten van het RAAS. Voor een gegeven zout inname blijkt de plasma concentratie van het actieve renine (APRC) lager en de concentratie aldosteron hoger in mannen. De veranderingen die worden geïnduceerd door de verandering in zout intake (laag versus hoog) lopen parallel tussen mannen en vrouwen. De ratio tussen APRC en aldosteron is dus hoger in mannen dan in vrouwen, ongeacht de zoutinname. Deze verschillen kunnen veroorzaakt worden door verschillen in kalium intake, maar ook door het remmende effect van oestrogenen op de aldosteron productie in de bijnier bij vrouwen. Vergelijkbare data zijn verkregen in een populatie met hypertensie, en in een niet gestandaardiseerde/geselecteerde groep proefpersonen uit de algemene populatie, hetgeen onze bevindingen ondersteunt. Tot dusverre waren geen data bekend over de (patho-)fysiologische consequenties van de hogere aldosteronspiegel bij mannen. Wij vonden echter een hoger extracellulair volume (ECV) in mannen, gedurende beide zout condities, hetgeen suggereert dat de hogere aldosteronspiegel aanleiding geeft tot retentie van water en zout. Dit is bovendien geassocieerd met een hogere bloeddruk in mannen. Het hogere ECV kan ook het lage APRC in mannen verklaren, omdat volume expansie de renine afgifte onderdrukt. Bij mannen wordt de interactie tussen RAAS-activiteit en volume status dus gekenmerkt door een mild, subklinisch hyperaldosteronisme. Het is verleidelijk te speculeren dat dit verschil in RAAS-profiel betrokken is bij de geslachtsverschillen in het lange termijn risico op hart-, vaat-, en nierziekten. Een kanttekening is wel, dat de generaliseerbaarheid van onze data nog moet worden bewezen, en dat de vrouwen in onze studie maar in één fase van de menstruatiecyclus zijn bestudeerd.

Gedurende beide zoutinname was de GFR na correctie voor lichaamsoppervlak niet verschillend tussen mannen en vrouwen. Echter, de ERPF was in vrouwen substantieel lager dan in mannen. Dit zou te maken kunnen hebben met het lagere ECV in vrouwen, omdat verschillen in volume status vaak leiden tot een parallelle verandering in de renale plasma flow, met daarbij een constante GFR. Daardoor wordt de FF hoger in vrouwen. Dit is lastig te rijmen met het risico op hart- en nierziekten, dat juist bij mannen verhoogd is. Immers, een hogere filtratie fractie is geassocieerd met meer nierschade. Het is echter belangrijk op te merken dat het cardiorenale risico multifactorieel bepaald wordt en dat een enkele factor altijd geïnterpreteerd moeten worden in de context van de interactie met andere relevante factoren. Het is voorstelbaar dat een stijging in FF door een lagere ERPF in de context van een lager ECV een aanpassingsmechanisme is zonder pathologische consequenties, terwijl een stijging in FF als gevolg van een hoog ang II gehalte of -gevoeligheid, of het verlies van structuur in het renale microvasculaire bed door een verlaging van de ERPF, wel schadelijk kan zijn op de langere termijn. Voor aldosteron geldt, bijvoorbeeld, dat hoge concentraties pas schadelijk zijn tijdens een grote overload aan zout, maar juist passend (en niet gerelateerd aan pathologie) tijdens een normale volumestatus en volume depletie. Over renale hemodynamiek zijn dergelijke data niet voor handen, maar onze bevindingen zouden daar wel een bijdrage aan kunnen leveren.

### **Renale hemodynamiek na preeclampsie**

Er zijn enkele studies die laten zien dat bij vrouwen na preeclampsie zowel vroeg als laat na de zwangerschap de renale hemodynamiek afwijkend is, hetgeen bij zou kunnen dragen aan het risico op nierschade. In deze studies hadden de vrouwen echter naast preeclampsie ook hypertensie in de voorgeschiedenis. Hierdoor is de abnormale renale hemodynamiek niet met zekerheid aan de preeclampsie toe te schrijven, omdat ook hypertensie effect kan hebben op de renale hemodynamiek. Daarnaast is het ook hier weer belangrijk te noemen dat de renale hemodynamiek sterk wordt beïnvloed door de zouthuishouding en het RAAS. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 7** het renale hemodynamische profiel in vrouwen, die tijdens de zwangerschap preeclampsie hebben doorgemaakt, onderzocht gedurende een laag en een hoog zout dieet. Alle deelnemers waren zorgvuldig geselecteerd op de afwezigheid van comorbiditeit. We vonden subtiele afwijkingen in de renale hemodynamiek bij vrouwen met preeclampsie in de voorgeschiedenis. De gevonden afwijking, een subtiel verhoogde FF, is consistent met een verhoogde glomerulaire druk. Onze resultaten ondersteunen een onafhankelijk effect van preeclampsie op de renale hemodynamiek na de zwangerschap.

Deze resultaten kunnen meer duidelijkheid geven over het onderliggende mechanisme dat ten grondslag ligt aan het verhoogde risico op nierschade op de langere termijn in deze groep vrouwen. Zoals beschreven in **hoofdstuk 5**, is een verhoogde FF een indirecte aanwijzing voor een verhoogde glomerulaire capillaire druk en daarbij gepaard gaat met een hogere risico op nierschade op de lange termijn. Het exacte mechanisme achter de verhoogde FF in vrouwen die preeclampsie hebben doorgemaakt kan bij de mens niet worden onderzocht, omdat daarvoor plaatselijke drukmetingen in de glomeruli nodig is. De verhoogde FF zou het gevolg kunnen zijn van hemodynamische of structurele veranderingen van de glomerulaire microvasculatuur, of een combinatie daarvan. Na preeclampsie vinden wij een iets verlaagde ERPF. Dit kan passen bij vasoconstrictie in de efferente arteriole van de glomerulus, of tenminste een verschil in efferent-afferente balans in vaattonus. Verschillende neurohumorale factoren kunnen zo'n patroon veroorzaken, zoals een verhoogde activiteit van het RAAS en het sympathische zenuwstelsel, vasopressine, natriuretische peptiden en/of andere factoren. Wij vonden echter geen verschillen in circulerende RAAS parameters. Verschillen in intrarenale RAAS activiteit zouden eveneens een rol kunnen spelen, maar de afwezigheid van verschil in renale respons op ang II maakt dit minder waarschijnlijk.

### **CONCLUSIE**

Onze resultaten bekrachtigen de noodzaak van nader onderzoek naar geslachtsverschillen in de regulatie van het RAAS, de regulatie van volumestatus en renale hemodynamiek. Hierdoor krijgen we beter inzicht in de geslachtsverschillen in het renaal risico profiel. Tevens kunnen vervolgens geslachtsspecifieke factoren meegewogen worden in de behandelrichtlijnen voor mannen en vrouwen, met als gevolg een betere gezondheidsuitkomst voor zowel mannen als vrouwen. Daarnaast kunnen we concluderen dat het belangrijk is vrouwen die preeclampsie in de voorgeschiedenis hebben, na de zwangerschap preventief te vervolgen om eventuele risicofactoren voor hart-, vaat-, en nierziekten op te sporen en behandeling toe te passen. Dit zouden bijvoorbeeld leefstijlrichtlijnen kunnen zijn of

farmacologische interventies. Specifieke interventie studies bij vrouwen met preeclampsie in de voorgeschiedenis zijn noodzakelijk, zodat een betere lange termijn prognose ontstaat voor deze vrouwen.

Vasopressin in Chronic Kidney Disease and its Effects in  
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de  
Rijksuniversiteit Groningen  
op gezag van de  
rector magnificus, prof. dr. E. Sterken  
en volgens besluit van het College voor Promoties.  
De openbare verdediging zal plaatsvinden op  
woensdag 5 maart 2014 om 14.30 uur

door

**Wendy Ellen Boertien**

geboren op 11 juni 1985  
te Hogeveen

Promotor: prof. Dr. PE de Jong  
Copromotor: dr. R.T. Gansevoort  
Beoordelingscommissie: Prof. Dr. JPH Drenth  
Prof. Dr. CAJM Gaillard  
Prof. Dr. AB Chapman



## Samenvatting

### *Vasopressine*

Vasopressine, ook wel antidiuretisch hormoon genoemd, is een hormoon dat er voor zorgt dat de waterhuishouding in het menselijk lichaam in balans blijft. Wanneer het bloedvolume in het lichaam laag wordt of de concentratie zout in het bloed te hoog, wordt er meer vasopressine uitgescheiden vanuit de hypofyse (een klier bij de hersenen) naar het bloed om zo meer water terug te halen uit de voorurine.

Vasopressine bindt aan de V2-receptoren (deel van de cel waar specifieke stof aan kan binden, wat een reactie geeft in de cel) in de nier, waardoor de urine geconcentreerder wordt. Wanneer men veel water drinkt, wordt er minder vasopressine uitgescheiden, en wordt de urine minder geconcentreerd; men plast meer water uit en blijft zo in balans.

Behalve de V2-receptoren bindt vasopressine ook aan V1<sub>a</sub>- en V1<sub>b</sub>-receptoren. Binding aan V1<sub>a</sub>-receptoren leidt tot vasoconstrictie (vernauwen van bloedvaten door de daar aanwezige spieren), glucoseaanmaak door de lever, vrijkomen van verschillende stollingsfactoren (VII en de von Willebrandfactor) en makkelijker samenklonteren van bloedplaatjes. Binding aan V1<sub>b</sub> leidt tot vrijkomen van corticotropine, een hormoon dat onder andere het vrijkomen van cortisol, het stresshormoon, stimuleert.

Vasopressine is niet gemakkelijk te bepalen in bloed, doordat het gedeeltelijk gebonden is aan bloedplaatjes en het buiten het lichaam snel afbreekt.

Vasopressine wordt als onderdeel van een groter eiwit vrijgelaten door de hypofyse. Een ander onderdeel van dit grotere eiwit is copeptin. Copeptin is gemakkelijker te meten in het bloed, doordat dit wel stabiel is buiten het lichaam en niet gebonden is aan bloedplaatjes. Copeptin komt in gelijke mate vrij met vasopressine en is daarom een goede marker om te bepalen hoeveel vasopressine er vrijgekomen is.

### ***Deel I. De rol van vasopressine in progressie van chronische nierziekte***

In meerdere dierexperimentele studies is bewezen dat verhoogde concentraties vasopressine in het bloed leidt tot hypertensie (hoge bloeddruk) en verhoogde filtratiesnelheid in de nier. Dit leidt op de langere termijn tot verlittekening van de glomerulus (de filter van de nier) en eiwitverlies in de urine. Wanneer de receptor voor vasopressine geblokkeerd wordt in de nier, leidt dit tot minder eiwitverlies in de urine en voorkomt verlittekening van de glomerulus. In een studie bij mensen bleek dat het toedienen van vasopressine per infuus ook leidde tot eiwitverlies in de urine. Daarnaast is in een grote database met gegevens van de algemene bevolking gebleken dat mensen met hogere copeptinwaarden meer eiwitverlies in de urine hadden. Ook is gebleken dat hogere copeptinwaarden bij patiënten die een donornier hadden ontvangen geassocieerd was met meer nierfunctieachteruitgang bij deze patiënten. Al met al was er dus al enig bewijs dat vasopressine een negatief effect had op de nieren. In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de bestaande literatuur over de rol van vasopressine in chronische nierziekten.

In **hoofdstuk 3** wordt een onderzoek naar copeptin en de relatie met nierfunctieachteruitgang en een toename van eiwitverlies in de urine bij patiënten met diabetes (suikerziekte) beschreven. Het was al bekend dat bij diabetespatiënten hogere concentraties copeptin werden gemeten dan bij gezonde mensen en dat gezonde mensen met hoge concentraties copeptin vaker diabetes kregen. De vraag of copeptinconcentratie ook samenhang met nierfunctieachteruitgang bij

diabetespatiënten was nog niet beantwoord en dit werd daarom onderzocht in hoofdstuk 3. Er werd bij de 1328 deelnemers aan de ZODIAC-studie (een grote studie bij diabetespatiënten in de regio Zwolle) copeptin gemeten in het bloed dat was afgenomen aan het begin van de studie en vervolgens werd de nierfunctie en eiwitverlies in de urine vervolgd. Aan het begin van de studie was copeptin geassocieerd met een hoger eiwitverlies en een lagere nierfunctie. Gemiddeld werden deze patiënten 6,5 jaar gevolgd en het bleek dat bij patiënten die geen medicatie hadden die invloed had op het RAAS-systeem (renine-angiotensine-aldosteron systeem, een systeem dat invloed heeft op de bloeddruk), copeptin geassocieerd was met nierfunctieachteruitgang. Copeptin was zelfs sterker geassocieerd met nierfunctieachteruitgang dan de bekende risicofactoren zoals overgewicht en bloeddruk. Dit resultaat wekt de suggestie dat verlaging van het vasopressinegehalte in het bloed zou kunnen leiden tot het voorkomen van nierfalen bij diabetespatiënten. Om dit te onderzoeken is een nieuwe studie nodig waarin dit hormoon geblokkeerd wordt door bijvoorbeeld vasopressine-receptor blokkers zoals tolvaptan of door het verlagen van dit hormoon door bijvoorbeeld veel water te drinken.

#### ***Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD)***

**Hoofdstuk 4** gaat over de associatie tussen copeptin en nierfunctie in patiënten met ADPKD. ADPKD staat voor “autosomal dominant polycystic kidney disease”, oftewel de erfelijke aandoening cystenieren. Dit is een aandoening die bij 1 op de 400 tot 1000 mensen voorkomt en die leidt tot vorming van cystes (holtes gevuld met vocht) in de nieren. De mogelijke symptomen zijn pijn (in de flanken), bloed bij de urine, hoge bloeddruk en een afname van nierfunctie gedurende de jaren. Daarnaast kunnen er ook nog buiten de nieren symptomen zijn van de ziekte zoals levercysten, hartklepafwijkingen en aneurysmata (vaatverwijdingen) in de hersenvaten. De cystes in de nieren groeien gedurende het leven en daardoor neemt de niergrootte steeds verder toe. De nierfunctie blijft echter nog lang behouden ondanks dat de nieren groeien. Het aantal cystes en de niergrootte is echter wel gerelateerd aan achteruitgang in nierfunctie en niergrootte is dan ook een vroege voorspeller voor nierfunctieachteruitgang.

ADPKD wordt veroorzaakt door een mutatie in het PKD1 of PKD2 gen. Door deze mutatie is het polycystine-eiwit afwijkend. Door deze afwijking reageren de cellen in de tubuli (nierbuisjes) afwijkend op bepaalde stimuli en ontstaan er cystes in de nier. Het ontstaan en groeien van deze cystes wordt via een ingewikkeld reactiepad waarschijnlijk onder andere gestimuleerd door de binding van vasopressine aan de V2-receptoren. Uit eerder onderzoek was al gebleken dat de concentratie copeptin (als marker voor vasopressine) geassocieerd was met grotere nieren en lagere nierfunctie bij ADPKD-patiënten. Door deze relatie verwachtten we dat copeptin ook als voorspellende marker gebruikt zou kunnen worden.

In hoofdstuk 4 wordt een onderzoek beschreven naar copeptin en ADPKD. Er werd bloed afgenomen aan het begin van een studie waar 79 ADPKD-patiënten aan mee deden. In dit bloed werd copeptin gemeten. Patiënten werden in die studie 3 jaar gevolgd, waarbij op een nauwkeurige manier de nierfunctie jaarlijks gemeten werd (inulineklaring) gedurende gemiddeld 3,3 jaren. Daarnaast werd de geschatte nierfunctie middels het creatinine in het bloed gedurende gemiddeld 11,2 jaren gevolgd. De copeptinconcentratie aan het begin van de studie bleek significant

geassocieerd te zijn met nierfunctieachteruitgang in beide meetmethodes. Daarnaast waren er gedurende de 11 jaren van follow-up 9 mensen getransplanteerd of met dialyse begonnen. Van deze 9 patiënten hadden 8 een bovengemiddelde copeptinconcentratie in het bloed. Deze studie suggereert met deze uitkomsten dat vasopressine inderdaad een rol speelt in de achteruitgang van nierfunctie bij ADPKD-patiënten. Deze studie heeft als nadeel dat er een relatief kleine groep patiënten met een erg brede range aan nierfunctie meededen, nierfunctie geschat werd en niet nauwkeurig gemeten en er geen niergrootte is bepaald bij deze patiënten.

**In hoofdstuk 5** is er opnieuw gekeken naar de relatie copeptin en progressie van ziekte bij ADPKD, maar dan niet alleen naar nierfunctie, maar ook naar niergrootte. Niergrootte is een vroegere marker van ernst van ziekte dan nierfunctie. Voor deze studie werd gebruik gemaakt van de CRISP-database, een database met gegevens van 241 ADPKD patiënten in de Verenigde Staten. In deze studie werd er in het bloed, afgenomen op de eerste dag van de studie, copeptin bepaald en deze patiënten werden gemiddeld 8,5 jaren gevolgd met metingen van niergrootte (middels MRI) en nauwkeurig gemeten nierfunctie (middels iothalamaatklaring). Om aan deze studie te mogen deelnemen, moesten de patiënten een redelijk goede nierfunctie hebben (kreatinineklaring >60 ml/min). In deze studie was copeptinconcentratie inderdaad geassocieerd met ziekteprogressie. In het algemeen kan uit deel 1 van dit proefschrift geconcludeerd worden dat copeptin, als marker voor vasopressine, is geassocieerd met ziekteprogressie bij diabetes en ADPKD. Copeptin meten kan daarom helpen met het selecteren van patiënten met een verwachte ernstiger beloop van de ziekte. Verder suggereren deze resultaten ook dat het verlagen van vasopressineconcentraties in het bloed achteruitgang zou kunnen voorkomen.

### ***Deel 2. Blokkade of stimulatie van vasopressinereceptoren in ADPKD***

In dit deel van het proefschrift worden de effecten van stimulatie (door een dorstproef) en blokkade (door een medicijn dat de V2 receptor blokkeert) van vasopressine receptoren in de nier beschreven bij patiënten met ADPKD. Hoewel bleek uit hoofdstuk 5 dat copeptin mogelijk een marker is voor ziekteprogressie bij ADPKD in een vroeg stadium van de ziekte, was het nog niet duidelijk of de copeptinconcentratie al verhoogd was bij ADPKD-patiënten in een vroege fase van de ziekte in vergelijking met gezonde mensen. In **hoofdstuk 6** werden daarom copeptinconcentraties in het bloed van 15 patiënten met ADPKD en nog een goede nierfunctie vergeleken met de concentraties copeptin in 15 gezonde mensen (gematcht met de patiënten op leeftijd en geslacht). Dit werd gedaan onder gestandaardiseerde omstandigheden, namelijk in een dorstproef. Deelnemers werden gevraagd niet te eten en te drinken gedurende 14 uren, daarna werd er ieder uur naar de osmolaliteit van de urine gekeken (een maat voor hoe geconcentreerd de urine is) totdat de urine de maximale osmolaliteit bereikte (twee keer achter elkaar een gelijke osmolaliteit). Het was uit oude literatuur al bekend dat ADPKD-patiënten hun urine minder goed kunnen concentreren dan gezonde mensen, waarschijnlijk door de cystes die de normale structuur van de nier verstoren. Uit dit onderzoek is gebleken dat patiënten met ADPKD al in een vroege fase van de ziekte, namelijk op het moment dat er nog een normale nierfunctie is, al minder goed hun urine kunnen concentreren. Daarnaast hadden ze op dat moment

ook een hogere copeptinconcentratie in het bloed in vergelijking met de gezonde controles. Waarschijnlijk is er een vicieuze cirkel gaande: doordat de ADPKD patiënten hun urine niet goed kunnen concentreren, wordt door een feedbackmechanisme hun vasopressineconcentratie (en dus copeptin) verhoogd. Echter, de nieren kunnen niet beter concentreren, waardoor de urine osmolaliteit niet verder stijgt en de vasopressineconcentratie verder verhoogd wordt. Op deze manier hebben ADPKD-patiënten een sterk verhoogde concentratie vasopressine (en dus copeptin) in het bloed, zonder dat de urine geconcentreerder raakt. Er werd ook nog getest of patiënten met ADPKD wel voldoende vasopressine aanmaakten, wat eventueel ook een oorzaak zou kunnen zijn voor verminderd concentrerend vermogen van de urine. Na een injectie van een soort vasopressine werd het concentrerend vermogen niet verbeterd, waardoor het probleem niet in de aanmaak in de hersenen lijkt te liggen, maar in de reactie van de nieren.

In deel 1 van dit proefschrift werd een verband gevonden tussen vasopressine (gemeten als copeptin) en nierfunctieverslechtering bij ADPKD. Het bewijs dat het blokkeren van vasopressinereceptor in de nier, door middel van tolvaptan, een vasopressine-receptor antagonist, een gunstig effect heeft in ADPKD, werd recent geleverd. De TEMPO-studie was een wereldwijde studie naar tolvaptan bij patiënten met ADPKD. Er werden 1445 patiënten geïnccludeerd met een nog goede nierfunctie (geschatte kreatinineklaring >60 ml/min) voor de studie en zij werden drie jaar lang gevolgd. In deze geblindeerde studie kreeg een derde van de patiënten een placebo, twee derde kreeg tolvaptan. Uit deze studie bleek inderdaad dat patiënten die behandeld werden met tolvaptan minder toename van niervolume en minder afname van nierfunctie hadden.

Omdat alleen patiënten met een goede nierfunctie mochten deelnemen, bleef het onduidelijk wat het effect van tolvaptan op filtratiesnelheid en doorbloeding van de nieren was bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In **hoofdstuk 7** werd daarom een studie verricht waarbij 9 patiënten met een goede nierfunctie (geschatte filtratiesnelheid >60 ml/min), 9 patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (30-60 ml/min) en 9 patiënten met een verlaagde nierfunctie (<30 ml/min) werden geïnccludeerd. Bij hen werd een nauwkeurige nierfunctiemeting verricht (zowel filtratiesnelheid (glomerular filtration rate, GFR) als doorbloeding (effectieve renal plasma flow, ERPF)) voor de start met tolvaptanbehandeling, op de 21<sup>e</sup> dag van behandeling en 3 weken na staken van de behandeling. Daarnaast werden ook bloeddruk, bloedwaarden (bijvoorbeeld natrium), gewicht en bijwerkingen bijgehouden. Al deze waarden werden vergeleken tussen de drie onderzoeksgroepen, om te zien of de effecten van tolvaptan anders waren bij patiënten met een verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een goede nierfunctie. De filtratiesnelheid (GFR) verminderde in alle drie groepen tijdens het gebruik van tolvaptan, maar deze afname was alleen significant bij patiënten met een filtratiesnelheid hoger dan 30 ml/min. Na het staken van de behandeling, was de nierfunctie niet anders dan voor behandeling. De doorbloeding veranderde niet significant tijdens tolvaptangebruik. Dit patroon van veranderingen (verlaagde GFR en gelijke ERPF) past bij een verlaging van bloeddruk in de glomerulus (de nierfilter). Verlaging van deze druk zorgt in het algemeen voor verminderde schade op de lange termijn. In dit onderzoek was er geen verschil in aantal bijwerkingen tussen de verschillende groepen. Al met al leek er geen nadelig verschil te zijn voor de patiënten met een lagere nierfunctie in vergelijking met patiënten met betere

nierfuncties in de effecten op filtratiesnelheid, doorbloeding of bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren: dorst, droge mond, vaak moeten plassen en 's nachts moeten plassen. Dit zijn verwachte bijwerkingen, aangezien het blokkeren van de receptor voor vasopressine leidt tot meer wateruitscheiding en daardoor tot vaker plassen en het krijgen van dorst.

Om de effectiviteit te meten op ziekteprogressie bij ADPKD wordt er meestal gebruik gemaakt van nierfunctie (GFR) en niervolume (grootte van de nieren). Deze variabelen zijn niet goedkoop of gemakkelijk nauwkeurig te meten. Het zou daarom interessant zijn om goedkopere en makkelijker te meten variabelen te hebben die ook de achteruitgang in nierfunctie kunnen voorspellen. In **hoofdstuk 8** werden daarom biomarkers in de urine gemeten. Deze biomarkers komen in de urine bij schade van verschillende onderdelen van de nier. In urine van 24 uur van 102 ADPKD-patiënten en 102 op leeftijd en geslacht gematchte gezonde deelnemers werd de totale uitscheiding van verschillende markers gemeten en er werd onderzocht of deze uitscheiding geassocieerd waren met GFR, ERPF en niergrootte bij patiënten met ADPKD. De uitscheiding van alle biomarkers was verhoogd in patiënten met ADPKD in vergelijking met gezonde controles. Er waren meerdere biomarkers geassocieerd met de verschillende maten van ernst van ziekte, waarbij NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), een marker voor het bovenste gedeelte van de tubulus (nierbuisje), met zowel nierfunctie als niergrootte geassocieerd was. Van de patiënten die daarna niet deel hadden genomen aan een interventiestudie maar wel gevolgd werden (46 patiënten), kon de associatie bekeken worden tussen de hoogte van biomarkeruitscheiding aan het begin en de afname van geschatte nierfunctie (estimated GFR, eGFR) in de periode dat ze gevolgd werden. Hieruit bleek dat er 4 biomarkers significant geassocieerd waren met nierfunctieachteruitgang. Deze markers lijken daarom gebruikt te kunnen worden om ziekte-ernst te meten en mogelijk zouden ze ook gebruikt kunnen worden om de patiënten te selecteren die snel achteruitgaan of om effectiviteit van behandeling te meten.

In de studie die beschreven is in **hoofdstuk 7** werden de effecten van tolvaptan op doorbloeding, filtratie en bijwerkingen beschreven. In dit onderzoek is ook gekeken naar de associatie tussen nierfunctie en (korte-termijn)effectiviteit van tolvaptan. De resultaten staan beschreven in **hoofdstuk 9**. In een eerdere experimentele studie met diermodellen, werd gesuggereerd dat tolvaptan minder goed werkte in een later stadium van ADPKD. Daarom werd er in de kleine groep patiënten met een behandeling van 3 weken gekeken naar de effectiviteit van tolvaptan. Effectiviteit werd op verschillende manieren gemeten, zoals verandering in niergrootte, hoeveelheid urine, vrije waterklaring en de uitscheiding van biomarkers zoals beschreven in **hoofdstuk 8**. Tijdens het gebruik van tolvaptan nam de hoeveelheid urine per 24 uur sterk toe en ook het natriumgehalte in het bloed was significant verhoogd bij alle patiënten. Niergrootte en osmolaliteit (geconcentreerdheid van urine) namen percentueel minder af bij patiënten met een lagere nierfunctie. Wanneer echter niet naar percentage maar naar absolute getallen gekeken werd, was er geen verschil in verandering van deze getallen tussen patiënten met goede en verminderde nierfunctie. Wanneer de vasopressine V2-receptor geblokkeerd wordt in de nier door tolvaptan, gaat de nier meer water uitscheiden zonder andere osmolen, vrij water genoemd. De hoeveelheid vrije waterklaring kan daarom gebruikt worden om de reactie op tolvaptan te meten. Vrije waterklaring nam het

meest toe in patiënten met een betere nierfunctie. Echter, patiënten met een minder goede nierfunctie, hebben ook minder werkende nefronen (onder andere nierfilters). Wanneer de vrije waterklaring wordt gedeeld door de GFR (filtratiesnelheid, een maat voor hoeveelheid werkende nierfilters), dan is de toename juist het grootst bij patiënten met de slechtste nierfunctie. In deze studie werden ook de biomarkeruitscheiding in urine gemeten. De afname in uitscheiding van deze biomarkers was onafhankelijk van nierfunctie en de afname was aanwezig in biomarkers die schade van verschillende delen van de nier weergeven, suggererend dat tolvaptan de schade in meerdere delen van de nier verlaagt. Concluderend wekt deze studie de suggestie, dat tolvaptan even goed werkzaam is bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Een grotere studie is nodig om hier meer over te kunnen zeggen.

Samenvattend kan er uit deel 2 van dit proefschrift de conclusie getrokken worden dat vasopressine een belangrijke rol speelt in ADPKD. Het is al in een vroeg stadium verhoogd door de verminderde capaciteit om urine te kunnen concentreren. Het blokkeren van de receptor voor vasopressine in de nier leidt tot een omkeerbare afname van GFR en een afname van schademarker-uitscheiding onafhankelijk van nierfunctie. Effectiviteit van tolvaptan lijkt dus gelijk te zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

### ***Toekomstperspectieven***

In deel 1 van dit proefschrift werd de associatie tussen copeptin en markers voor chronische nierziekte beschreven. Helaas zijn al deze studies retrospectief, en verschillende soorten van bias (factoren die de betrouwbaarheid van data kunnen beïnvloeden) zouden hier invloed op gehad kunnen hebben. In de toekomst zou het daarom goed zijn om een studie op te zetten waarbij er op baseline copeptin (en eventueel vasopressine) gemeten wordt en de patiënten te volgen. Daarnaast zouden ook factoren, die vasopressine beïnvloeden of door vasopressine beïnvloed worden, gemeten moeten worden (bijvoorbeeld bloeddruk, medicatie, roken, lichaamsgewicht, zout- en eiwitname). Er zou dan ook een studie gedaan kunnen worden om te zien of verlaging van vasopressine inderdaad nierfunctieachteruitgang kan verminderen. Het verminderen van vasopressine kan bereikt worden door de osmolaliteit van bloed te verminderen door bijvoorbeeld meer water te drinken of minder osmolen in te nemen (minder zout en minder eiwit). Om deze studie uit te voeren is een gerandomiseerde studie nodig waarbij een groep meer water drinkt, een groep minder osmolen inneemt en een groep die beide combineert in vergelijking met een groep patiënten die niets verandert aan het dieet. Een andere manier om het effect van vasopressine te beïnvloeden is door middel van een receptorblokker, zoals tolvaptan. Hiermee zijn al verschillende studies gedaan bij ADPKD zoals beschreven in dit proefschrift, maar nog niet bij diabetespatiënten. Het zou interessant zijn om te onderzoeken of tolvaptan ook nierfunctieachteruitgang kan voorkomen bij diabetespatiënten.

In deel 2 van dit proefschrift werd onder andere onderzocht wat de effecten waren van tolvaptan bij ADPKD patiënten met een verminderde nierfunctie. De uitkomst was dat de effecten bij patiënten met een verminderde nierfunctie waarschijnlijk niet verminderd is, maar dit is getest in een kleine groep patiënten met 3 weken behandeling. Daarnaast leek de veiligheid ook niet verminderd, maar dit kan alleen

geconcludeerd worden indien er een grotere en langere studie zal plaatsvinden bij ADPKD-patiënten met een verminderde nierfunctie.

De bijwerkingen van tolvaptan zijn vooral dorst, veel moeten plassen en 's nachts moeten plassen. Door deze bijwerkingen is het waarschijnlijk moeilijk om levenslang dit medicijn te gebruiken. De bijwerkingen zijn afhankelijk van de dosis die gebruikt wordt, maar de effectiviteit is ook afhankelijk van de dosis. Een lagere dosis tolvaptan in combinatie met een ander medicijn, dat ook nierfunctieachteruitgang vermindert, zou daarom mogelijk makkelijker te verdragen zijn maar toch dezelfde effectiviteit hebben. Behalve de bijwerkingen, heeft tolvaptan ook het nadeel dat het de vasopressinereceptoren in de nier blokkeert, maar daardoor niet werkt op levercysten. Er zijn meerdere theoretische manieren om de cystegroei in nier en lever te beïnvloeden. Een daarvan is het remmen van de zogeheten mTOR-route. Helaas komen er uit de studies naar medicatie die deze route remmen geen positieve resultaten op de lange termijn. Een andere manier is het stimuleren van de somatostatine-route. Bij polycysteuze leverziekte is gebleken dat lanreotide (via de somatostatine-route) de groei van levercysten remt en mogelijk ook de groei van nier cystes. De studies hiernaar waren echter kort (6-12 maanden) en getest in een klein aantal patiënten. Recent is een nieuwe studie gestart in Nederland waarin de effectiviteit van lanreotide op nier cystes en nierfunctie wordt onderzocht. Dit is de DIPAK-I studie, een studie die in meerdere centra in Nederland plaatsvindt en waaraan totaal ongeveer 300 patiënten zullen deelnemen. Deze patiënten zullen in twee groepen verdeeld worden (wel of geen behandeling) en 30 maanden gevolgd worden. Indien lanreotide ook effectief blijkt te zijn bij ADPKD, zou dit misschien een medicijn kunnen zijn wat een alternatief biedt voor tolvaptan of in lage dosis gecombineerd kan worden met lage dosis tolvaptan.

ADPKD is een aandoening met een grote variatie van ernst en snelheid van ziekteprogressie. Sommige patiënten hoeven nooit in dialyse of transplantatie, terwijl er ook patiënten zijn die dialyse of transplantatie nodig hebben voor hun 40<sup>e</sup> levensjaar. In dit proefschrift werd een studie beschreven waarin biomarkers gemeten werden die schade aangeven in de nier. Uit deze studie bleek dat de schademarkers, zowel markers van de tubulus (nierbuisjes, de plaats waar de cysten ontstaan) als van de glomerulus (nierfilter), goed correleerden met de ziekte-ernst. Indien de hoogte van de schademarkers kunnen voorspellen wat de snelheid van nierfunctieachteruitgang is bij een ADPKD-patiënt, zou middels deze markers een selectie gemaakt kunnen worden tussen patiënten die wel en die geen behandeling nodig hebben om transplantatie of dialyse te voorkomen. Daarnaast zouden de biomarkers mogelijk gebruikt kunnen worden om de optimale dosering van behandeling te kunnen bepalen per patiënt.

Er is op dit moment dus veel gaande in het onderzoeksveld op het terrein van ADPKD. De eerste effectieve behandeling is gevonden om ziekteprogressie af te remmen en er lopen meerdere onderzoeken naar andere behandelopties en biomarkers die de prognose van de ziekte kunnen voorspellen. Al met al lijkt een ziekte die onbehandelbaar was toch behandelbaar te worden.





# Medical School Twente

Functional capacity and work ability in patients with chronic  
musculoskeletal pain

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus, prof. dr. H. Brinkma,  
volgens het besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen op  
donderdag 11 december om 14.30 uur

door

**Suzan van der Meer**

geboren op 4 januari 1983,  
te Doetinchem

Promotoren: Prof. dr. J.A.M. van der Palen  
Prof. dr. M.F. Reneman

Referent: dr. H. Wittink

Leden: Prof. dr. J.S. Rietman  
Prof. dr. K.M.G. Schreurs  
Prof. dr. J.A.M.C.F. Verbunt  
dr. S. Brouwer

## Samenvatting

Chronische musculoskeletale pijn kan tot grote beperkingen leiden. Het komt veel voor; één op de vijf volwassenen in Europa ervaart chronische pijn. Een deel van de patiënten herstelt niet en kan problemen ervaren in vele levensdomeinen. De redenen hiervoor zijn divers en vaak onduidelijk. Belemmeringen voor functieherstel kunnen biomedisch, psychologisch, socio-economisch en werk gerelateerd zijn. Bij patiënten met chronische lage rug pijn (CLBP) is er meestal geen duidelijke oorzaak bekend. Bij patiënten met whiplash gerelateerde klachten (WAD) zit de pijn voornamelijk in de nek en wordt in eerste instantie in verband gebracht met een acceleratie-deceleratie ongeluk. Patiënten met whiplash kunnen naast pijn ook last hebben van duizeligheid en concentratieproblemen. CLBP en WAD worden beide geclassificeerd als chronische aspecifieke musculoskeletale pijn (CMP) en deze patiënten kunnen beperkingen ervaren in hun werkparticipatie. In een biopsychosociale context worden testen voor het bepalen van fysieke capaciteit en werkvermogen gebruikt om het vermogen van een persoon om te werken te meten. Functionele Capaciteit Evaluatie (FCE) is gedefinieerd als een evaluatie van capaciteiten en wordt gebruikt om aanbevelingen te doen voor participatie in werk, waarbij factoren op functieniveau, omgevingsniveau, persoonlijk niveau en gezondheidsstatus worden meegenomen. Werkvermogen is een balans tussen werk eisen en persoonlijke hulpbronnen. Er zijn kennishiaten omtrent (het meten van) fysieke capaciteit en werkvermogen bij patiënten met CMP. Daarom is het hoofddoel van dit proefschrift om een beter inzicht te krijgen in de rol van fysieke capaciteit en werkvermogen bij patiënten met CMP. Dit hoofddoel is zowel gerelateerd aan validiteit en reproduceerbaarheid van de FCE, alsmede aan revalidatie behandelingen die werkvermogen beïnvloeden. In dit proefschrift worden 6 studies beschreven; de eerste drie studies (hoofdstuk 2-4) over de validiteit en reproduceerbaarheid van de FCE, en de volgende drie studies (hoofdstuk 5-7) over arbeidsgerelateerde revalidatie.

In **hoofdstuk 1** wordt het theoretische raamwerk van dit proefschrift gegeven en worden de zes onderzoeksvragen geïntroduceerd en geformuleerd.

In **hoofdstuk 2** is een systematische review beschreven over de validiteit van instrumenten die claimen dat ze bij patiënten met chronische aspecifieke rugpijn submaximale capaciteit kunnen vaststellen wanneer een maximale capaciteit wordt gevraagd. De geïnccludeerde studies werden gescoord met de sub schalen “criterion validity” en “hypothesis testing” van de COSMIN checklist. Een Best Evidence Synthese werd uitgevoerd. Zeven studies werden geïnccludeerd, waarvan vijf een referentie standaard hadden om submaximale capaciteit vast te stellen. Resultaten lieten zien dat drie studies van goede methodologische kwaliteit submaximale capaciteit valide kunnen vaststellen met specificiteit waardes tussen de 75 en 100%. Concluderend, er is sterk bewijs dat submaximale capaciteit kan worden vastgesteld in patiënten met chronische lage rugpijn met een lumbale bewegingsmonitor of met een fysieke capaciteit tiltest, samen met visuele observaties.

**Hoofdstuk 3** beschrijft een cross-sectionele studie waarbij bij patiënten met WAD de relatie tussen zelf gerapporteerde beperkingen en fysieke capaciteit en de voorspellers daarvan wordt onderzocht. Zelf gerapporteerde beperkingen werd

gemeten met de Neck Disability Index (NDI) en fysieke capaciteit met de uit zes onderdelen bestaande nek gerelateerde FCE. Veertig patiënten die zich arbeidsongeschikt hadden gemeld werden gemeten. De gemiddelde leeftijd was 33 jaar en de mediane duur van de klachten was 12 maanden. Correlatie coëfficiënten tussen NDI en FCE varieerden van -0,39 tot -0,70. Onafhankelijke voorspellers van de NDI waren pijn intensiteit en een letselschadezaak. Onafhankelijke voorspellers van de FCE waren NDI, geslacht en pijn intensiteit. De conclusie is dat zelf gerapporteerde beperkingen en fysieke capaciteit zijn gerelateerd, maar verschillend zijn. Beide worden gedeeltelijk door de pijnintensiteit voorspeld. Een letselschadezaak voorspelt een hogere mate van zelf gerapporteerde beperkingen. Beide constructen en instrumenten zijn aanvullend en worden aangeraden om bij patiënten met WAD toe te passen om de activiteiten en beperkingen zo uitgebreid mogelijk te onderzoeken.

In **hoofdstuk 4** was het doel om de reproduceerbaarheid van het meten van nekspier kracht met een dynamometer vast te stellen. Twintig jong volwassenen werden twee keer onderzocht door twee testers. Testers en proefpersonen waren de tweede sessie geblindeerd voor de resultaten van de eerste sessie. Het gemiddeld verschil tussen de testers voor isometrische nek kracht (flexie, extensie, zijwaarts buigen) werd uitgerekend. Intertester betrouwbaarheid en overeenstemming werd uitgedrukt in een intraclass coëfficiënt (ICC) en de limits of agreement (LoA). De resultaten lieten zien dat het gemiddeld verschil in gemeten nekkraft tussen de testers varieerde tussen de 1,6 en 7,6 Newton; dit was statistisch niet significant. ICC waardes varieerden van 0,75 tot 0,87. LoA varieerde tussen -40 en 56 Newton. De meetfout bij de testers was substantieel. De conclusie is dat de reproduceerbaarheid van de dynamometer om nek kracht te testen bij gezonde jong volwassenen voldoende is op groepsniveau.

In **hoofdstuk 5** wordt een pilot gerandomiseerd onderzoek beschreven waarbij onderzocht werd of de toevoeging van een korte FCE werkvermogen verbetert bij patiënten die een korte cognitief gedragsmatige behandeling ondergaan. Elf patiënten met chronische musculoskeletale pijn werden geïnccludeerd, vijf in de interventiegroep en zes in de controlegroep. De controlegroep ontving een cognitief gedragsmatige behandeling, die bestond uit zes behandelingen in 16 weken tijd. De interventiegroep ontving dezelfde behandeling, maar dit werd uitgebreid met een korte FCE tijdens de beginmeting. De hoofduitkomst was zelf gerapporteerd werkvermogen (score 0-10). Klinische relevantie werd gedefinieerd als >1,5 punt vooruitgang vanaf de beginmeting en een verschil in effect van minimaal 1,5 punt tussen de groepen. Resultaten lieten zien dat beide groepen vooruit zijn gegaan. De interventiegroep ging gemiddeld 3,2 punten (SD 2,05) vooruit en de controlegroep 2,5 punten (SD 2,35). Door de toevoeging van een korte FCE verbeterde het werkvermogen extra met 0,7 punten (95% BI -2,34 ; 3,74). Concluderend, in beide groepen nam het werkvermogen relevant toe. Haalbaarheid is aangetoond, echter de klinische relevantie van de toevoeging van de FCE is niet overtuigend.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een cross-sectionele studie die als doel had om te bepalen in welke mate werkvermogen is gerelateerd aan pijn, pijn interferentie, pijn catastrofen, zelf gerapporteerde beperkingen, kwaliteit van leven en het hebben

van een schadeclaim. De studie werd uitgevoerd in drie revalidatiecentra in Nederland. Patiënten tussen de 18 en 66 jaar, verwezen naar een revalidatiearts, werden geïnccludeerd wanneer ze een diagnose van CLBP of WAD hadden en langer dan drie maanden pijn hadden. Zelf gerapporteerd werkvermogen werd gemeten met één vraag uit de Work Ability Index: "Veronderstel dat uw werkvermogen in de beste periode van uw leven een waarde van 10 punten bedroeg. Hoeveel punten zou u dan aan het huidige werkvermogen toekennen?" De score loopt van 0-10, waarbij een hogere score een beter werkvermogen betekent. Multivariate lineaire regressie werd uitgevoerd om associaties met werkvermogen te identificeren. In totaal werden 438 patiënten geïnccludeerd. Resultaten lieten zien dat fysiek functioneren en zelf gerapporteerde beperkingen geassocieerd zijn met zowel CLBP als WAD; ze verklaarden 22% van de variantie in werkvermogen bij patiënten met CLBP en 30% bij patiënten met WAD. Concluderend, de associaties van werkvermogen bij patiënten met CLBP en werkvermogen zijn hetzelfde (fysiek functioneren en zelf gerapporteerde beperkingen), maar de hoeveelheid verklaarde variantie is verschillend.

**Hoofdstuk 7** beschrijft een kwalitatief onderzoek met als doel de mening van revalidatie professionals te exploreren over de invloed en mogelijke verklaringsmodellen van een letselschadezaak op gezondheid en beperkingen bij patiënten met WAD. Daarvoor zijn semigestructureerd interviews uitgevoerd bij doelgericht geselecteerde Nederlandse expert-professionals op het gebied van revalidatie bij patiënten met WAD. Er werd geïnccludeerd tot saturatie bereikt was. Inductieve en deductieve thematische analyse werd uitgevoerd. Tien revalidatie expert-professionals (vijf vrouwen), werkend als revalidatiearts, psycholoog of fysiotherapeut werden geïnterviewd. Alle expert-professionals erkenden dat een letselschadezaak revalidatie, gezondheid en beperkingen kan beïnvloeden. De expert-professionals kwamen met drie verklaringsmodellen: een verklaringsmodel waarin distress de onderhoudende factor is, een gedragsmatig verklaringsmodel en de overtuiging dat patiëntkarakteristieken het gedrag van patiënten zowel positief als negatief kunnen beïnvloeden. Ze onderzoeken de invloed van letselschadezaken voornamelijk met interview technieken. De meeste expert-professionals bediscussiëren de mogelijke invloed van de letselschadezaak met hun patiënten, omdat ze hun patiënten heldere informatie willen geven. Sommige expert-professionals geven aan dat ze een neutrale rol innemen in relatie tot de letselschadezaak. Anderen geven aan dat functionele vooruitgang financiële consequenties kan hebben. Concluderend, revalidatie expert-professionals zijn van mening dat letselschadezaken revalidatie, gezondheid en beperkingen kunnen beïnvloeden bij patiënten met WAD. Drie verklaringsmodellen worden genoemd door de expert-professionals.

In **hoofdstuk 8** worden de belangrijkste resultaten van dit proefschrift samengevat. Verder worden overkoepelende methodologische zaken rondom de studies besproken en implicaties en adviezen voor verder onderzoek worden geformuleerd. De eerste focus was op de validiteit en reproduceerbaarheid van de FCE. Dit proefschrift toont aan dat zelf gerapporteerde beperkingen verschillen van fysieke capaciteit bij patiënten met WAD en dat de detectie van submaximale capaciteit gedaan kan worden met hulp van een FCE en een observant. Deze bevindingen zijn

een toevoeging op de ontwikkeling van de FCE en geven een toegevoegd inzicht in het (meten van het) construct van beperkingen.

De tweede focus was op arbeidsgerelateerde revalidatie. Voor inschatten van de mogelijkheden en beperkingen van patiënten met CMP is het belangrijk dat klinici zowel zelf gerapporteerde beperkingen als fysieke capaciteit onderzoeken om een compleet beeld te krijgen van het functioneren van deze patiënten. Als een patiënt een letselschadezaak heeft, is het van belang dat de clinicus het mogelijke effect van een letselschadezaak schat met betrekking tot de revalidatie en gezondheid van de patiënt. Bij behandelingen, gerelateerd aan werkvermogen, kunnen patiënten met CLBP en WAD gedeeltelijk hetzelfde behandelprogramma krijgen.

Twee sterke punten van dit proefschrift is dat bekende en wereldwijd gebruikte meetinstrumenten gebruikt werden om zelf gerapporteerde beperkingen te meten in de klinische studies. De resultaten van **hoofdstuk 3 en 6** zijn generaliseerbaar naar verschillende revalidatie settingen, omdat patiënten met CMP zijn geïnccludeerd uit zowel een commerciële arbeidsrevalidatie setting als van verschillende revalidatie centra in Nederland. Een zwak punt is dat twee cross-sectionele studies zijn gebruikt, waardoor er geen oorzakelijke relaties vastgesteld kunnen worden. Ook zijn Nederlandse patiënten onderzocht en de Nederlandse zorg en het sociale systeem verschilt van andere landen in relatie tot revalidatie en claim situaties (omgevingsfactor). Het is daarom onduidelijk in hoeverre deze resultaten generaliseer zijn naar andere landen.

Toekomstige longitudinale studies waarbij subgroepen van patiënten met CLBP en whiplash worden geïnccludeerd, kunnen meer inzicht geven in de lange termijn effect van revalidatie op werkvermogen. Verder kunnen de genoemde verklaringsmodellen uit **hoofdstuk 7** de basis vormen voor verder wetenschappelijk onderzoek. Dit zou moeten leiden tot nieuwe betrouwbare en valide meetinstrumenten om de invloed van letselschadezaken op revalidatie en gezondheid te meten.



# **Neurologie**

## Brain Modulation by Event-Related Desynchronization (Erd) Guided Neurofeedback Toward a new therapy in acute stroke

Dissertation

to obtain  
the degree of doctor at the University of Twente,  
on the authority of the rector magnificus,  
Prof. dr. H. Brinksma  
on account of the decision of the graduation committee,  
to be publicly defended on  
Thursday, 27th February 2014, at 14:45

by

**Chayanin Tangwiriyaakul**

born on June 29th, 1980  
in Chiang Mai, Thailand

Promotors: Prof. dr. W.L.C. Rutten  
Prof. dr. ir. M.J.A.M. van Putten

## **Summary**

### **Importance of baseline to Event-Related Desynchronization (ERD)**

Suppression of EEG sensorimotor rhythm (SMR), causing an Event-Related Desynchronization, is one candidate to measure MI performance. Good MI performance is seen as highly negative ERD, which indicates high cortical activity. Since ERD is the ratio between the SMR power of the active and the relaxed (baseline) states, one cannot neglect the importance of (variability of) the SMR power during baseline (baseline power) to ERD. To increase ERD reliability, the baseline power should be maximal and stable. Visual inputs (either a movie or static picture) is a standard cue used in any motor imagery paradigm. The SMR power reaches its peak level when the subject is relaxed, not performing or imagining any movement. In this study, we started with a search for the condition of maximal and stable baseline power using five different types of movies (baseline movies). The five movies were a two ball moving movie, a bouncing ball movie, a slowly waving flower movie, a static hand movie, and a white-strips-on-a-black-screen movie. An optimal baseline movie with a high and stable baseline power was not found at group level, rather the optimal baseline movie was subject dependent. From this study, we concluded that finding the individual optimal baseline movie is required to increase the reliability of the ERD.

### **Evolution of ERD during stroke recovery**

To assist recovery from stroke by neurofeedback, the feedback should guide patients to produce/enhance the brain's reorganization that accompanies recovery. In this study, we tried to answer that question by exploring the "natural" evolution, so without feedback, of the brain using ERD during recovery. We found a significant increase of ipsilesional ERD in patients with good recovery. Thus, this increase of ipsilesional ERD could serve as predictor for recovery. And, to enhance recovery, the neurofeedback system should be designed to detect and promote activation over the ipsilesional hemisphere.

### **Suitable classification methods for acute stroke patients**

Patient's compliance is an essential prerequisite for any stroke rehabilitation therapy. However during MI training, we cannot directly quantify MI performance, like we can easily classify performing physical performance by direct observation. As previously stated, ERD is our indicator of MI performance. Although many research groups have worked on a neurofeedback system for stroke recovery, there is no consensus about the optimal classification of ERD. The optimal classification method should give acceptably high classification performance using the smallest number of channels. In general, classification accuracy increases with the number of EEG channels involved. One processing technique in that respect is the common spatial pattern analysis method (CSP). It improves the signal-to-noise ratio and thereby classification performance. In this study we conducted a benchmark study by comparing LDA classification with and without CSP, for different channel configurations.

We found that performance accuracy was maximal using the CSP method and 45 EEG channels. However, use of CSP on 45 channels has a risk of overfitting. Since the performance accuracy for eleven and five channels without CSP was at or above the acceptable level (i.e. area under the ROC-curve = 0.70), we concluded that LDA



classification can do without CSP, and that 5 channels per hemisphere is enough (which also reduces computational effort).

In hemispheric mild-to-moderate acute stroke patients, we showed that one could train the classifier using the data recorded on the unaffected motor cortex during healthy hand motor execution. We subsequently used it to classify the data recorded in the affected motor cortex during imagining affected hand movements. The use of this classifier ensures the activation of motor neurons during classifier training, and guides patients to learn to produce “healthy” brain patterns.

**Importance of physical training prior to neurofeedback training to improve MI performance of the unskilled task**

The goal of neurofeedback-guided MI training is to assist motor (re)learning in stroke patients. Since similar changes of the brain are observed during motor acquisition in healthy persons as during motor (re)learning in stroke patients, we started the study by training fourteen right handed healthy subjects to improve their left hand writing. These healthy subjects were allocated into two groups. All subjects received the same amount of neurofeedback training, but group 1 received additional physical training. At group level, the progress of MI performance was seen in group 1 only. This indicated that feedback of MI-performance alone was not enough.

# Neurologie

Computer assisted interpretation of the human EEG  
Improving diagnostic efficiency and consistency in clinical reviews

Dissertation

to obtain  
the degree of doctor at the University of Twente,  
on the authority of the rector magnificus,  
Prof. dr. H. Brinksma,  
on account of the decision of the graduation committee,  
to be publicly defended on  
Friday, 31st January 2014, at 14:45

by

**Shaun Sandy Lodder**

born on October 20th 1984  
in Kimberley, South Africa

Promotor: Prof. dr. ir. Michel J.A.M. van Putten

Committee members: Dr. Harald Aurlien Haukeland  
Prof. dr. Fernando H. Lopes da Silva  
Prof. dr. Cornelis J. Stam  
Dr. Frans S.S. Leijten  
Prof. dr. Stephan A. van Gils  
Prof. dr. ir. Raymond N.J. Veldhuis

## Samenvatting

In Nederland worden per jaar naar schatting veertig- tot zestigduizend routine elektro-encefalografie (EEG)-registraties verricht. Door de hoge mate van mobiliteit en de relatief lage kosten van het EEG in vergelijking met andere niet invasieve methoden voor functionele neuroimaging neemt dit aantal EEG-registraties gestaag toe. Hiermee groeit echter ook de hoeveelheid te analyseren data. Conventionele methoden voor EEG-analyse zijn beperkt, met name vanwege het tijdrovende karakter van visuele analyse, de training die ervoor nodig is en de kosten die ermee gepaard gaan. In dit proefschrift worden nieuwe methodes beschreven voor computerondersteunde EEG-interpretatie met als doel beoordelaars te assisteren in het sneller en meer consistent analyseren van EEG's door gebruik te maken van kwantitatieve en geautomatiseerde methoden. Hoewel EEG's in verschillende gebieden van diagnostiek en monitoring worden toegepast, richten we ons in dit proefschrift op de routine EEG-registraties in de poliklinische setting en de beoordeling van het EEG voor epilepsie diagnostiek. Twee gebieden van automatische analyse werden onderzocht: de analyse van het grondpatroon en de detectie van interictale epileptiforme afwijkingen. Een samenvatting van de bijdrage aan elk van deze gebieden is hieronder gegeven.

## Deel I: EEG-grondpatroon

Er zijn verschillende eigenschappen van het EEG-grondpatroon die geanalyseerd kunnen worden, en als eerste is deze studie gestart met het ontwikkelen van een nauwkeurige techniek voor het bepalen van de frequentie van het posterieure dominante ritme (PDR). Hoewel deze frequentie in de meeste gevallen eenvoudig te meten is, is dit soms lastig door de aanwezigheid van artefacten of door een beperkt voorkomen van het PDR. Meer nauwkeurige en robuuste benaderingen werden gevonden door het EEG-gedeelte waarin de ogen gesloten waren op te splitsen in kleinere segmenten en vervolgens de piekfrequenties in elk afzonderlijk segment te bepalen. **Hoofdstuk 2** beschrijft een methode waarbij deze aanpak werd uitgevoerd met behulp van een curve-fitting algoritme en clustering om de piekfrequenties van de afzonderlijke segmenten te combineren. Om deze techniek te evalueren werd in een test set van 1215 EEG's de frequentie van het PDR berekend. Van al deze EEG-registraties waren diagnostische beschrijvingen aanwezig, zodat berekende piekfrequentie vergeleken kon worden met de beschreven visuele beoordeling. Overeenkomsten varieerden van 96% tot 99,4% met een fouttolerantie van 1,2 Hz.

Na het vinden van een accurate techniek om de PDR frequentie robuust te meten met een volledig geautomatiseerde methode, was het volgende doel om ook de andere belangrijke eigenschappen van het EEG-grondpatroon te beschrijven. Vier extra eigenschappen werden gekozen: PDR-activiteit, links-rechts symmetrie, anterieure-posterieure gradiënten en de aan- of afwezigheid van abnormale diffuus trage activiteit. Om deze kwantitatieve interpretatie te vergelijken met de visuele beoordeling werden 384 EEG's waarin al deze vier eigenschappen gerapporteerd waren verzameld uit de database van het Medisch Spectrum Twente (MST) te Enschede. Tijdens dit proces bleek echter dat de beschrijvingen niet altijd eenduidig te interpreteren of onvolledig waren en dat er bovendien geen formele richtlijnen bestaan om deze eigenschappen te beschrijven. Daarom werd besloten om naast

de ontwikkeling van een kwantitatieve methode om deze eigenschappen te beschrijven, een aantal eenvoudige maar bruikbare richtlijnen op te stellen die gebruikt kunnen worden door de beoordelaars bij het noteren van diagnostische bevindingen. Deze richtlijnen dienden tevens als definities voor de implementatie van de kwantitatieve algoritmes, zodat de automatische interpretatie ook transparant is voor de beoordelaar. **Hoofdstuk 3** beschrijft de gerapporteerde richtlijnen, alsmede de kwantitatieve methoden voor elke eigenschap. Deze methoden werden gevalideerd door de eigenschappen die waren verkregen met behulp van de automatische analyse te vergelijken met die van de visuele inspectie. De PDR-frequentie, reactiviteit en aanwezigheid van diffuus trage activiteit hadden een matige tot hoge overeenkomst met de visuele beschrijving. Voor symmetrie en anterieure posterieure gradiënten was de overeenkomst lager. Opgemerkt dient te worden dat door de vrije tekst beschrijvingen de eigenschappen soms moeilijk in een vaste categorie voor overeenkomst te plaatsen waren.

Omdat de geautomatiseerde interpretatie methoden veelbelovende resultaten lieten zien, was het gewenst verder te testen in de klinische praktijk. Hiervoor werden deze geïmplementeerd in een zelfontworpen EEG-viewer. Samen met een nieuwe evaluatie set van 45 EEG-registraties, verkregen uit de database uit het MST in Enschede, werd deze gepresenteerd aan negen EEG-experts in Nederland voor evaluatie, zoals beschreven in **hoofdstuk 4**. De EEG's varieerden genoeg om voorbeelden te bevatten van normale en afwijkende elementen van het grondpatroon. Aan de deelnemers werd gevraagd om de EEG's eerst visueel te beoordelen, en daarna de bevindingen te vergelijken met de interpretatie gemaakt door het systeem. Vervolgens werd de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid bepaald, zowel van het geautomatiseerde systeem als van elke deelnemer, met als gouden standaard de consensus van alle beoordelaars. Zowel de automatische interpretatie als het merendeel van deelnemers scoorden beide hoge overeenkomst ( $\kappa > 0,6$ ) met deze gouden standaard. In sommige gevallen scoorde automatische analyse zelfs een hogere overeenkomst dan enkele individuele deelnemers. Om de acceptatie van dergelijke algoritmes voor routine beoordelingen te bepalen, werd de deelnemers gevraagd of zij het nuttig vonden kwantitatieve analyse methoden op routine basis te gebruiken als assistentie. Hierop antwoordden alle deelnemers positief.

Uit deze studies met betrekking tot geautomatiseerde analyse van het grondpatroon kunnen we concluderen dat computer-geassisteerde interpretatie een significante bijdrage kan hebben voor routine EEG-beoordelingen. Hoewel alleen EEG's met een duur van 20-30 minuten getest zijn, zouden de algoritmen ook bruikbaar kunnen zijn in de interpretatie van langere EEG's, zoals gemaakt in ambulante registraties en voor IC-monitoring. Verder onderzoek kan helpen om de nauwkeurigheid van de interpretatie te verbeteren en om het systeem uit te breiden met aanvullende EEG eigenschappen voor beoordeling.

## **Deel II: Interictale epileptiforme afwijkingen**

In de poliklinische setting is de diagnostisering van epilepsie een van de voornaamste redenen voor EEG-registratie. Een groot deel van dit proefschrift richt zich daarom op het vinden van een methode voor automatische detectie van interictale epileptiforme afwijkingen en deze te presenteren aan de beoordelaar,

zonder dat deze eerst het gehele EEG visueel hoeft te screenen. In de literatuur is reeds een groot aantal algoritmen voor piekdetectie beschreven, echter veelal zonder klinische implementatie. Ons voornaamste doel was daarom niet alleen het vinden van nieuwe algoritmes voor het detecteren van de epileptiforme ontladingen, maar ook het creëren van een praktische oplossing die geschikt is voor klinisch gebruik.

Als bijdrage aan de automatische detectie van epileptische activiteit werden twee studies uitgevoerd. De eerste, gepresenteerd in **hoofdstuk 5**, beschrijft een techniek die epileptiforme ontladingen vindt door het vergelijken van alle in het EEG-aanwezige signaalgolfvormen aan een getrainde database van voorbeeld-ontladingen. In dit hoofdstuk beschrijven we hoe 2160 templates van epileptiforme ontladingen zijn verkregen uit een set test EEG's. Ook beschrijven we hoe deze templates zijn getraind om vergelijkbare golfvormen te classificeren in de andere EEG's op basis van gelijkenis. Aan de templates is een maat voor betrouwbaarheid gegeven, en in combinatie met hun eigen detectie nauwkeurigheid is een stelsysteem gebruikt voor het groeperen van individuele gedetecteerde events. Hoewel door het bestaan van verschillende datasets geen exacte vergelijkingen gemaakt konden worden, werd in **hoofdstuk 5** aangetoond dat de sensitiviteit en het aantal foutdetecties van de voorgestelde methode vergelijkbaar is met die van andere in de literatuur beschreven technieken. Bij een hogere sensitiviteit heeft deze methode meer foutdetecties door het geringe elimineren van gedetecteerde events, en blijft deze in de klinische praktijk onbruikbaar in vergelijking met de standaard visuele beoordeling. Dit hoofdstuk laat echter ook zien dat de detectietechniek uitgebreid kan worden naar nieuwe, nog onbeoordeelde EEG-registraties en het daardoor grote klinische relevantie kan hebben wanneer het aantal foutdetecties wordt gereduceerd.

De tweede stap in de detectie van interictale epileptiforme activiteit was het vinden van een praktische en schaalbare oplossing voor klinisch gebruik. Dit probleem werd benaderd vanuit een ander perspectief: in plaats van een drempelwaarde te gebruiken om fout-positieven te elimineren, wijst het beschreven systeem een waarde toe voor de waarschijnlijkheid dat een gedetecteerd event inderdaad een epileptiforme afwijking is, en plaatst het deze in afnemende volgorde van waarschijnlijkheid. Vervolgens presenteert het systeem op iteratieve wijze steeds tien events aan de beoordelaar en vraagt het om een bevestiging of afwijzing voor elk getoonde event. Door dit als feedback te gebruiken leert het systeem welke events het meest van belang zijn, en past het de waarde voor de waarschijnlijkheid van de overgebleven detecties dienovereenkomstig aan. Door de beoordelaar te laten kiezen wanneer hij tevreden is met wat getoond wordt en wanneer het iteratieve proces stopt, biedt het systeem een praktische oplossing voor routine beoordelingen en kan het opgeschaald worden naar langdurige registraties. In **hoofdstuk 6** werd het systeem getest op 45 routine EEG's, elk met een duur van ongeveer 20 tot 30 minuten, en lieten we zien dat na een enkele herhaling van de eerste tien getoonde events, een gemiddelde van 32% van de interictale ontladingen werd gevonden in de registraties. Na vijf herhalingen steeg dit tot 74% en na vijftien herhalingen werd 95% van de interictale events gedetecteerd en gepresenteerd aan de beoordelaar. Dit proces kostte gemiddeld vijf minuten beoordelingstijd voor de beoordelaar per EEG.

Om de voordelen die deze techniek in de klinische praktijk kan bieden daadwerkelijk te testen is een uitgebreide evaluatie door expert elektro-encefalografisten nodig. De tot nu toe verkregen resultaten met de voorgestelde methode en beoordelingsstrategie zijn echter zeer positief.

# Neurologie

## Neuronal Activity and Ion Homeostasis in the Hypoxic Brain

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
Prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 21 februari 2014 om 16.45 uur

door

**Bas-Jan Zandt**

geboren op 24 januari 1985  
te Kampen

Promotor: Prof. dr. Ir. Michel J.A.M. van Putten

Assistent-promotor: Dr. Bennie ten Haken

## Samenvatting

Deze thesis beschrijft de rol van ion concentraties en neurale activiteit bij hypoxie en ischemie in het brein. Door energiegebrek faalt de homeostase van ion concentraties en verandert de neuronale dynamica. De depolarisatie van neuronen die hierdoor tijdelijk op kan treden, blokkeert niet alleen de neurale functie, maar kan uiteindelijk ook leiden tot celdood en massale hersenschade.

**Hoofdstuk 3** behandelt een direct meetbaar effect van een complete stop van de ionpompen. In experimenten met ratten (van Rijn et al, PLoS One 6, e16514, 2011) vertoonde het elektro-encefalogram (EEG) een plotselinge golf met hoge amplitude, een minuut na onthoofding. Er werd gespeculeerd dat deze golf duidt op een plotselinge dood van de neuronen in het brein. Een computationeel model van een enkel neuron en zijn intra- en extracellulaire ion concentraties laat het fysiologisch mechanisme zien achter deze golf: het stoppen van de Na/K-pomp leidt tot het lekken van kalium uit de cel. Boven een kritieke grens leidt tot de generatie van actie potentialen, die snel kalium vrij laten komen. Dit veroorzaakt een plotselinge depolarisatie. In combinatie met een hoog doorlaat-filter zorgt dit voor de golf in het EEG. Dit proces is niet noodzakelijkerwijs irreversibel.

In **hoofdstuk 4** wordt verspreidende depolarisatie (spreading depolarization, SD) behandeld, een fenomeen wat een belangrijke rol speelt bij een beroerte en migraine. Ondanks deze belangrijke rol zijn de onderliggende processen van de propagatie van SD slecht begrepen. Een versimpeld model dat zowel fysiologisch is als kwantitatief wordt beschreven. De concentraties van excitatoire substanties (glutamaat en kalium) tijdens de start van SD kunnen worden beschreven met een reactie-diffusie vergelijking. Oplossingen van deze vergelijking beschrijven de golfvorm, de voortplantingssnelheid en de susceptibiliteit van het weefsel voor SD, in slechts vier parameters: de snelheden waarmee kalium/glutamaat vrijkomen en weer opgenomen worden, de concentratiedrempel waarboven cellen geëxciteerd worden en de effectieve diffusieconstante. Dit theoretische raamwerk zorgt voor een intuïtief begrip en maakt analyse van experimentele resultaten mogelijk in deze vier termen. De theoretisch voorspelde golfvorm komt overeen met die van gemeten kalium concentraties bij ratten in de literatuur.

**Hoofdstuk 5** behandelt de neurodynamica tijdens anoxische depolarisatie. Deze depolarisaties spelen een rol bij beroertes, migraine en epilepsie. Een van de effecten van energiedepletie is experimenteel gesimuleerd door de Na/K-pompen te blokkeren met ouabain. Hierbij is de membraanspanning van piramidale cellen gemeten. Tijdens de resulterende depolarisaties zijn vijf verschillende types dynamisch gedrag geobserveerd. Een bifurcatieanalyse van een Hodgkin-Huxley cel liet zien dat deze verschillende responsen allemaal vertoond kunnen worden door een en dezelfde cel met normaal functionerende ion kanalen. De specifieke respons wordt bepaald door het verloop van de intra- en extracellulair concentraties natrium en kalium.

In **hoofdstuk 6** worden differentiaalvergelijkingen voor een neuraal massa model afgeleid. In tegenstelling tot bestaande modellen, zijn deze vergelijkingen geheel afgeleid van de eigenschappen van de enkele cellen en hun connecties. Een



"sigmoïdale functie" is afgeleid van de vuurfrequentie-curve van de enkele cel en de variantie van de synaptische input. Daarbij zijn de varianties van de vuurfrequenties en de synaptische conductanties bepaald. Het model reproduceert het dynamische gedrag van twee populaties Hodgkin-Huxley cellen die synaptisch gekoppeld zijn zeer accuraat. Dit maakt het mogelijk om de macroscopische activiteit te onderzoeken die ontstaan door kanaalziekten, kanaalblokkers of pathologische ion concentraties.

Verscheidene vragen moeten nog beantwoord worden om medicatie te kunnen onderzoeken die ischemische schade voorkomt en diagnose van postanoxische patiënten te kunnen verbeteren. Een aanpak om deze vragen te beantwoorden met behulp van experimenten en mathematische modellen wordt beschreven.

# Neurologie

## Predicting fluid responsiveness in ICU patients From physiology to bedside

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
Prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 27 juni 2014 om 16.45 uur

door

**Benno Lansdorp**

geboren op 1 september 1982  
te Amersfoort, Nederland

Promotors: Prof. dr. ir. M.J.A.M. van Putten  
Prof. dr. J.G. van der Hoeven

Assistant-Promotor: Dr. J. Lemson

Referee: Prof. dr. P. Pickkers

Opponents: Prof. dr. ir. P.H. Veltink  
Dr. ir. F.H.C. de Jongh  
Prof. dr. J. Bakker  
Dr. J.J. Maas

## Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft ons onderzoek naar de optimalisatie van de bloedsomloop (circulatie) bij kritiek zieke patiënten op de intensive care. Het belangrijkste doel van de bloedsomloop is het aanvoeren van zuurstof naar de verschillende weefsels en organen in het menselijk lichaam. Bij patiënten op de intensive care afdeling is de circulatie vaak verstoord, waardoor een adequate zuurstofvoorziening niet gewaarborgd is. Een verminderd zuurstof aanbod aan de weefsels kan leiden tot een langere ziekteduur en zelfs het overlijden van een patiënt. Het beoordelen van de circulatie van de patiënt is dan ook een dagelijks terugkerend fenomeen op de intensive care. Tegelijkertijd is dit een van de moeilijkste handelingen, omdat een falende circulatie veroorzaakt kan worden door een (combinatie van) verminderde hartfunctie, verminderde vaatfunctie of een verlaagde hoeveelheid circulerend bloed.

Het toedienen van extra vocht aan de bloedsomloop wordt vaak gezien als de eerste stap in de behandeling van een inadequate circulatie. In het ideale geval zal deze toename van het circulerend volume leiden tot een verhoging van het hartminuutvolume, de hoeveelheid bloed die het hart per minuut rondpompt. Het blijkt echter dat bij 50% van de patiënten deze vochttoediening niet leidt tot een verhoging van het hartminuutvolume en dus ook niet tot een verhoging van het zuurstofaanbod aan de weefsels. In deze patiënten, de zogenaamde non-responders, kan overvulling leiden tot oedeemvorming, hartfalen, verlengde ziekenhuisopname en zelfs overlijden.

Het is dan ook belangrijk om in de praktijk parameters te hebben die de respons op een volume bolus (volume responsiviteit) voorspellen, ofwel, onderscheid kunnen maken tussen volume responders en non-responders, om zo het hartminuutvolume te optimaliseren en de kans op overvulling te minimaliseren. Het voorspellen van de volume responsiviteit is de afgelopen decennia dan ook een belangrijk onderwerp geweest in het anesthesie en intensive care onderzoek. Hierbij is gebleken dat symptomen als urineproductie en temperatuur van de huid, maar ook statische indicatoren voor de volume-status zoals arteriële bloeddruk of centraal veneuze druk, onbetrouwbaar zijn in het voorspellen van de effecten van een volume toediening.

In dit proefschrift hebben we ons gericht op het gebruik van dynamische indices als parameters voor het voorspellen van volume responsiviteit. Deze dynamische indices zijn variaties in de bloeddruk of slagvolume van het hart die ontstaan als gevolg van drukvariaties in de thorax (intrathoracale drukvariaties) tijdens mechanische beademing. Een verhoging van de intrathoracale druk bij inademing zal leiden tot een verlaging van de vulling (of vullingsdruk ofwel preload) en een verhoging van de uitstroomweerstand (of afterload) van het rechterventrikel (rechter hartkamer). Dit leidt bij preload-gevoelige patiënten tot een daling van het slagvolume van het rechterventrikel tijdens de (mechanische) inademing, wat vervolgens zorgt voor een daling van het slagvolume van het linke ventrikel tijdens de uitademing. Deze dynamische indices, waar de pulsdruk variatie (PPV) een voorbeeld van is, geeft dus aan of er bij de patiënt sprake is van preload-reserve (en het hart opereert op het steile deel van de hartfunctie curve, wat aangeeft dat een patiënt baat heeft bij extra vulling), of dat de vulling van het hart al verzadigd is (en het hart opereert op het vlakke deel van de hartfunctie curve, wat aangeeft dat een volume bolus mogelijk schadelijk is voor de patiënt).

Een inleiding in dit onderwerp wordt gegeven in **hoofdstuk 1**. De overige hoofdstukken, opgedeeld in 3 delen, beschrijven ons onderzoek. Dit omvat een assessment van de klinische toepasbaarheid van de dynamische indices in volwassenen en neonaten (pasgeborene) en een meer fundamentele zoektocht naar de oorsprong van de dynamische indices, samengevat in een mathematisch simulatie model met als doel het vergroten van de betrouwbaarheid van dynamische indices met betrekking tot het voorspellen van volume responsiviteit. Tevens hebben we naar mogelijkheden gekeken om volume responsiviteit vast te stellen op basis van niet-invasieve metingen.

## **Deel I - Dynamische indices en volume responsiviteit**

In **hoofdstuk 2** hebben we de waarde van de dynamische indices als voorspeller van volume responsiviteit beoordeeld bij patiënten met gecontroleerde mechanische beademing, geassisteerde mechanische beademing en spontane ademhaling. Wij concluderen dat de eerste stap na het vaststellen van een inadequate circulatie bij een patiënt, het beoordelen van het hartritme is. Bij een irregulier hartritme is het toepassen van dynamische indices namelijk niet gevalideerd en wordt een 'passive leg-raising-test' (PLR-test) aangeraden in combinatie met een hartminuutvolumemeting. Hierbij worden de benen van de patiënt omhoog getild zodat er bloed uit de benen naar het hart stroomt en zo een kunstmatige en omkeerbare volume bolus gesimuleerd wordt. De PLR-test is ook de beste keus bij patiënten die geassisteerd beademd worden of spontaan ademen. Wanneer een PLR-test niet mogelijk is, kan deze vervangen worden door de snelle toediening van een kleine hoeveelheid vocht, ook in combinatie met een hartminuutvolume-meting. Bij patiënten aan de gecontroleerde beademing met een teugvolume groter dan 8 ml/kg, een regulair hartritme en een pulsdruk variatie groter dan 12% adviseren wij een volume bolus.

In **hoofdstuk 3** hebben we deze theorie geëvalueerd in 47 volume bolussen bij IC-patiënten. Daarbij hebben we de gevolgen onderzocht met betrekking tot de voorspellende waarde van de dynamische indices wanneer er niet aan de voorwaarden van regulair hartritme en mechanische beademing voldaan wordt. Hieruit bleek inderdaad dat de voorspellende waarde hoog is bij de patiëntenpopulatie die beademd wordt met teugvolumes groter dan 7 ml/kg, een regulair hartritme hebben en waarbij de dynamische indices ademteug voor ademteug berekend worden. Echter, het bleek ook dat deze voorspellende waarde werd gereduceerd tot 0.5 bij patiënten die beademd werden met teugvolumes kleiner dan 7 ml/kg en waarbij de dynamische indices berekend werden op basis van 30 seconden zonder dat mogelijk aanwezige onregelmatigheden in het hartritme werden gefilterd.

In neonaten die mechanisch beademd worden zijn deze dynamische indices ook waar te nemen. De frequentie waarmee de pulsdruk varieert komt echter vaak niet overeen met de ademhalingsfrequentie. Hierdoor is het onduidelijk of de ademhaling wel de oorzaak is van de waargenomen pulsdruk variaties, en of deze potentieel bruikbaar zijn bij het voorspellen van de gevolgen van volume therapie volgens dezelfde theorie als bij volwassen IC-patiënten. In **hoofdstuk 4** hebben wij

aangetoond dat ondanks dat deze frequentie niet altijd overeen komt, de variaties in pulsdruk inderdaad veroorzaakt worden door de beademing. Echter, door het zeer lage aantal hartslagen per ademteug, die ook de oorzaak blijkt van de mismatch tussen de frequentie van de variatie van de pulsdruk en die van de ademhaling, is het onwaarschijnlijk dat de dynamische indices ook bij neonaten kunnen worden gebruikt voor het voorspellen van volume responsiviteit.

## **Deel II - distributie van de luchtwegdruk tijdens mechanische beademing**

De grote hoeveelheid beperkingen en de daarmee gepaarde beperkte toepasbaarheid van dynamische indices in de dagelijkse praktijk, wordt naar alle waarschijnlijkheid onder andere veroorzaakt door een gebrek aan inzicht in de exacte fysiologie. Om deze reden hebben we in het tweede deel van dit proefschrift gekeken naar de achterliggende principes van de hart-long interactie om het begrip hiervan te vergroten. In **hoofdstuk 5** hebben we bepaald in welke mate de verhoging van de luchtwegdruk als gevolg van mechanische beademing wordt doorgegeven aan de verschillende compartimenten in de thorax (borstkas), en hoe dit de circulatie beïnvloedt. Ook hebben we het effect van teugvolume en elasticiteit van de thoraxwand hierop onderzocht. Door het meten van de druk rondom de longen (pleurale ruimte) en de druk in het hartzakje bij patiënten na een open-hart operatie hebben wij aangetoond dat ongeveer 2/3de van de luchtwegdruk wordt doorgegeven aan de pleuraholte. Bij het hartzakje is dit ongeveer 1/3de. Deze percentages werden niet beïnvloed door het variëren van het teugvolume, maar werden wel verhoogd door een afname van de elasticiteit van de thoraxwand. Aan de hand van deze resultaten hebben wij een voorstel gedaan om de huidige drempelwaarden van de dynamische indices aan te passen aan het toegepaste teugvolume en de aanwezige elasticiteit van de thorax.

Naast elasticiteit van de thoraxwand, is ook de elasticiteit van de long bepalend voor de mate waarin de luchtwegdruk wordt doorgegeven aan de rest van de thorax. In **hoofdstuk 6** hebben wij in een pediatrisch dierenmodel laten zien dat met afgenomen elasticiteit van de long (dit werd bereikt door de surfactant van de longen van de lammetjes uit te spoelen door middel van lavage), de distributie van de luchtwegdruk naar de pleurale ruimte inderdaad wordt verminderd. Daarentegen hebben wij in deze studie ook aangetoond dat niet de transpulmonale druk (gerelateerd aan de long elasticiteit), maar voornamelijk de pleurale druk (bepaald door het teugvolume gedeeld door de thoraxwand elasticiteit) de waarde van de dynamische indices bepaald. Ook hebben wij laten zien dat het openen van de buikholte, in het geval van een open-buik operatie, de waarde van de dynamische indices bijna halveert (**Hoofdstuk 7**). Deze bevinding verklaart de eerder gevonden resultaten van anderen dat de voorspellende waarde van de dynamische indices sterk gereduceerd is in deze situatie. Op basis van onze studie veronderstellen wij dat dit wordt veroorzaakt door een verminderde hart-long interactie als gevolg van de toegenomen elasticiteit van de thoraxwand door een afname van de intra-abdominale druk na het openen van de buikwand.

Het grote aantal parameters dat van invloed is op de hart-long interactie, en daarmee het ontstaan van de dynamische indices, maakt het moeilijk de waarde van de dynamische indices te interpreteren aan het bed van de patiënt en daar klinische consequenties aan te verbinden. Om de door ons opgedane kennis met betrekking

tot de onderliggende fysiologie samen te vatten, en het inzicht hierin te kunnen vergroten, hebben wij hier een wiskundig model van gemaakt. Dit wiskundige model, beschreven in **hoofdstuk 8**, beschrijft de fysiologie van de hart-long interactie op basis van de meest relevante parameters in relatie met de dynamische indices en volume responsiviteit. Het model kan gebruikt worden voor het simuleren van de invloed van deze parameters op de dynamische indices voor onderwijsdoeleinden. Daarnaast zou het in de toekomst patiënt-specifiek gemaakt kunnen worden om in de klinische praktijk, bij de individuele patiënt, de respons van een volume bolus te kunnen voorspellen.

### **Deel III - Niet-invasieve methodes voor het voorspellen van volume responsiviteit**

Op de intensive care wordt de bloeddrukcurve, die nodig is voor het berekenen van de dynamische indices, verkregen door middel van een invasieve arteriële katheter. Het kan echter ook relevant zijn om de waarde van de dynamische indices te weten in situaties waar intra-arteriële monitoring niet beschikbaar is, bijvoorbeeld bij operaties waar invasieve monitoring niet noodzakelijk is, of bij patiënten op de spoedeisende hulp. In deze situaties is het mogelijk om de bloeddruk curve te verkrijgen middels een opblaasbare vingermanchet. In **hoofdstuk 10** hebben wij bij beademde IC-patiënten aangetoond dat het mogelijk is om de pulsdruk variatie en de slagvolume variatie betrouwbaar te meten met behulp van deze technologie. Echter, de toepassing van de dynamische indices is nog steeds beperkt waardoor de PLR-test en de traditionele kleine volume bolus in combinatie met een hartminuutvolume-meting in veel gevallen nog steeds de voorkeur heeft. Om deze reden hebben wij ook de betrouwbaarheid onderzocht van de hartminuutvolume-berekening op basis van de pulse-contour techniek gebaseerd op de niet-invasief gemeten bloeddrukcurve. In **hoofdstuk 9** beschrijven wij dat ondanks dat de niet-invasieve methode om het hartminuutvolume te berekenen niet uitwisselbaar blijkt met traditionele transpulmonale thermodilutie-techniek, de niet-invasieve methode wel in staat is om veranderingen in hartminuutvolume, welke juist relevant zijn in combinatie met de PLR-test, adequaat te registreren. De mogelijkheid om de veranderingen in hartminuutvolume te monitoren en de dynamische indices te berekenen, suggereert dat de niet-invasieve techniek gebruikt kan worden, eventueel in combinatie met de PLR-test, om volume responsiviteit te voorspellen. In een observationele studie, beschreven in **hoofdstuk 11**, bevestigen we deze hypothese met betrekking tot het gebruik van de dynamische indices berekend op basis van de niet-invasieve bloeddruk curve. Het gebruik van de verandering van het niet-invasief berekende hartminuutvolume blijkt echter niet sensitief genoeg voor de toepassing van het voorspellen van volume responsiviteit. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat de nauwkeurigheid van de niet-invasieve meting van de verandering van hartminuutvolume op basis van de PLR-test, in combinatie met de thermodilutie techniek voor het bepalen van de respons op de daadwerkelijke fluid challenge, te laag is voor het betrouwbaar bepalen van de gevoeligheid en aspecificiteit.

## Conclusies

Ondanks dat de dynamische indices in theorie zeer goede voorspellers zijn van volume responsiviteit, blijken deze in de praktijk enkel van toepassing op een selecte groep patiënten. Door fundamenteel-fysiologische onderzoek hebben wij de kennis over en het inzicht in de onderliggende principes van de dynamische indices vergroot, en hebben wij een aantal handvatten gegeven welke de klinische toepasbaarheid en betrouwbaarheid vergroten. Daarnaast hebben wij aangetoond dat het in een aantal gevallen mogelijk is om volume responsiviteit op basis van dynamische indices te voorspellen op basis van non-invasieve bloeddrukmetingen. Ook dit draagt bij aan de klinische toepasbaarheid.

Echter, door de grote complexiteit van de onderliggende fysiologie, en de hoeveelheid betrokken parameters, is het onwaarschijnlijk dat dynamische indices generiek toepasbaar zullen worden voor de IC-patiënt. Toekomstig onderzoek zal zich daarom meer moeten richten op eenvoudigere parameters die zich dichterbij de fundamentele fysiologie van ondervulling liggen, of op parameters die meer zeggen over het einddoel van de circulatie, zoals zuurstofspanning in de weefsels. Doordat deze parameters minder gevoelig zijn voor omgevingsfactoren, zullen deze parameters breder toepasbaar zijn binnen en buiten de Intensive Care.

# Neurologie

## Identification of connectivity in human motor control: Exciting the afferent pathways

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op donderdag 9 oktober 2014 om 14.45 uur.

door

**Sanne Floor Campfens**

geboren op 18 januari 1985  
te Amsterdam

Promotoren: prof. dr. ir. H. van der Kooij  
prof. dr. ir. M.J.A.M. van Putten

Copromotor: dr. ir. A.C. Schouten

Referent: dr. G. Nolte

Leden: prof. dr. ir. P.H. Veltink  
prof. dr. R.J.A. vanWezel  
prof. dr. ir. D.F. Stegeman  
prof. dr. G. Kwakkel



## Samenvatting

Verschillende onderdelen van het centraal zenuwstelsel zijn betrokken bij het aansturen van bewegingen. Zo vereist bewegingsaansturing de uitwisseling van informatie tussen groepen neuronen op verschillende plekken in het centraal zenuwstelsel. De informatie-uitwisseling komt tot stand door de formatie van functionele netwerken van groepen neuronen die de oscillaties in hun activiteit met elkaar synchroniseren. In dit proefschrift wordt de ontwikkeling en evaluatie beschreven van technieken om corticomusculaire connectiviteit (connectiviteit tussen cortex en spieren) te kwantificeren.

Intramusculaire coherentie (IMC) kwantificeert de centrale (supra-spinale) aansturing richting verschillende delen van een spier. Omdat IMC analyse geen complexe meettechnieken vereist is het een aantrekkelijke techniek om toe te passen tijdens functionele motorische taken zoals lopen. Echter, de toepasbaarheid van IMC-analyse is beperkt door de lage betrouwbaarheid en overeenstemming van IMC-variabelen tussen meetsessies (**hoofdstuk 2**). Evaluatie van het onderscheidend vermogen van de IMC-variabelen liet zien dat er grote verschillen tussen IMC-variabelen nodig zijn om een verschil tussen meetsessies aan te tonen. Corticomusculaire coherentie (CMC) is de coherentie tussen corticale activiteit, gemeten met EEG of MEG, en spieractiviteit, gemeten met EMG. Het is een veelvuldig toegepaste maat voor corticomusculaire connectiviteit. De fase van de complexe CMC wordt vaak geïnterpreteerd als een tijdsvertraging ten gevolge van het transport van informatie tussen cortex en spieren. Wij hebben laten zien dat fase-analyse om tijdsvertragingen te schatten onbetrouwbare resultaten geeft binnen gesloten-lussystemen (**hoofdstuk 3**). Er wordt steeds meer bewijs gepresenteerd dat CMC ontstaat binnen een gesloten-lussysteem, daardoor is fase-analyse van CMC geen valide methode om tijdsvertragingen te schatten tussen cortex en spieren.

Gebaseerd op technieken uit de systeem identificatie, zijn er twee maten voor richtingspecifieke gepresenteerd (**hoofdstuk 4 en 6**). Externe mechanische verstoringen zijn toegepast om het gesloten-lussysteem van bewegingsaansturing 'open' te maken. Twee connectiviteitsmaten zijn afgeleid van de toepassing van externe positieverstoringen tijdens een statische motorische taak: positie-corticale coherentie (PCC) en door spier-rek opgewekte potentialen (StrEPs). Omdat de externe mechanische verstoringen het bewegingsaansturingssysteem 'binnen' komen aan het begin van de van de afferente sensorische banen, is integriteit van de van de afferente sensorische banen een voorwaarde voor de detectie van PCC en StrEPs.

Positie-corticale coherentie kwantificeert de correlatie in het frequentiedomein tussen de positieverstoring en corticale activiteit, gemeten door middel van EEG. Aanwezigheid van significante PCC op een specifieke frequentie geeft aan dat de corticale activiteit is gesynchroniseerd met de positieverstoring op de betreffende frequentie. In gezonde proefpersonen ( $n = 22$ ) is significante PCC gelokaliseerd sensorische-motorische cortex contralateraal aan de positieverstoring.

Positie-corticale coherentie heeft een belangrijk voordeel ten opzichte van CMC gemeten tijdens een onverstoord motorische taak. Significante CMC wordt gevonden in slechts 40% van een normale gezonde populatie. Significante PCC werd gevonden in alle normale gezonde proefpersonen. Daarnaast is het niet mogelijk om onderscheid te maken tussen efferente en afferente paden bij

veranderingen in CMC. Positie-corticale coherentie reflecteert specifiek connectiviteit via de afferente paden.

De spier-rek opgewekte potentialen representeren het tijdsverloop van de corticale activatie in reactie op kortdurende positieverstoringen. Pieken in de StrEP op verschillende latenties maken het mogelijk om verschil te maken tussen de aankomst van sensorische feedback op de cortex en de daarop volgende verwerking van die informatie. In gezonde proefpersonen ( $n = 22$ ), wordt de StrEP gekarakteriseerd door een vroege piek, binnen 60ms na de inzet van de beweging, gelokaliseerd op de contralaterale motorische cortex. De vroege piek wordt gevolgd door een complex van latere pieken tussen 60 en 300ms na de inzet van de beweging. Spier-rek opgewekte potentialen hadden een consistente vormen eigenschappen tussen verschillende taken en sessies.

Ook na een herseninfarct kan connectiviteit via de afferente paden gemeten worden met PCC of StrEPs. Alle proefpersonen die een herseninfarct hadden meegemaakt lieten PCC (**hoofdstuk 5**) en StrEP (**hoofdstuk 6**) zien. Integriteit van de afferente paden kon zelfs gemeten worden in proefpersonen met een zeer slechte motorische functie, zij waren niet in staat om een motorische taak uit te voeren. Proefpersonen na een herseninfarct lieten abnormale StrEP vormen zien, maar er was geen significant verschil tussen individuen met goede en slechte motorische functie. Echter, de aanwezigheid van PCC verschilde wel tussen proefpersonen met goede en slechte functie. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of PCC kan bijdragen in het beter voorstellen van het potentiële herstel van motorische functie na een CVA. Mogelijk zou PCC ook kunnen worden toegepast om revalidatietherapie specifiek aan te bieden binnen kritische tijdsvensters van herstel.

# Neurologie

## Eeg monitoring in postanoxic coma

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 10 januari 2014 om 14.45 uur

door

**Marleen Catharina Tjepkema-Cloostermans**

geboren op 6 augustus 1985  
te Enschede

Promotor: Prof. dr. ir. M.J.A.M. van Putten

Assistent Promotor: dr. J. Hofmeijer

Leden: dr. A. Beishuizen  
K. Schindler  
Prof. dr. J. Stam  
Prof. dr. J.G. van Dijk  
Prof. dr. S.A. van Gils  
Prof. dr. R.J.A. van Wezel

## Samenvatting

Het elektro-encefalogram (EEG) bevat kan gebruikt worden voor het voorspellen van zowel goede als slechte neurologische uitkomst in patiënten met postanoxische encefalopathie na een hartstilstand, die behandeld worden met milde therapeutische hypothermie. Een slechte neurologische uitkomst kan 24 uur na de hartstilstand betrouwbaar worden voorspeld op basis van de gecombineerde groep van iso-elektrische, laag gevolteerde en burst-suppressie patronen met identieke bursts, met een sensitiviteit van 48% (95% betrouwbaarheidsinterval: 35–60%) en een specificiteit van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval: 94–100%) (**Hoofdstukken 2 en 4**). Daarentegen, is de sensitiviteit van een bilateraal afwezige SSEP response slechts 24% (95% betrouwbaarheidsinterval: 10–44%) (**Hoofdstuk 2**). “Burst-suppressie met identieke bursts” is een onderscheidend en pathologisch EEG-patroon, dat wordt gekarakteriseerd door bursts met een hoge mate van gelijkenis. Burst-suppressie met identieke bursts kan alleen worden gezien na diffuse cerebrale ischemie en is onvermijdelijk geassocieerd met slechte neurologische uitkomst (**Hoofdstuk 3**). Daarnaast zijn normale of diffuus vertraagde EEG-patronen, gemeten 12 uur na de hartstilstand sterk geassocieerd met een goede neurologische uitkomst, met een sensitiviteit van 57% (95% betrouwbaarheidsinterval: 42–71%) en een specificiteit van 96% (95% betrouwbaarheidsinterval: 86–100%) (**Hoofdstukken 2 en 4**). Het toegenomen gebruik van EEG-monitoring leidt tot een toename in de detectie van elektrografische insulten en status-epilepticus. Echter, op dit moment is het nog onduidelijk of en hoe agressief patiënten met deze patronen behandeld moeten worden. In onze retrospectieve studie liet een gematigde behandeling met anti-epileptica geen verbetering zien in de uitkomst van patiënten met een elektrografische status-epilepticus na een hartstilstand (**Hoofdstuk 5**).

Kwantitatieve EEG-analyse kan helpen om de tijd die nodig is voor visuele interpretatie van langdurige EEG-registraties te reduceren en om de visuele analyse objectiever te maken. We hebben twee computer algoritmes geïmplementeerd die kunnen bijdragen aan de interpretatie van langdurige EEG-registraties. Het eerste systeem kan gebruikt worden voor real-time classificatie van het EEG in patiënten op de intensive care afdeling. Dit systeem heeft een nauwkeurigheid van 85–88% (**Hoofdstuk 6**). Daarnaast hebben we de “Cerebral Recovery Index (CRI)” geïntroduceerd, dit is een score van 0 tot 1, die gebruikt kan worden voor het graderen van EEG's in patiënten met postanoxische encefalopathie. Op het tijdstip 24 uur na de hartstilstand, was een CRI < 0.29 altijd geassocieerd met een slechte neurologische uitkomst, met een sensitiviteit van 55% (CI: 32–76%) en een specificiteit van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval: 86–100%). Op hetzelfde tijdstip, voorspelde een CRI > 0.69 goede neurologische uitkomst met een sensitiviteit van 25% (95% betrouwbaarheidsinterval: 10–47%) en een specificiteit van 100% (95% betrouwbaarheidsinterval: 85–100%) in de test set (**Hoofdstuk 7**).

Tot slot, hebben we met behulp van een computermodel aangetoond dat gegeneraliseerde periodieke ontladingen, een EEG-patroon dat kan worden gezien in patiënten met postanoxische encefalopathie, verklaard kunnen worden door selectieve ischemische schade van glutamaterge synapsen (**Hoofdstuk 8**).

# Reumatologie

Determinants of cardiovascular risk in current rheumatic practice

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
Prof. dr. H. Brinksma,  
volgens het besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 21 maart 2014 om 12.45 uur

door

**Inger Louise Meek**

geboren op 8 februari 1977  
te Hoogezand-Sappemeer

Promotor: Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar

Assistent Promotor: Dr. H.E. Vonkeman

Leden: Prof. dr. C. von Birgelen  
Dr. E. Taal  
Prof. dr. A. Maas  
Dr. H.S.J. Picavet  
Prof. dr. G.D. Kitas  
Prof. dr. G.A. Rongen  
Prof. dr. P. van Riel

## Samenvatting

In 1953 verscheen de eerste publicatie waarin een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit werd beschreven bij patiënten met de diagnose reumatoïde artritis, een algemeen voorkomende chronische reumatische ziekte welke zich voornamelijk manifesteert in ontsteking van gewrichten. Sindsdien is deze observatie vele malen bevestigd, de geschatte afname in levensverwachting van reumatoïde artritis patiënten ten opzichte van de algemene bevolking is vijf tot vijftien jaar. De jaarlijkse kans op het krijgen van een cardiovasculaire ziekte of event, dat wil zeggen een myocardinfarct, acuut coronair syndroom, acuut hartfalen of een coronaire interventie, of om aan een cardiovasculaire ziekte te overlijden is bij een reumatoïde artritis patiënt ca. 50% verhoogd ten opzichte van een gezonde leeftijdsgenoot van hetzelfde geslacht. Ook de jaarlijkse kans op een cerebrovasculaire ziekte lijkt verhoogd te zijn, maar in mindere mate, ca. 40%. Na de ontdekking van het met reumatoïde artritis geassocieerde verhoogde risico op ontwikkeling van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit, is ook bij enkele andere chronische reumatische ziekten de frequentie van voorkomen van cardiovasculaire events onderzocht. Hoewel het aantal studies minder groot is, zijn er duidelijke aanwijzingen dat ook bij ziekten als jicht, psoriasis en artritis psoriatica, de spondylartropathieën en osteoartrose de kans op het krijgen van een cardiovasculair event bij patiënten hoger is dan verwacht op basis van leeftijd en geslacht. Reumatische patiëntenpopulaties worden regelmatig gekenmerkt door de aanwezigheid van traditionele cardiovasculaire risicofactoren zoals middelbare of oudere leeftijd, roken van tabak, overgewicht, hypertensie, diabetes en dislipidemie. Deze kunnen de toename in cardiovasculaire morbiditeit echter niet geheel verklaren. Opvallend is dat bij atherosclerose, het proces dat door vorming, ruptuur en trombose van atheromateuze plaques in de arteriële vaatwand leidt tot het optreden van cardiovasculaire events, deels dezelfde ontstekings- of inflammatoire mediators en cellen betrokken zijn als bij chronische reumatische ziekten. Deze observatie vormt de grondslag voor de inflammatoire hypothese, waarbij chronische systemische reumatische ontsteking leidt tot arteriële vaatwand activatie en vorming van instabiele atheromateuze plaques, zich uiteindelijk openbarend in een cardiovasculair event.

Ook de medicamenteuze behandeling van reumatische ziekten kan het cardiovasculaire risico van patiënten beïnvloeden. Dit kan door specifieke kenmerken van een medicament, of door een niet geneesmiddel specifieke remming van systemische reumatische ontsteking. Drie belangrijke groepen geneesmiddelen binnen de reumatologie zijn de non-steroïdale anti-inflammatoire pijnstillers (NSAID's), glucocorticosteroïden en de synthetische en biologische 'disease modifying anti-rheumatic drugs' (DMARD's). NSAID's worden vanwege hun gerichte werkingsmechanisme en effectiviteit veel toegepast voor behandeling van nociceptieve pijn bij reumatische patiënten.

De laatste decennia zijn vele gerandomiseerde studies verschenen waarbij bij één of meerdere NSAID's een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte werd beschreven ten opzichte van placebo. Inmiddels is met meta-analyses aangetoond dat de grootte van het NSAID gerelateerde cardiovasculaire risico ligt tussen een factor 1.21 (naproxen, 95% CI 0.78-1.93) en 2.26 (ibuprofen, 95% CI 1.11-4.89). Waarschijnlijk is van geen enkel NSAID het cardiovasculair risico neutraal, met als mogelijke uitzonderingen naproxen en lage dosis celecoxib (kleiner dan 100 mg per

dag). Ook behandeling met glucocorticosteroiden lijkt geassocieerd te zijn met meer cardiovasculaire ziekte. De geobserveerde frequentie van cardiovasculaire complicaties neemt toe met de cumulatieve en actuele dagelijkse dosering van het medicament. In tegenstelling tot het mogelijk schadelijke effect van NSAID's en corticosteroiden, lijkt langdurig gebruik van DMARD's geassocieerd te zijn met een relatieve afname van cardiovasculaire events en mortaliteit. De literatuur hierover betreft voornamelijk reumatoïde artritis patiënten en het bewijs lijkt het krachtigst voor behandeling met methotrexaat, en in mindere mate de tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF) blokkerende middelen. Of TNF blokkerende middelen toegevoegde waarde hebben boven methotrexaat is nog onduidelijk, mogelijk wordt dit bepaald door de grootte van de algemene respons op de behandeling met TNF blokkerende middelen na 6 maanden.

De laatste decennia is de medicamenteuze behandeling van reumatoïde artritis patiënten ingrijpend veranderd door de algemene beschikbaarheid van krachtige synthetische en biologische DMARD's en de introductie van geprotocolleerde 'tight control' behandelstrategieën gericht op het bereiken van remissie van artritis binnen een zo kort mogelijk interval na het stellen van de diagnose. Als chronische systemische reumatische ontsteking inderdaad een doorslaggevende oorzakelijke factor is in de pathogenese van met reumatische ziekte geassocieerde cardiovasculaire events, zou men op basis van deze ontwikkeling een geleidelijke daling van cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis verwachten. Inmiddels hebben enkele studies bij reumatoïde artritis patiënten met een lage ziekteactiviteit ten opzichte van patiënten met een actieve reumatoïde artritis een daling in biomarkers van cardiovasculaire ziekte (hsCRP, totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio, NT-proBNP) en verbetering van vaatfunctie parameters laten zien. Deze ontwikkeling wordt echter nog niet eenduidig bevestigd door de resultaten van onderzoeken naar trends in reumatoïde artritis geassocieerde cardiovasculaire events en mortaliteit over de laatste 50 jaar.

Hiertoe aangezet door de wetenschappelijke literatuur over het verhoogde cardiovasculaire risico bij patiënten met reumatische ziekten, is het Reuma Centrum Twente in 2009 gestart met het in de dagelijkse praktijk protocollair screenen van al haar patiënten op traditionele cardiovasculaire risicofactoren. Zowel chronische als nieuwe patiënten krijgen bij het eerstvolgende polikliniekbezoek van hun behandelend reumatoloog persoonlijke en schriftelijke informatie over doel en inhoud van deze screening. Alle patiënten die toestemmen in deelname worden vervolgens gezien door een hiertoe opgeleide doktersassistente voor een kort gestandaardiseerd lichamelijk onderzoek en een korte enquête over demografische factoren, medische voorgeschiedenis, medicatiegebruik, rookgedrag en cardiovasculaire familieanamnese. Ten slotte wordt een nuchter bloedonderzoek verricht voor bepaling van een selectie cardiovasculaire biomarkers en ontstekingsparameters. Alle individuele resultaten van de screening zijn in gestructureerde vorm beschikbaar voor gebruik in de dagelijkse patiëntenzorg. Om de resultaten van de screening te evalueren en prospectief onderzoek naar cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit van de eigen populatie mogelijk te maken, werd de Arthritis Center Twente CardioVascular Disease (ACT-CVD) database gecreëerd. Alle patiënten die deelnemen aan de protocollaire cardiovasculaire screening worden tevens verzocht om informed consent voor inclusie in de database en periodieke follow up voor registratie van incidentie cardiovasculaire

events of overlijden. Deze follow up data worden verkregen door periodiek raadplegen van het elektronische ziekenhuisinformatiesysteem, en gevalideerd door controle van de medische status. Registratie van cardiovasculaire events en overlijden buiten het ziekenhuis vindt plaats door periodieke enquêtes van huisartsen en het raadplegen van de Nationale Register voor Overlijdensregistratie. De geanonimiseerde patiëntendata van het ACT-CVD cohort zijn beschikbaar voor onderzoeksdoeleinden, mits in overeenstemming met de primaire doelstelling van het ACT-CVD project, en alleen na revisie en goedkeuring van het onderzoeksprotocol door de Wetenschappelijke Commissie van het Reuma Centrum Twente.

Ondanks de uitgebreide literatuur betreffende cardiovasculaire ziekten bij artritis patiënten, zijn er nog vele vragen onopgehelderd. Enkele van deze vragen vormden samen het startpunt van dit proefschrift: Ten eerste, hoe verhouden verschillende reumatische aandoeningen zich tot elkaar betreffende traditionele cardiovasculaire risicoprofielen, en rechtvaardigt deze verhouding de huidige algemene focus op reumatoïde artritis als het gaat om cardiovasculaire complicaties bij reumatische ziekten? Ten tweede, kunnen wij reumatische ziekte specifieke cardiovasculaire risicofactoren onderscheiden, zoals biomarkers, ziektespecifieke kenmerken of behandelactoren, zodat we reumatische patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico beter en in een vroeger stadium kunnen identificeren? Ten derde, treedt reumatoïde artritis geassocieerde cardiovasculaire schade, zich uitend in cardiovasculaire events, ook op in een actuele reumatoïde artritis populatie, die behandeld wordt volgens een ‘tight control’ protocol gericht op het bereiken van stabiele remissie van artritis binnen een zo kort mogelijk interval na het stellen van de diagnose reumatoïde artritis? Ten vierde, draagt het gebruik van NSAID's bij aan de associatie tussen het hebben van een reumatische ziekte en een verhoogde kans op het krijgen van een cardiovasculair event?

**Hoofdstuk 2** presenteert een cross-sectionele studie naar de prevalenties van traditionele cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met verschillende reumatische diagnoses welke in 2009 werden geïncorporeerd in het ACT-CVD cohort: reumatoïde artritis (n=546), jicht (n=129), osteoartrose (168), auto-immuun bindweefselziekten (n=85), polymyalgia rheumatica (n=91) en chronische gegeneraliseerde of lokale pijnsyndromen (n=214). Deze prevalenties worden vergeleken met de prevalentie van dezelfde risicofactoren in een steekproef van de Doetinchem Cohort Studie, een langlopende populatiestudie naar ontwikkelingen in leefstijl en gezondheidsproblemen in de algemene populatie (n=4523).<sup>30</sup> Primaire uitkomstmaten waren aanwezigheid van hypertensie (systolische bloeddruk  $\geq 140$  mmHg en/of diastolische bloeddruk  $\geq 90$  mmHg en/of het gebruik van antihypertensieve medicatie), een afwijkend cholesterolprofiel (totaal cholesterol  $\geq 6.5$  mmol/L en/of HDL cholesterol  $< 0.9$  mmol/L en/of het gebruik van cholesterol verlagende medicatie), overgewicht (body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), obesitas (body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) en door de patiënt zelf gerapporteerd actueel roken van tabak.

De prevalenties van hypertensie (PACT=68%, Palgemeen=57%), overgewicht (PACT=72%, Palgemeen=62%), obesitas (PACT=30%, Palgemeen=17%) en roken van tabak (PACT=26%, Palgemeen=21%) waren significant hoger bij patiënten met een reumatische diagnose dan in de controlepopulatie. Vergeleken met de



controlepopulatie was het cardiovasculaire risicoprofiel van jicht patiënten het meest ongunstig, met significant verhoogde prevalenties van alle onderzochte risicofactoren. Met deze studie toonden wij dat traditionele, deels leefstijl geassocieerde en potentieel te beïnvloeden cardiovasculaire risicofactoren significant meer voorkomen bij patiënten met een reumatische diagnose in het algemeen, en niet alleen bij patiënten met reumatoïde artritis zoals gesuggereerd door voorafgaande literatuur.

In **hoofdstuk 3** onderzochten wij de mogelijke associaties van serum urinezuur spiegels, inflammatie en traditionele cardiovasculaire risicoparameters met het risico op cardiovasculaire events bij patiënten met jichtartritis (n=172) en patiënten met reumatoïde artritis (RA) of osteoartrose (OA) (n=686, 480 RA, 206 OA) met blanco cardiovasculaire voorgeschiedenis en geïncludeerd in het ACT-CVD cohort tussen februari 2009 en november 2011. Primaire uitkomstmaten waren systolische bloeddruk, totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio, geglycosyleerd hemoglobine (GlyHb) en body mass index (BMI) bij inclusie, respectievelijk de incidentie van eerste cardiovasculaire events.

De individuele cardiovasculaire risicofactoren systolische bloeddruk, totaal cholesterol/HDL-cholesterol ratio en body mass index bleken significant ongunstiger bij patiënten met jicht dan bij patiënten met een andere reumatische diagnose ( $p < 0.05$ ). Bij zowel reumatoïde artritis als bij osteoartrose patiënten correleerden de individuele cardiometabole risicofactoren met de serum urinezuurspiegel (RA: systolische bloeddruk, totaal cholesterol/HDL cholesterol ratio, BMI; OA systolische bloeddruk, totaal cholesterol/HDL cholesterol ratio, BMI, GlyHb;  $p < 0.05$ ). Deze correlaties waren afwezig in patiënten met jicht. Bij niet-jicht patiënten waren een urinezuurspiegel in het hoogste tertiel ( $> 0.34$  mmol/L) en NT-proBNP spiegel onafhankelijke voorspellers van het optreden van een eerste cardiovasculair event, tegen leeftijd en GlyHb spiegel bij patiënten met jichtartritis ( $p < 0.05$ ). Ten opzichte van niet-jicht patiënten met een serum urinezuur  $< 0.27$  mmol/L hadden zowel patiënten met jichtartritis als patiënten met een andere reumatische diagnose, maar met een urinezuur spiegel  $> 0.34$  mmol/L, een vergelijkbare significante 3-voudig verhoogde hazard ratio voor het optreden van een eerste cardiovasculair event binnen 3 jaar follow up. De aanwezigheid van jichtartritis, danwel een hogere urinezuurspiegel is derhalve bij patiënten met een reumatische aandoening mogelijk een betere predictor voor het optreden van een eerste cardiovasculair event dan sommige traditionele cardiovasculaire risicofactoren of inflammatoire parameters.

De doelstelling van **hoofdstuk 4** was meer informatie te verkrijgen over het cardiovasculaire risico in patiënten met reumatoïde artritis die behandeld worden volgens een intensieve 'tight control' behandelstrategie gericht op het behalen van een situatie van stabiele remissie van artritis binnen een zo kort mogelijk interval na het stellen van de diagnose. Wij verrichtten een prospectieve studie in het ACT-CVD cohort naar het optreden van eerste cardiovasculaire events bij reumatoïde artritis patiënten (n=480) behandeld volgens een eerder beschreven 'tight control' behandelprotocol en een gemiddeld lage ziekteactiviteit (n=480, 72% remissie, gemiddelde DAS-28  $2.5 \pm 1.2$  (ziekteactiviteitsscore in 28 gewrichten, remissie is gedefinieerd als een score  $\leq 2.6$ )), vergeleken met patiënten met osteoartrose (n=206). In een secundaire analyse spiegelde wij de incidentie van eerste

cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis aan de zelfgerapporteerde incidentie van cardiovasculaire ziekte in de Nederlandse algemene bevolking. Een andere secundaire uitkomstmaat was de bijdrage van behandelfactoren op het risico op eerste cardiovasculaire events bij reumatoïde artritis patiënten. De statistische analyses werden gecorrigeerd voor 10-jaars cardiovasculair risico scores bij inclusie in het ACT-CVD cohort. Na gemiddeld 3 jaar follow up was de incidentie van eerste cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis (21.0/1000 py, 95% CI 13.0-32.1) gelijk aan de incidentie bij patiënten met osteoartrose (29.7/1000 py, 95% CI 19.4-41.7). Er was geen trend naar een slechtere overleving bij reumatoïde artritis patiënten. De incidentie van eerste cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis was ook vergelijkbaar met de zelfgerapporteerde incidentie van cardiovasculaire ziekte in de algemene Nederlandse bevolking (RA 21.0/1000 py, 95% CI 13.0- 32.1; GP 21.7/1000 py, 95% CI 13.6-33.0;  $p > 0.999$ ). Het gebruik van methotrexaat was als enige behandelfactor significant geassocieerd met een betere cardiovasculaire overleving bij reumatoïde artritis patiënten (HR 3.89, 95%CI 1.77-8.55). De resultaten van deze studie suggereren een vergelijkbare incidentie van eerste cardiovasculaire events bij patiënten met intensief behandelde reumatoïde artritis en patiënten met osteoartrose, en mogelijk ook de algemene bevolking. Behandeling met methotrexaat is significant geassocieerd met een geringere kans op het krijgen van een eerste cardiovasculair event bij reumatoïde artritis patiënten.

**Hoofdstuk 5** presenteert een prospectieve studie naar het aandeel fatale cardiovasculaire events in het totaal van cardiovasculaire events (oftewel de 'case fatality') binnen de eerste 3 jaar follow up van het ACT-CVD cohort. Voorgaande studies in reumatoïde artritis populaties vonden een toegenomen 'case fatality' na myocardinfarct en een hogere frequentie van plotselinge hartdood ten opzichte van de algemene bevolking. Het doel van deze studie was de cardiovasculaire 'case fatality' te onderzoeken in een actuele, volgens een 'tight control' strategie behandelde populatie reumatoïde artritis patiënten. De resultaten van deze prospectieve analyse werden middels een literatuur overzicht vergeleken met cardiovasculaire 'case fatality' in historische cohorten. De studie werd verricht in 480 patiënten met reumatoïde artritis en blanco cardiovasculaire voorgeschiedenis die tussen februari 2009 en november 2011 werden geïncludeerd in het ACTCVD cohort. Met een COX-regressie analyse gecorrigeerd voor 10-jaars cardiovasculair risico scores bij baseline werd het risico op cardiovasculaire events bepaald en werden eventuele predictoren geïdentificeerd. De patiënten met reumatoïde artritis waren overwegend vrouw (72.3%) met een mediane ziekteduur van 4.2 jaar en hadden een gemiddelde DAS-28 score van 2.5 ( $\pm 1.2$  SD). Na een 3 jaar follow up hadden zich 29 eerste cardiovasculaire events voorgedaan, waarvan 2 fataal en 27 niet-fataal, corresponderend met 6.9% cardiovasculaire 'case fatality'. In vergelijking met voorgaande studies in de tijd opeenvolgende cohorten suggereert deze bevinding een afnemende trend in het aandeel fatale cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis van 52.9% in 1998 naar 6.9% in het ACT-CVD cohort.

NSAID's behoren tot de meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen binnen de reumatologie. Hoewel zeer effectief in de behandeling van nociceptieve pijn, brengt het chronisch gebruik van NSAID's ook belangrijke risico's op cardiovasculaire en

gastro-intestinale complicaties met zich mee. De meeste literatuur over de associatie tussen het gebruik van NSAID's en het optreden van cardiovasculaire events betreft populaties van klinische trials. In **hoofdstuk 6** bestudeerden wij de associatie van NSAID gebruik met het optreden van eerste cardiovasculaire events in de dagelijkse praktijk in een ongeselecteerde populatie patiënten met reumatische ziekten, inclusief patiënten van middelbare en oudere leeftijd en patiënten met comorbiditeit en comedatie. Na 3 jaar follow up van het ACT-CVD cohort deden wij een prospectieve analyse naar de associatie tussen continu gebruik van de meest frequent voorgeschreven NSAID's (naproxen, diclofenac, ibuprofen, meloxicam en COXIBs (etoricoxib en celecoxib)) en het optreden van eerste cardiovasculaire events bij patiënten met reumatoïde artritis of osteoartrose. De statistische analyses werden gecorrigeerd voor 10-jaars cardiovasculair risico scores bij baseline en het intermitterend gebruik van NSAID's. Van in totaal 686 geïncludeerde patiënten kregen 46, 37/552 niet-NSAID gebruikers en 9/134 NSAID gebruikers, een cardiovasculair event binnen een mediane follow up van 36 maanden. COX regressie analyse toonde een significante associatie tussen continu gebruik van ibuprofen (HR 3.59, 95%CI 1.08-11.93) of een COXIB (HR 4.86, 95%CI 1.47-16.11) bij baseline en het optreden van eerste cardiovasculaire events. Continu gebruik van ibuprofen of een COXIB was derhalve in een ongeselecteerde populatie patiënten met reumatoïde artritis of osteoartrose geassocieerd met een significante toename van het risico op eerste cardiovasculaire events na slechts 3 jaar follow up. Overwegende de relatief korte duur van follow up en de kleine patiëntenpopulatie kan op basis van deze gegevens niet geconcludeerd worden dat het langdurig gebruik van de andere onderzochte NSAID's, diclofenac, meloxicam en naproxen wel veilig is in de dagelijkse reumatologische praktijk. Hiervoor zijn herhaalde analyses na langduriger follow up noodzakelijk.

**Hoofdstuk 7** presenteert een ex-vivo experiment naar de farmacodynamische interactie tussen acetylsalicylzuur en verschillende cyclo-oxygenase (COX)-2-selectieve en niet-COX-1 of -2 selectieve NSAID's (naproxen, ibuprofen, meloxicam en etoricoxib) op de functie van trombocyten. NSAID's en acetylsalicylzuur worden vaak tegelijkertijd voorgeschreven aan reumatische patiënten met nociceptieve pijn en cardiovasculaire comorbiditeit. Hierbij kan interactie optreden omdat beide geneesmiddelen aangrijpen op de COX-enzymen voor hun therapeutisch effect. Het cardioprotectieve trombocyten aggregatie remmende effect van acetylsalicylzuur is geheel COX-1 afhankelijk. NSAID's kunnen of COX-1 en -2 selectief of alleen COX-2 selectief zijn. De studie was opgezet als een enkel blind, prospectief, placebo gecontroleerd, ex-vivo, serieel cross-over onderzoek bestaande uit driedaagse cycli gescheiden door wash-out perioden van minimaal 12 dagen. De studie werd uitgevoerd bij 30 gezonde vrijwilligers. Alle onderzochte NSAID's werden 2 uur vóór acetylsalicylzuur ingenomen. De ex-vivo trombocytenfunctie, uitgedrukt in closure time in seconden, werd gemeten met behulp van de Platelet Function Analyzer 100. Een verlenging in closure time bij opeenvolgende metingen tijdens één cyclus impliceerde een trombocytenremmend effect. Non-responders op acetylsalicylzuur, gedefinieerd als een verlenging in closure time <40% in een placebocyclus, werden uitgesloten van deelname. De significantie van geobserveerde verschillen in closure time werd statistisch getoetst met de Wilcoxon signed rank test. De resultaten van deze studie lieten zien dat de COX-1 en COX-2 selectieve NSAID's ibuprofen en

naproxen het door acetylsalicylzuur veroorzaakte trombocytremmend effect terugbrengen tot onder de non-respons drempel. De overwegend COX-2 selectieve NSAID's etoricoxib en meloxicam veroorzaakten geen significante verandering in het acetylsalicylzuur gemedieerde trombocytremmende effect. Samenvattend suggereren de resultaten van dit ex-vivo experiment dat de COX-1 affiniteit van een NSAID de grootte en daarmee het klinisch belang van de farmacodynamische interactie tussen het NSAID en acetylsalicylzuur bepaalt.

**Hoofdstuk 8** betreft een literatuuroverzicht waarin de kennis over de verschillende mechanismen achter de cardioprotectieve effecten van acetylsalicylzuur en de aan NSAID gebruik gerelateerde cardio- en renovasculaire complicaties wordt samengevat. In kwetsbare patiënten kan NSAID gebruik hypertensie, oedeem en hartfalen veroorzaken. Ook hebben analyses in klinische trial populaties laten zien dat gebruik van de meeste NSAID's gepaard gaat met een circa 1.5-voudig verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire events, uitgezonderd naproxen en mogelijk celecoxib in lage dosering ( $\leq 100$  mg per dag). De groeiende bewijslast aangaande het cardiovasculair risico van NSAID gebruik heeft in 2005 geleid tot een algemene 'black box' waarschuwing vanuit de Federal Drug Administration van de Verenigde Staten van Amerika. Het mogelijk additieve risico bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur voor cardiovasculaire profylaxe wordt besproken in de paragraaf over gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur en NSAID's. Hier wordt de combinatie beschreven als 'een duivel in vermomming'. Zoals ook reeds getoond in het ex-vivo experiment dat werd beschreven in **hoofdstuk 7**, competieren NSAID's met zowel COX-1 als -2 affiniteit met acetylsalicylzuur om eenieders bindingsplaats op het COX-1 enzym te bereiken. Gelijktijdig gebruik kan de binding van acetylsalicylzuur op het COX-1 enzym blokkeren, en hierdoor interfereren met het trombocytremmende effect van acetylsalicylzuur. Hoewel de beschreven farmacodynamische interactie kan worden voorkomen door inname van het NSAID twee uur na acetylsalicylzuur, wordt aangeraden NSAID's in het geheel niet voor te schrijven bij patiënten die ook acetylsalicylzuur als cardiovasculaire profylaxe gebruiken.

In **Hoofdstuk 9** werden de bevindingen van de voorafgaande hoofdstukken samengevat en bediscussieerd. Dit proefschrift heeft laten zien dat reumatische ziekten in het algemeen ten opzichte van de algemene bevolking geassocieerd zijn met een hoge prevalentie van meerdere traditionele cardiovasculaire risicofactoren, waarbij het patroon van individuele risicofactoren per reumatische ziekte kan verschillen. Waar in voorafgaande literatuur de focus voornamelijk lag op ongunstige cardiovasculaire risicofactoren bij reumatoïde artritis zagen wij dat dit risicoprofiel niet uniek is binnen een reguliere populatie van een polikliniek reumatologie, en mogelijk zelfs nog duidelijker aanwezig is bij andere patiëntengroepen zoals patiënten met jichtartritis. De belangrijkste bevindingen van dit proefschrift betreffen echter de resultaten van de eerste prospectieve analyses van het ACT-CVD cohort na 3 jaar follow up. Ten opzichte van voorgaande cohorten lijkt het additionele cardiovasculaire risico van reumatoïde artritis patiënten te normaliseren of in ieder geval te dalen: ten opzichte van patiënten met osteoartrose, en mogelijk zelfs ten opzichte van de algemene bevolking. Ook lijkt er sprake te zijn van een daling van het aandeel fatale events in het geheel van acute cardiovasculaire problemen. Het

gebruik van methotrexaat is geassocieerd met een lager risico op cardiovasculaire ziekte bij reumatoïde artritis patiënten. Continu NSAID gebruik, vooral ibuprofen en COXIBs, kan het risico op cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een reumatische aandoening verhogen. Zowel het mogelijk beschermend effect van methotrexaat als een mogelijk cardiovasculaire gevaar van NSAID's, al dan niet voorgeschreven in combinatie met acetylsalicylzuur, werden eerder beschreven in de literatuur. De resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift bevestigen het respectievelijk belang in de actuele dagelijkse reumatologie praktijk. Zeker bij hoog risico patiënten die al acetylsalicylzuur als cardiovasculaire profylaxe gebruiken, en waarbij COX-1 selectieve NSAID's door farmacodynamische interactie het cardioprotectieve effect van acetylsalicylzuur kunnen blokkeren, moet het gebruik van NSAID's omwille van het voorkomen van cardiovasculaire complicaties indien mogelijk worden vermeden. Het ACT-CVD cohort biedt vele mogelijkheden voor vervolgonderzoek. Follow up data over cardiovasculaire events en overlijden worden periodiek verzameld. Herhaling van onze analyses over 5, 10 en 15 of meer jaren zal ons een steeds definitiever beeld verschaffen van het cardiovasculaire risico van patiënten met verschillende reumatische ziekten en de consequenties van 'tight control' behandelingen voor de frequentie van cardiovasculaire complicaties op lange termijn. In de optimale situatie zouden wij hiervoor graag weer gebruik willen maken van een controlepopulatie uit de algemene bevolking van dezelfde geografische regio, zoals wij eerder konden dankzij de samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ook zal bij langere follow up en een steeds groter aantal cardiovasculaire events de mogelijke invloed van reumatische ziekte specifieke risicofactoren beter onderzocht kunnen worden. Eén van onze doelen is te komen tot ziektespecifieke risicomodellen voor de verschillende reumatische ziektebeelden. Uiteindelijk dient het onderzoek naar reumatische ziekte geassocieerde cardiovasculaire aandoeningen niet te blijven steken in beschrijving van de huidige situatie. Er is behoefte aan gerichte risico-interventies, gebaseerd op de resultaten van de bovenstaand beschreven onderzoeksgebieden. De (kosten) effectiviteit hiervan moet worden getoetst in klinische trials, maar belangrijker nog na implementatie in de klinische praktijk.

### **Conclusies**

De prevalentie van leefstijl geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren is hoog bij reumatische ziekten in het algemeen, specifieke reumatische aandoeningen kunnen verschillen in cardiovasculair risicopatroon vergeleken met de algemene bevolking. Het cardiovasculaire risico van patiënten met een stabiel lage artritis activiteit en 'tight controlled' reumatoïde artritis is mogelijk lager dan geschat in historische cohorten van patiënten met matige tot hoge artritis activiteit. Deze observatie moet nog worden bevestigd in directe vergelijkingen met de algemene bevolking en na langduriger follow up. Continu gebruik van NSAID's is een belangrijke behandelfactor die bijdraagt aan het cardiovasculair risico bij patiënten met reumatische ziekten. NSAID's moeten vooral worden vermeden in die patiënten welke tevens behandeld worden met acetylsalicylzuur in het kader van cardiovasculaire profylaxe.

# Reumatologie

## Application of Item Response Theory to Physical Function Assessment in Rheumatoid Arthritis

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus, Prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op woensdag 25 juni 2014, 16:45

door

**Antonius Hendrikus Oude Voshaar**

geboren op 31 mei 1982  
te Oldenzaal

Promotoren: Prof dr. M.A.F.J. van de Laar  
Prof dr. C.A.W. Glas

Assistent-promotor: Dr. P.M. Ten Klooster

Leden: Prof. E. Krishnan  
Prof. dr. P.C.M. van Riel  
Prof. dr S. van der Linden  
Prof. dr. R. Sanderman  
Dr H. Vonkeman  
Dr. E. Taal

## Samenvatting

Fysiek functioneren is een gevestigd uitkomstdomein in het veld van reumatoïde artritis onderzoek. Sinds fysiek functioneren voor het eerst is voorgesteld als kern uitkomstdomein in dit veld, heeft het meten van fysieke beperkingen zich ontwikkeld van simpele, gestandaardiseerde prestatietests tot patiënt gerapporteerde uitkomst instrumenten die beogen een omvattende evaluatie te verschaffen van de verschillende aspecten van het functioneren van de patiënt. De resultaten van twee systematische literatuurstudies in **hoofdstuk 2** laten zien dat er maar liefst 26 verschillende vragenlijsten beschikbaar zijn voor het meten van fysiek functioneren bij patiënten met reumatoïde artritis, waarvan 10 er ook zijn geëvalueerd bij Nederlands sprekende patiënten. De interpreteerbaarheid van fysiek functioneren uitkomsten wordt belemmerd door de beschikbaarheid van zo veel verschillende instrumenten met elk zijn eigen unieke items en scoringsprocedures, zodat studies die verschillende vragenlijsten gebruiken vaak moeilijk te vergelijken zijn. Verder is het zo dat hoewel veel van de geëvalueerde vragenlijsten over voldoende inhoudsvaliditeit en constructvaliditeit bleken te beschikken, vloer en plafond effecten ook vaak aanwezig bleken te zijn, zelfs bij de meest gebruikte vragenlijsten en met name in recentere studies. Dit was een verwachte bevinding met het oog op de bekende heterogeniteit van fysieke belemmeringen bij patiënten met reumatoïde artritis en doordat de geïnccludeerde vragenlijsten een beperkt aantal vragen bevatten. Deze bevindingen onderschrijven het belang van verdere standaardisatie en gepersonaliseerde evaluatie van fysiek functioneren die gerealiseerd kan worden binnen het IRT raamwerk.

De eerste sectie van **hoofdstuk 3** presenteert een studie waarin de cross-culturele equivalentie van een Nederlandse vertaling van de veelgebruikte HAQ-II wordt geëvalueerd. De studie illustreert dat IRT een natuurlijk raamwerk biedt voor het evalueren van de aanwezigheid van items met culturele bias en voor het evalueren van hun impact op de vergelijkbaarheid van totaalscores tussen landen. De resultaten lieten zien dat HAQ-II totaalscores vergelekt kunnen worden tussen culturen, ondanks de aanwezigheid van een aantal individuele items met culturele bias. Echter, in gevallen waarin de vergelijkbaarheid van scores ondermijnd wordt door de aanwezigheid van culturele onzuiverheid, kunnen scores vergelijkbaar gemaakt worden door IRT scoringsprocedures te ontwikkelen waarbij land-specifieke item parameters worden toegewezen aan items met bias. Deze methodologie kan in algemene zin worden toegepast om valide scoringsprocedures te ontwikkelen voor verschillende versies van een vragenlijst of voor vragenlijsten met bias veroorzaakt door achtergrondvariabelen zoals geslacht. Dit werd geïllustreerd in de tweede studie van **hoofdstuk 3**, waar twee verschillende versies van de Nederlandse HAQ-DI onderling uitwisselbaar bleken te zijn. Wij raden onderzoekers die geïnteresseerd zijn in het introduceren van aangepaste of vertaalde versies van een vragenlijst aan om de meetequivalentie ten opzichte van het origineel te onderzoeken als onderdeel van de routinematige evaluatie van validiteit en betrouwbaarheid en, indien nodig, IRT scoringsprocedures te ontwikkelen in het geval van aanzienlijke bias.

Een probleem dat gerelateerd is aan de wildgroei aan fysiek functioneren vragenlijsten die vastgesteld werd in **hoofdstuk 2**, is dat studies die verschillende fysiek functioneren vragenlijsten gebruikt hebben moeilijk te vergelijken zijn, omdat vragenlijsten vaak hun eigen items en scoringsprocedures hebben. Als gevolg

daarvan is het functieniveau van patiënten moeilijk te karakteriseren met patiënten vragenlijsten. In het IRT raamwerk kunnen fysiek functioneren scores uitgedrukt worden op een gemeenschappelijke schaal, onafhankelijk van welk instrument is afgenomen in een studie, onder de voorwaarde dat de item parameters zijn gekalibreerd onder een gezamenlijk IRT model. In **hoofdstuk 4** werd geïllustreerd hoe deze eigenschap benut kan worden om conversietabellen te ontwikkelen die totaalscores van twee of meer vragenlijsten verbinden. De resultaten lieten zien dat een zogenaamde crosswalk-tabel tussen de twee meest gebruikte vragenlijsten in reumatoïde artritis onderzoek, de HAQ-DI en SF-36 PF10, betrouwbare score conversies mogelijk maakt op groepsniveau. De conversietabellen werden ontwikkeld in een Nederlandse steekproef van patiënten met reumatoïde artritis. De tweede studie in **hoofdstuk 4** liet zien dat de tabellen ook gebruikt kunnen worden om scores om te zetten bij Amerikaanse patiënten met reumatoïde artritis, fibromyalgie en lupus. Bij het ontwikkelen van de crosswalk tabellen hebben we er voor gekozen om IRT-scores terug te converteren naar de metriek van de gebruikte vragenlijsten omdat we verwachtten dat dit beter begrepen zou worden door de onderzoekers en klinici die met deze vragenlijsten werken. Dit introduceert echter een extra bron van meetfouten, gerelateerd aan het feit dat geobserveerde totaalscores bijna nooit perfect overlappen op de latente schaal. Dit heeft als gevolg dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van de conversietabellen met kleine steekproeven, met name in meta-analyses omdat effecten hierdoor waarschijnlijk enigszins onderschat kunnen worden. Verder is het waarschijnlijk niet mogelijk om conversietabellen te ontwikkelen voor elk van de vele fysiek functioneren vragenlijsten die gebruikt worden in dit veld.

Een meer directe en precieze aanpak om fysiek functioneren uitkomsten te linken in het reumatoïde artritis veld is om een omvattende fysiek functioneren item bank te kalibreren die alle bestaande fysiek functioneren items bevat. De resulterende metriek kan dan gebruikt worden als een gestandaardiseerde eenheid voor fysiek functioneren uitkomsten in reumatoïde artritis onderzoek. De resterende hoofdstukken van deze these beschrijven het proces van het kalibreren van een item bank die in de toekomst gebruikt kan worden voor deze doeleinden in dit veld. **Hoofdstuk 5** beschrijft de rigoureuze methodologie die gevolgd is bij het vertalen van de in Amerika ontwikkelde PROMIS fysiek functioneren item bank naar de Nederlandse taal en het cross-cultureel aanpassen daarvan voor gebruik in Nederlandse patiënten met reumatoïde artritis. Deze stap was belangrijk, zowel om potentieel problematische items op het spoor te komen als om de collectieve expertise van een team van inhoudsdeskundigen en patiënten te benutten om een vertaalde versie te creëren die zowel conceptueel als semantisch optimaal equivalent is aan het origineel. In het geval van de PROMIS fysiek functioneren item bank in hoofdstuk 5 werden slechts 5 items geïdentificeerd met mogelijk culturele ontoepasselijke inhoud. Deze items werden herschreven om beter te passen in de Nederlandse setting. De resultaten van deze exercitie leverden waardevolle informatie over de indrukvaliditeit van de vertaalde versie voor Nederlandse patiënten met reumatoïde artritis. Echter een nadeel van de methodologie is dat het niet mogelijk is om direct uit de resultaten af te leiden of aanpassing van problematische items leidt tot cross-cultureel equivalente versies vanuit een meetperspectief en of er mogelijk andere problematische items gemist zijn. In hoofdstuk 6 werd een studie gepresenteerd waarin de vertaalde item bank werd



gekalibreerd in een steekproef van Nederlandse patiënten met reumatoïde artritis waarin onder meer de meetequivalentie met het origineel werd onderzocht. De resultaten lieten zien dat de item bank gekalibreerd kon worden onder een toepasselijk IRT model. Deze bevinding levert empirisch bewijs voor de validiteit van toepassingen van de item bank die invariante schattingen vereist van de item parameters zoals computer adaptief toetsen of gepersonaliseerde korte vragenlijsten. Helaas was het nog niet mogelijk om een definitieve analyse uit te voeren naar de meetequivalentie ten opzichte van het origineel door een problematische verdeling van de Amerikaanse algemene populatie data. Verder moet de kalibratie die gepresenteerd is in **hoofdstuk 6** als voorlopig beschouwd worden doordat de steekproef betrekkelijk bescheiden was en het is daardoor mogelijk dat sommige items bias vertoonden door steekproef willekeurigheden. Toekomstige studies zijn nodig om definitieve conclusies mogelijk te maken met betrekking tot de equivalentie van de Nederlandse versie van de item bank ten opzichte van het origineel en als het nodig is valide scoringsprocedures te kunnen ontwikkelen het mogelijk maken om Nederlandse onderzoeksresultaten tot uitdrukking te brengen op de Amerikaanse schaal, ook als er items met bias zijn. Dit zal er dan voor zorgen dat Amerikaanse en Nederlandse studieresultaten vergeleken kunnen worden.

In **hoofdstuk 7** werden de meeteigenschappen van de PROMIS fysiek functioneren item bank onderzocht en vergeleken met de meeteigenschappen van twee veel gebruikte fysiek functioneren vragenlijsten, de HAQ-DI en SF-36 Pf-10. Het was niet verrassend dat de item bank een meer omvattende dekking van het gehele fysiek functioneren construct had en een hogere ideale meetprecisie. Een interessante bevinding was echter dat de item bank daarnaast ook een veel breder meetbereik had, waardoor vooral de betrouwbaarheid van fysiek functioneren scores van patiënten met relatief hoog fysiek functioneren sterk verbeterd. Relatief hoge niveaus van functioneren komen steeds vaker voor door vroege en agressieve behandeling. De resultaten van deze studie illustreren in dat opzicht de tekortkomingen van klassieke instrumenten die meer gericht zijn op patiënten met fysieke beperkingen. Praktische toepassingen van de item bank zullen dan ook in de praktijk ingezet kunnen worden om zogenaamde plafond effecten van klassieke instrumenten te overkomen. Deze resultaten werden bevestigd in de simulatiestudie in **hoofdstuk 8**. In overeenstemming met eerder onderzoek werd ook door ons gevonden dat de HAQ-DI optimaal en bijna even goed als de verschillende geëvalueerde computer adaptieve test algoritmes functioneert voor lage niveaus van fysiek functioneren, terwijl de SF-36 fysiek functioneren schaal optimaal functioneerde voor bovengemiddelde niveaus van functioneren. Verder lieten de resultaten zien dat een computer adaptieve test met 5 items even hoge of hogere meetprecisie heeft dan de beide klassieke instrumenten, voor alle niveaus van functioneren. Dit was een indrukwekkende bevinding omdat de beide klassieke instrumenten respectievelijk 20 en 10 vragen bevatten. We vonden verder dat een computer adaptieve test met 10 items optimaal was en dat de meetprecisie niet veel meer verbeterde met meer items. De hogere meetprecisie van de computer adaptieve test met 10 items resulteerde ook in meer onderscheidingsvermogen om veranderde niveaus van functioneren vast te stellen dan de beide klassieke vragenlijsten.

Samenvattend laten resultaten van **hoofdstuk 2** zien dat er veel verschillende vragenlijsten beschikbaar zijn voor het meten van fysiek functioneren bij patiënten met reumatoïde artritis. Alle 26 gevonden instrumenten waren vragenlijsten met een vast aantal items en een scoringsregel gebaseerd op het optellen van de individuele item scores, in overeenstemming met de principes van de klassieke test theorie. De belangrijkste tekortkomingen van de geëvalueerde vragenlijsten bleken dan ook verklaarbaar te zijn vanuit de theoretische tekortkomingen klassieke testtheorie die in de inleiding van dit proefschrift besproken zijn. Deze tekortkomingen zijn het resultaat van arbitraire scoringsprocedures die alleen interpreteerbaar zijn met gedetailleerde kennis van de items en de antwoordalternatieven. Daarnaast bleek dat de vragenlijsten die elk een beperkt, vast aantal items bevatten, vaak niet in staat waren om alle voorkomende niveaus van fysiek functioneren te weerspiegelen. In de resterende hoofdstukken van deze these werd beschreven hoe de kalibratie van bestaande vragenlijsten of item banken met het behulp van IRT gebruikt kan worden om de interpreteerbaarheid van fysiek functioneren uitkomsten te bevorderen en om het meetbereik van fysiek functioneren instrumenten te vergroten. Verder werd aangetoond hoe analyse van en statistische correctie voor bias veroorzaakt door vertaling of achtergrondvariabelen bij fysiek functioneren instrumenten uitgevoerd kan worden binnen het IRT raamwerk.

# Reumatologie

Measuring disease activity in patients with early rheumatoid arthritis

Proefschrift

ter verkrijging van  
de graad van doctor aan de Universiteit Twente,  
op gezag van de rector magnificus,  
prof. dr. H. Brinksma,  
volgens besluit van het College voor Promoties  
in het openbaar te verdedigen  
op vrijdag 4 juli 2014 om 14.45 uur

door

**Liseth Siemons**

geboren op 18 juni 1985  
te Sneek

Supervisors: Prof. dr. M.A.F.J. van de Laar  
Prof. dr. C.A.W. Glas

Assistant-supervisor: Dr. P.M. ten Klooster

Members: Prof. Dr. E. Krishnan  
Prof. dr. P.L.C.M. van Riel  
Prof. dr. G. Zielhuis  
Dr. H. Vonkeman  
Prof. dr. J.A.M. van der Palen  
Prof. dr. R. Sanderman

## Samenvatting

Aangezien reumatoïde artritis (RA) nog niet kan worden genezen, richten huidige behandelingsstrategieën zich op een agressieve interferentie in een vroeg stadium van de ziekte om de ziekteactiviteit van de patiënt zo snel mogelijk, compleet mogelijk en lang mogelijk te onderdrukken. Deze zogeheten treat-to-target strategieën zijn effectief gebleken bij vroege RA patiënten in de klinische praktijk, maar ze vereisen wel dat ziekteactiviteit valide en betrouwbaar gemeten wordt. Dit proefschrift behandelt een aantal mogelijke beperkingen van de hiervoor veelvuldig gebruikte ziekteactiviteitscore in 28 gewrichten (DAS28). De DAS28 is een index waarin een meting van pijn in 28 gewrichten, een meting van zwelling in 28 gewrichten, een ontstekingswaarde (ofwel de bezinking [BSE] of het C-reactief proteïne [CRP]) en een patiënt-gerapporteerde maat van algeheel welbevinden worden gecombineerd tot één maat van ziekteactiviteit. Het wordt vaak gebruikt als maatstaf voor het bepalen van de behandelingsstrategie of behandelingseffectiviteit. Toch hebben verscheidene studies vragen gesteld bij de volgende drie aspecten: 1) de relevantie van residuele ziekteactiviteit in niet opgenomen gewrichten, 2) het equivalente gebruik van twee zeer verschillende acute fase reactanten en 3) de inclusie van een patiënt-gerapporteerde uitkomstmaat.

- 1) Doordat RA wordt gekarakteriseerd door symmetrische ontstekingen in de perifere gewrichten, worden gewrichten vaak gezien als het primaire “orgaan” in RA. Het meten van zogeheten *joint counts* wordt dan ook essentieel geacht voor het bepalen van de ziekteactiviteit in RA patiënten. Echter, omdat het meten van alle gewrichten vaak niet haalbaar wordt geacht, zijn verkorte 28 joint counts voorgesteld waarin alleen de gewrichten van de handen, polsen, ellebogen, schouders en knieën worden meegenomen. Hoewel wij hebben aangetoond dat deze 28 gewrichten de voor RA karakteriserende links-rechts symmetrie in aangedane gewrichten goed weergeven, werd informatie over de ziekteactiviteit van de patiënt voornamelijk verkregen uit de kleine gewrichten (i.e. de metacarpofalangeale en proximale interfalangeale gewrichten van de hand). Het includeren van de voorvoetgewrichten resulteerde niet in een verbetering van het meetbereik of de meetprecisie van de joint counts in de vroege RA patiënten. Wel waren de voorvoetgewrichten vaak aangedaan, wat laat zien dat het afnemen van gewrichten die niet in de joint count zijn opgenomen wel degelijk belangrijk kan zijn voor het monitoren van het ziekteproces van individuele patiënten in de klinische praktijk.
- 2) Acute fase reactanten worden vaak gebruikt om de ernst van de ontsteking in RA te kwantificeren. Hoewel de mogelijkheid om de DAS28 met twee verschillende acute fase reactanten te berekenen wellicht handig kan zijn, en de DAS28-ESR en DAS28- CRP beide betrouwbaar bleken voor het bepalen van de ziekteactiviteit in vroege RA, werd eveneens duidelijk dat de twee scores niet onderling uitwisselbaar zijn in de klinische praktijk. De DAS28-CRP heeft de neiging om lagere scores te geven dan de DAS28-ESR, wat leidt tot aanzienlijke classificatie verschillen. Bovendien werd aangetoond dat verhoogde concentraties van de acute fase reactanten niet alleen waren toe te wijzen aan de reumatische ontsteking, maar ook aan niet-inflammatoire externe factoren zoals leeftijd of geslacht. Deze niet-inflammatoire factoren zouden moeten worden meegenomen bij het interpreteren van een verhoogde BSE of CRP concentratie. Wellicht is er een modificatie van de DAS28 score nodig,

bijvoorbeeld door middel van het specificeren van geslachts- en leeftijdsspecifieke afkapwaarden van ziekteactiviteit of door geslacht en leeftijd als variabelen op te nemen in het model. Het geheel afstand nemen van ontstekingswaarden in de DAS28 geniet niet de voorkeur, omdat zij tot de meest betrouwbare componenten van de DAS28 behoren.

- 3) Er wordt verondersteld dat klinische en patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROs) verschillende aspecten van de ziekte belichten en dat beide zouden moeten worden afgenomen om de ziekteactiviteit van een patiënt te evalueren. Als zodanig behoren PROs dan ook tot de kernmaten van ziekteactiviteit en de DAS28 bevat eveneens een PRO, namelijk de visuele analoge schaal van algeheel welbevinden. De scores op deze schaal zijn echter moeilijk te interpreteren, omdat algeheel welbevinden verschillende dimensies kan weerspiegelen. Gezondheid is niet alleen de afwezigheid van ziekte, maar heeft raakvlakken met de fysieke, mentale, als ook sociale aspecten van het leven. Als zodanig kan de beoordeling van algeheel welbevinden van een patiënt ook worden beïnvloed door niet-inflammatoire of persoonsgebonden factoren en derhalve is de opname deze PRO in de DAS28 vaak bekritiseerd. Onze analyses lijken de zwakheid van deze component te staven, gezien zijn lage betrouwbaarheid en lage weging binnen de DAS28 index (een weging die zelfs nog lager werd na optimalisatie). Het zou daarom interessant zijn om naar alternatieve, betrouwbaardere, patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten te zoeken om het patiënten perspectief op ziekteactiviteit in de DAS28 mee te nemen.

Samenvattend bevestigt dit proefschrift dat ziekteactiviteit een complex, multidimensioneel concept is dat gemeten en gemonitord zou moeten worden met behulp van zowel (semi-)objectieve klinische maten als patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten. Hoewel dit proefschrift laat zien dat de DAS28 een betrouwbare maat is, wat het gebruik ervan in klinisch onderzoek en in de klinische praktijk deels rechtvaardigt, is het zeker niet zonder beperkingen en kunnen alle individuele componenten tot op zekere hoogte worden bekritiseerd. Op populatieniveau kan de DAS28 score een goede schatting geven van de ziekteactiviteit in vroege RA patiënten, maar bij individuele patiënten met RA kunnen inconsistenties optreden. Scores dienen altijd te worden geïnterpreteerd binnen hun bredere context, waarbij zowel ziekte gerelateerde en andere invloedrijke factoren worden genomen. De DAS28 kan als leidraad dienen binnen het behandelingstraject in de klinische praktijk, maar een grondig onderzoek van overige klinische en patiëntgerapporteerde symptomen die door de patiënt worden ervaren blijft eveneens belangrijk. Dit proefschrift biedt verscheidene aanknopingspunten voor verdere verbeteringen in het beoordelen van ziekteactiviteit in patiënten met vroege RA .



# Revalidatiegeneeskunde

Disentanglement of myogenic related structures in the bladder wall of humans with and without overactive bladder syndrome

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor  
aan de Radboud Universiteit Nijmegen  
op gezag van rector magnificus prof. mr. S.C.J.J. Kortmann,  
volgens besluit van het college van decanen  
in het openbaar te verdedigen op vrijdag 11 juli 2014  
om 12:30 uur precies

door

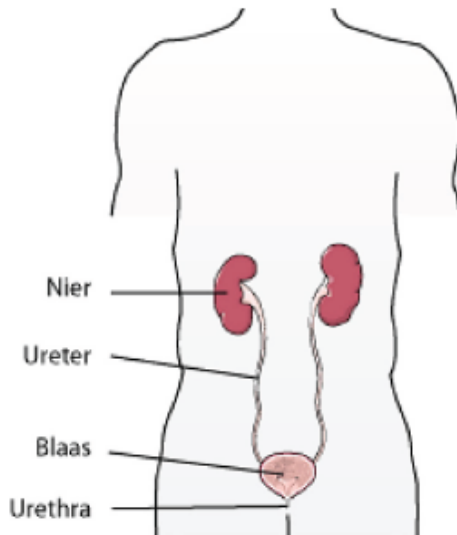
**Kamiel Alphons Joan Kuijpers**

geboren op 22 juni 1978  
te Nijmegen

Promotor: Prof. dr. J.A. Schalken  
CoPromotor: Dr. J.P.F.A. Heesakkers  
Manuscriptcommissie: Prof. dr. J.G.J. Hoenderop  
Prof. dr. A.C.H. Geurts  
Dr. G.A. van Koeveringe

## Samenvatting

De nieren zijn twee boonvormige organen die hoog in de buikholte aan weerszijden van de wervelkolom liggen. Ze filteren afvalstoffen uit het bloed en produceren hierbij urine. Via de urineleiders (ureters) wordt de urine getransporteerd naar de blaas. De blaas is een holle spier die vooraan in het kleine bekken, op de bekkenbodem achter het schaambeentje ligt. De blaas heeft een cyclus van opslag en lediging. Via de urinebuis (urethra) verlaat de urine het lichaam.



**Figuur 1** - Schematisch overzicht van de urinewegen met de nieren, ureters, blaas en urethra (bron: blaasproblemen.nl)

Het overactieve blaassyndroom is een symptomencomplex dat bestaat uit onbedwingbare aandrang voor urine, met of zonder urineverlies, meestal gepaard gaande met vaak plassen (meer dan 8x per dag) en 's nachts plassen (minimaal 1x per nacht). Het is een veelvoorkomende aandoening die een grote negatieve impact heeft op de kwaliteit van leven van de patiënt. Wanneer de holle blaasspier (musculus detrusor) tijdens de opslagfase niet ontspannen blijft, maar willekeurig samenknijpt (detrusor overactiviteit), kan de patiënt ongewild urine verliezen. Deze onwillekeurige samentrekking wordt meestal ervaren als aandrang om te plassen. Een blaasdrukmeting (urodynamisch onderzoek) is de huidige gouden standaard om vast te stellen of iemand lijdt aan een overactieve blaasspier. Door de blaas langzaam met water te vullen wordt de vullingsfase nagebootst. Er bestaan verschillende medicijnen om de overactieve blaas te behandelen, maar bijwerkingen spelen hierin een grote belemmerende rol. Om nieuwe medicijnen te ontwikkelen die specifiek op de ongewenste blaasoveractiviteit ingrijpen, moet men meer weten over hoe de blaasspier eigenlijk werkt. Als men op cel- en eiwitniveau het verschil kan aantonen tussen een normale en zieke blaasspier, heeft men mogelijk een startpunt van waaruit specifieke medicijnen kunnen worden ontwikkeld. Men dacht altijd dat de blaas een holle spier was die werd aangestuurd door het zenuwstelsel. Pogingen om de oorzaak van de overactieve blaas te ontdekken zijn daarom met name gericht geweest op een abnormale zenuwaansturing van de blaas. Echter, de laatste tijd komen er steeds meer aanwijzingen dat er veranderingen plaatsvinden in de



blaasspier zelf, die een rol zouden kunnen spelen in het ontstaan van dit ziektebeeld. Zo blijkt dat een overactieve blaasspier vaak voorkomt bij mannen met een vergrote prostaat, hetgeen niets met een abnormale aansturing door het zenuwstelsel te maken heeft. Bij experimenten waarin de blaas werd losgekoppeld van het zenuwstelsel, blijkt de blaas spontane spieractiviteit te tonen in rust, die bovendien ritmisch van karakter is. De blaas heeft dus een interne pacemaker. Dergelijke experimenten met een geïsoleerde blaas lieten zien dat deze ritmische spieractiviteit ontregeld is bij de overactieve blaasspier. Deze bevindingen duiden op een mogelijke interne bron in de blaasspier voor het ontstaan van detrusor overactiviteit en het overactieve blaassyndroom.

Onze onderzoeksgroep startte dit project om de cellulaire eigenschappen van de blaas bij mensen met en zonder het overactieve blaas syndroom te analyseren. Ons uitgangspunt is dat de onwillekeurige samentrekkingen van de blaasspier bij het overactieve blaas syndroom hun oorsprong niet hebben in abnormale aansturing door het zenuwstelsel, maar ontstaan door structurele veranderingen in de blaasspier zelf. De blaas is dus geen 'zwarte doos' die simpelweg de instructies van het zenuwstelsel uitvoert.

In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven van het overactieve blaas syndroom. Tevens wordt de gedachtegang achter dit proefschrift uiteen gezet. De werking van de lagere urinewegen en de traditionele visie op de samenstelling van de blaas worden beschreven. Definities van normale en abnormale werking van het orgaan worden behandeld. We demonstreren de omvang van het probleem genaamd het overactieve blaassyndroom en bediscussiëren de beperkingen van huidige diagnostische middelen en behandelingen.

In **hoofdstuk 2** wordt de complexiteit van de terminologie, evaluatie en behandeling van klachten van de lagere urinewegen beschreven. We kunnen deze klachten indelen in klachten tijdens de opslagfase van urine, klachten tijdens het plassen en klachten na het plassen. We nemen de klachten die aanhouden na behandeling van een vergrote prostaat als voorbeeld. De plasbuis loopt door de prostaat heen. Een vergrote prostaat kan de uitstroom van urine uit de blaas belemmeren. De aanhoudende klachten na het uithollen van een vergrote prostaat, en dus het opheffen van de uitgangsbemmering, zijn gelijk aan de klachten die voorkomen bij het overactieve blaas syndroom. Het blijkt dat andere factoren dan het zenuwstelsel dus ook een rol kunnen spelen in het ontstaan van het overactieve blaas syndroom. Bovendien rijst de vraag of de blaasspier een mogelijke intrinsieke bron heeft voor het ontstaan van detrusor overactiviteit, aangezien overactieve blaasklachten dikwijls blijven bestaan na behandeling van de uitgangsbemmering.

**Hoofdstuk 3** geeft een overzicht van de huidige theorieën die detrusoroveractiviteit proberen te verklaren. De neurogene, myogene en autonome hypothesen worden beschreven. De neurogene theorie suggereert dat detrusoroveractiviteit ontstaat ten gevolge van een verandering in de samenwerking tussen het centrale en perifere zenuwstelsel. De blaas heeft een zelfstimulerende zenuwreflexboog (perifere zenuwstelsel) die het ruggenmerg kruist. Vanuit de hersenen en het ruggenmerg (centrale zenuwstelsel) wordt deze zelfstimulerende reflexboog geremd. Bij

bepaalde aandoeningen kan de rem vanuit het centrale zenuwstelsel wegvallen, zoals bij een dwarslaesie. Hierdoor ontstaat een ontregeling van de blaasreflexboog, waardoor de blaas overactief wordt. De myogene theorie gaat uit van het feit dat er veranderingen plaatsvinden in de blaasspier zelf. Door veranderde eigenschappen van de spiercellen zouden de cellen makkelijker kunnen samentrekken, waardoor de blaasspier overactief wordt. De autonome theorie gaat uit van de autonome samentrekkingen van de blaas. Het blijkt dat de blaas niet alleen actief is tijdens de plasfase. Ook in de rustfase trekt de blaas samen. Deze samentrekkingen komen echter plaatselijk in de blaaswand voor, waardoor de blaasspier niet als één geheel samentrekt en er geen urine wordt verloren. De exacte betekenis van deze activiteit is onbekend, maar er wordt gespeculeerd dat de blaas op deze wijze 'aftast' in hoeverre de blaas gevuld is. Overexpressie van de autonome activiteit zou kunnen resulteren in detrusoroveractiviteit. Om deze hypothesen te toetsen, moet de blaas beschouwd worden als een complex orgaan met verscheidene regulerende componenten. Omdat er relatief weinig bekend is van de cellulaire samenstelling en werking van de blaasspier, is gedetailleerd microscopisch onderzoek van de blaasspier een vanzelfsprekende eerste stap.

In **hoofdstuk 4** onderzoeken we de verbindingen tussen de spiercellen van de menselijke blaas. In de meeste organen zijn spiercellen elektrisch en mechanisch met elkaar verbonden, waardoor een gecoördineerde samentrekking kan plaats vinden. Connexines zijn eiwitten die voorkomen in de celwand van spiercellen. Ze vormen zogenaamde gap junctions, ook wel ionkanalen genoemd. Via deze kanalen kunnen kleine geladen moleculen (ionen) zich van de ene naar de andere cel verplaatsen en ontstaat er een elektrische stroom. Deze stroom is nodig voor gecoördineerde samentrekking van de spiercellen. Echter, mechanische verbinding tussen de cellen is ook nodig, omdat het orgaan anders in stukken wordt getrokken. Gap junctions belichamen slechts een passief communicatiekanaal en vormen geen mechanische verbinding. Cadherines zijn eiwitten die, net als gap junctions, ook gelokaliseerd zijn in de celwand. Er zijn verschillende subtypen van bekend. Cadherines verankeren de celwanden van aangrenzende cellen die hetzelfde cadherine subtype tot expressie brengen. We hebben daarom de expressie van verschillende cadherines in acht menselijk blazen onderzocht. De biopsies zijn afkomstig van patiënten bij wie de blaas in zijn geheel is verwijderd in verband met blaaskanker. We vonden een gespikkeld patroon van cadherin-11 (een cadherine subtype) op de celwand van spiercellen in de menselijke blaas. Cadherin-11 werd ook aangetroffen in de celwand van myofibroblasten die net onder de slijmvlieslaag van de binnenzijde van de blaas gelokaliseerd zijn. Myofibroblasten zijn een recent ontdekte groep cellen die eigenschappen van spiercellen en bindweefselcellen hebben. We zagen dat cadherine-11 het interne skelet van de cellen met elkaar verbindt. Dit zogenaamde cytoskelet geeft de cel stevigheid. We concludeerden daarom dat cadherine-11 de mechanische verankering tussen spiercellen en myofibroblasten in de menselijke blaas verzorgt. Het is mogelijk dat deze myofibroblasten die onder de slijmvlieslaag liggen functioneren als een soort sensor die oprekt bij blaasvulling. Deze cellen zouden daarom sterk verankerd met elkaar moeten zijn.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken we of het tellen van het aantal celverankeringen in de menselijke blaasspier gebruikt kan worden als een diagnostisch instrument om detrusor overactiviteit op te sporen. Deze celverankeringen worden ook wel adherens junctions genoemd. Tijdens eerdere onderzoeken met elektronenmicroscopie werd gevonden dat de overactieve blaasspier een zogenaamd 'disjunction' patroon heeft. Dit patroon wordt gekarakteriseerd door het gebrek aan verankeringsseiwitten tussen de spiercellen en een vergrote afstand tussen de cellen die is opgevuld door bindweefselstrengen (collageen). We onderzochten 23 patiënten met detrusoroveractiviteit, verdeeld in vier groepen, te weten: 5 normale, 6 met detrusor overactiviteit door een zenuwaandoening, 6 met detrusoroveractiviteit door belemmering van de blaasuitgang en 6 met detrusoroveractiviteit door onbekende oorzaak. Middels elektronen microscopische technieken bevestigden we dat cadherine-11 een integraal onderdeel is van de verankeringsseiwitten tussen de spiercellen. In feite belichaamt het gespikkelde patroon van cadherine-11 de adherens junctions zoals eerder aangetoond tijdens onderzoeken naar het 'disjunction' patroon. Cadherin-11 bleek minder voor te komen op spiercellen die verder uit elkaar lagen. Echter, cadherine-11 was zeer ongelijkmatig verdeeld tussen de verschillende spierbundels van de blaasspier. We vonden geen samenhang tussen de hoeveelheid cadherine-11 die voorkwam op de spiercellen en overactiviteit van de blaasspier. Daarom concludeerden we dat het tellen van het aantal adherens junctions of celverankeringen niet gebruikt kan worden als instrument om overactiviteit van de blaasspier op te sporen.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we of N-cadherine, een ander cadherine subtype, kan worden gebruikt om interstitiële cellen specifiek te markeren. Interstitiële cellen, ook wel myofibroblasten genoemd, spelen waarschijnlijk een grote rol bij het ontstaan van een overactieve blaasspier. Ze komen in het bindweefsel van de blaas voor. Men denkt dat ze een netwerk van cellen vormen die signalen van verscheidene celtypen in de blaaswand integreren. Echter, tot nu toe is er geen goede manier gevonden om deze cellen specifiek aan te kleuren en dus aantoonbaar te maken voor analyse. Cadherines fungeren als signaleringscentra tussen cellen. N-cadherine is het meest voorkomende cadherine in bindweefsel. Zestien blaasbiopsies werden onderzocht welke afkomstig waren van patiënten bij wie de blaas in zijn geheel was verwijderd in verband met blaaskanker. N-cadherine werd aangetoond in sterk vertakte cellen die gelokaliseerd waren net onder het slijmlies en in de bindweefsellagen tussen de spierbundels van de blaasspier. N-cadherine bleek niet voor te komen in zenuwen of spiercellen. Middels elektronenmicroscopie vonden we myofibroblasten die identiek leken aan de N-cadherine positieve cellen. Echter, er lijken verschillende soorten interstitiële cellen te bestaan in de menselijke blaas. We concludeerden daarom dat N-cadherine gebruikt kan worden om een subtype van interstitiële cellen te markeren in de menselijke blaas.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we mogelijke veranderingen van de N-cadherine positieve cel populatie in de overactieve blaasspier. Zoals eerder vermeld suggereert de autonome hypothese dat detrusor overactiviteit gezien kan worden als een ontsporing van autonome activiteit van de blaas. Deze autonome activiteit ontspringt in de blaas zelf en verplaatst zich al golvend door de blaaswand. Ontsporing van deze activiteit zou niet alleen het resultaat kunnen zijn van

verhoogde elektrische koppeling tussen spiercellen (myogene hypothese), maar ook door veranderingen in het netwerk van interstitiële cellen. We onderzochten 23 patiënten met detrusoroveractiviteit, verdeeld in vier groepen, te weten: 5 normale, 6 met detrusoroveractiviteit door een zenuwaandoening, 6 met detrusoroveractiviteit door belemmering van de blaasuitgang en 6 met detrusor overactiviteit door onbekende oorzaak. Het onderzoek toonde aan dat het aantal N-cadherine positieve cellen veranderd leek te zijn in overactieve blaasspieren, zonder onderscheid te maken in de oorzaak van detrusoroveractiviteit. Tevens vonden we dat in spierbundels waar minder zenuwen aanwezig waren, meer N-cadherine positieve cellen leken voor te komen. Zenuwen lopen gedeeltelijk de blaaswand in om contact te maken met de blaasspier. Het verdwijnen van deze zenuwuiteinden is door meerdere onderzoekers beschreven en lijkt een eigenschap te zijn van de overactieve blaasspier, ongeacht de oorzaak. We concludeerden daarom dat de groep van N-cadherine positieve cellen in de menselijke blaas de mogelijkheid heeft om zich te uit te breiden door de blaaswand. Bovendien speculeerden we dat een hoogontwikkeld netwerk van interstitiële cellen het verlies van zenuwen in de overactieve blaasspier vervangt. Als dit nieuwe netwerk makkelijker kan worden geactiveerd, zou dit detrusoroveractiviteit tot gevolg kunnen hebben.

Het relatief nieuwe onderzoeksveld van het overactieve blaas syndroom is uitdagend omdat de blaas veel ingewikkelder in elkaar zit dan we altijd dachten. Er wordt gespeculeerd dat overactiviteit van de blaasspier zou kunnen ontstaan in de blaasspier zelf en niet komt door een probleem in de zenuwaansturing van de blaas. Bij een grote groep patiënten die lijden aan het overactieve blaas syndroom wordt geen duidelijke oorzaak gevonden. Mogelijk dat bij hun de oorzaak in de blaas zelf ligt. Dit is echter zuiver speculatie. Ondanks dat er de laatste tijd veel vooruitgang is geboekt op wetenschappelijk gebied, blijven veel vragen over de werking van de normale en overactieve blaas nog onbeantwoord. Verscheidene hypothesen proberen het overactieve blaas syndroom te verklaren en concluderend kan worden vastgesteld dat de neurogene noch de myogene theorie het ziektebeeld volledig kunnen verklaren. De autonome hypothese is echter veelbelovend en zou het begin van een antwoord op de vele vragen kunnen zijn.

# PubMed publicaties per vakgroep

## Cardiologie

### **1. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease.**

Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, Wajon EM, Vliegen HW, Drenthen W, Hillege HL, Aarnoudse JG, van Veldhuisen DJ, Pieper PG

**Objectives:** Adequate prepregnancy prediction of maternal cardiovascular and offspring risk is important for counselling and management of pregnancy in women with congenital heart disease (CHD). Therefore we performed a study to identify the optimal assessment strategy for estimating the risk of pregnancy in women with CHD.

**Methods:** In this prospective study, we determined the outcomes of 213 pregnancies in 203 women with CHD. The ZAHARA I (Zwangerschap bij Aangeboren HARTAfwijkingen I) and CARPREG (CARDiac disease in PREGnancy) risk scores were calculated for each pregnancy, as was the total number of cardiovascular (TPc) or offspring risk predictors (TPo) from these and other studies combined. Pregnancies were also classified according to the modified WHO classification of maternal cardiovascular risk and according to disease complexity (DC).

**Results:** Maternal cardiovascular events occurred during 22 pregnancies (10.3%). Offspring events occurred during 77 pregnancies in 81 children (37.3%). Cardiovascular and offspring event rates increased with higher risk scores, higher TPc or TPo, higher WHO class and greater DC. The highest area under the curve (AUC) for maternal cardiovascular risk was achieved by the WHO class (AUC: 0.77,  $p < 0.0001$ ). AUC for the ZAHARA I risk score was 0.71 ( $p = 0.001$ ), and for the CARPREG risk score 0.57 ( $p = 0.32$ ). All models performed insufficiently in predicting offspring events ( $AUC \leq 0.6$ ).

**Conclusions:** The WHO classification is the best available risk assessment model for estimating cardiovascular risk in pregnant women with CHD. None of the offspring prediction models perform adequately in our cohort.

Gepubliceerd: Heart 2014 Sep;100(17):1373-81  
Impact factor: 6.023

---

### **2. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients**

Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A

**Objectives:** Mild therapeutic hypothermia (MTH) is being used to improve neurological outcome and survival in patients successfully resuscitated after cardiac

arrest. The impact on coagulation may be difficult to assess since most coagulation parameters are measured at 37 degrees C and not at actual body core temperature. Therefore we investigated the effects of MTH both at body core (target) temperature of 32 degrees C and at 37 degrees C.

**Methods:** Patients admitted at the ICU after cardiac arrest treated with MTH. Baseline blood samples, measured at 37 degrees C were taken directly at arrival. The second and third samples were drawn within 1h and 24h after reaching target temperature and were measured at 32 degrees C and 37 degrees C. A final sample was drawn when the patient returned to normotemperature (measured at 37 degrees C). Clotting time (CT) and maximum clotting formation (MCF) were measured with thromboelastometry.

**Results:** Upon reaching target temperature (32 degrees C) Extem and Intem CT were increased compared to baseline with 57s (49-75) to 65s (59-72) and 165s (144-183) to 193s (167-212) respectively (median with IQR; P<0.05), with a further significant increase after 24h of hypothermia with 68s (57-80) and 221s (196-266). Samples analyzed at 32 degrees C showed a significant longer CT of 12s in Extem and 33s in Intem compared to 37 degrees C. MCF was not affected by MTH or adjustment of temperature.

**Conclusion:** The mild effect of MTH on coagulation parameters remains unidentified when measured at 37 degrees C. Although measurements at 32 degrees C differ from those at 37 degrees C, this does not appear to be of clinical relevance as all values were still within the reference range.

Gepubliceerd: Resuscitation 2014 Oct;85(10):1359-63

Impact factor: 3.960

---

### 3. High failure rate of the 5 French Sorin Hepta 4B pacemaker lead

Dorman HG, Van Opstal JM, Stevenhagen J, Scholten MF

**Aims:** The 5 French Sorin Hepta 4B lead is a bipolar transvenous pacemaker lead with a passive fixation mechanism. From 2003 to 2008, a total of 98 Sorin Hepta 4B right ventricular pacemaker leads were implanted in our hospital. We observed an unexpected high failure rate of this pacemaker lead. The aim of this study is to determine the performance of the Hepta 4B lead.

**Methods and Results:** A retrospective single-centre survey was conducted on the performance of all implanted Hepta 4B leads in our high-volume tertiary hospital. Information on all implants was stored in a database. Analysis of this database and patients' charts was performed to assess the rate of complications of all implanted Hepta 4B leads. Median time of follow-up was 5.49 (4.15-6.44) years. Of the 98 implanted Hepta 4B leads, 21 (21%) were replaced. A total of 18 (18%) leads showed electrical malfunction, leading to symptoms in five (5%) patients. Electrical malfunction included impedance change, threshold rise, and sensing problems.

**Conclusion:** In this single-centre retrospective observation we report an extreme and unexpected failure rate of the Sorin Hepta lead. The most common complication was electrical dysfunction. The reason for this phenomenon has to be analysed, but the co-radial multifilar design, allowing a smaller diameter of the lead, may explain this finding.

#### **4. Biolimus-eluting stents with biodegradable polymer versus bare-metal stents in acute myocardial infarction: two-year clinical results of the COMFORTABLE AMI trial**

Räber L, Kelbaek H, Taniwaki M, Ostojic M, Heg D, Baumbach A, von Birgelen C, Roffi M, Tuller D, Engstrom T, Moschovitis A, Pedrazzini G, Wenaweser P, Kornowski R, Weber K, Luscher TF, Matter CM, Meier B, Juni P, Windecker S

**Background:** This study sought to determine whether the 1-year differences in major adverse cardiac event between a stent eluting biolimus from a biodegradable polymer and bare-metal stents (BMSs) in the COMFORTABLE trial (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) were sustained during long-term follow-up.

**Methods and Results:** A total of 1161 patients were randomly assigned to biolimus-eluting stent (BES) and BMS at 11 centers, and follow-up rates at 2 years were 96.3%. A subgroup of 103 patients underwent angiography at 13 months. At 2 years, differences in the primary end point of cardiac death, target-vessel myocardial infarction, and target lesion revascularization continued to diverge in favor of BES-treated patients (5.8%) compared with BMS-treated patients (11.9%; hazard ratio = 0.48; 95% confidence interval, 0.31-0.72;  $P < 0.001$ ) with a significant risk reduction during the second year of follow-up (hazard ratio 1-2 years = 0.45; 95% confidence interval, 0.20-1.00;  $P = 0.049$ ). Differences in the primary end point were driven by a reduction in target lesion revascularization (3.1% versus 8.2%;  $P < 0.001$ ) and target-vessel reinfarction (1.3% versus 3.4%;  $P = 0.023$ ). The composite of death, any reinfarction and revascularization (14.5% versus 19.3%;  $P = 0.03$ ), and cardiac death or target-vessel myocardial infarction (4.2% versus 7.2%;  $P = 0.036$ ) were less frequent among BES-treated patients compared with BMS-treated patients. The 13-month angiographic in-stent percent diameter stenosis amounted to 12.0 +/- 7.2 in BES- and 39.6 +/- 25.2 in BMS-treated lesions ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention, BES continued to improve cardiovascular events compared with BMS beyond 1 year. Clinical Trial Registration URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NTC00962416.

Gepubliceerd: Circ Cardiovasc Interv 2014 Jun;7(3):355-64  
Impact factor: 6.982

---

#### **5. Evidence of myocardial scarring and microvascular obstruction on cardiac magnetic resonance imaging in a series of patients presenting with myocardial infarction without obstructed coronary arteries**

Hermens JA, van Es J, von Birgelen C, Op den Akker JW, Wagenaar LJ

Patients with acute chest pain, electrocardiographic ST-elevation and significant elevation of cardiac troponin but without obstructive coronary artery disease represent a diagnostic and therapeutic dilemma. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) can elucidate underlying alternative causes of troponin elevation including detection of (minor) myocardial infarction (MI) by identifying myocardial scarring as delayed enhancement. Of 77 patients, who were admitted between March 2009 and December 2012 with electrocardiographic (ECG) and biochemical evidence of acute MI without obstructive coronary artery disease, 45 patients underwent CMR that showed in 11/77 (14%) late gadolinium enhancement (LGE), compatible with myocardial scarring. We analyzed clinical, echocardiographic, and CMR data of these patients. Elevated troponin I levels were observed in all patients (median 1.3 ng/l, IQR 0.44-187) with median peak creatinine phosphokinase of 485 U/l (IQR 234-618). Echocardiographic wall motion abnormalities were detected in 8/11 (73%) patients; in 75% of these segments, ECG abnormalities were observed in corresponding leads. CMR detected LGE in the inferior (4/11), the inferolateral (5/11), the inferoseptal (2/11), the anterior (3/11), apical (3/11) and in the lateral segments (2/11). In addition, in all but two patients, these segments matched ECG abnormalities in corresponding leads. CMR identified microvascular obstruction in 4/11 (36%) patients. Patients with clinical, ECG, and biochemical signs of acute MI but unobstructed coronary arteries may have CMR-detectable myocardial scars. Information on myocardial scarring may help to make the diagnosis and draw therapeutic consequences. This case series underlines the value of contrast-enhanced CMR for myocardial tissue characterization.

Gepubliceerd: Int J Cardiovasc Imaging 2014 Aug;30(6):1097-103  
Impact factor: 2.322

---

## **6. Assessment of the relation between initial culprit vessel patency in acute ST-elevation myocardial infarction and endothelial function**

Kandhai-Ragunath JJ, Jorstad HT, de Wagenaar B, de Man FH, Stoel MG, van Es J, Doelman CJ, Doggen CJ, Peters RJ, von Birgelen C

**Aims:** To assess whether better endothelial function increases the likelihood of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) having initially patent culprit vessels. Clinical data on the relation between endothelial function and culprit vessel patency in STEMI patients are scarce.

**Methods and Results:** In this prospective cohort study in 71 patients with STEMI, endothelial function was non-invasively assessed by use of the reactive hyperaemia peripheral artery tonometry (RH-PAT) method at four to six weeks after the primary percutaneous coronary intervention (PPCI). The RH-PAT index measured on average  $1.90 \pm 0.58$ . In patients with patent culprit vessels before PPCI ( $n=33$ , 46.5%), endothelial function was significantly better than in patients with occluded vessels ( $n=38$ , 53.5%) (RH-PAT index  $2.08 \pm 0.34$  vs.  $1.75 \pm 0.35$ ;  $p < 0.007$ ). Compared to patients with normal endothelial function, the patients with severe endothelial dysfunction had a fivefold higher risk of presenting with an occluded culprit vessel (OR 5.1, 95% CI: 1.8-14.2). Logistic regression analysis revealed that



this relation between endothelial function and vessel patency became even stronger after adjustment for potential confounders (adjusted OR 7.1, 95% CI: 2.1-23.6).

**Conclusions:** In this series of patients with acute STEMI, better endothelial function was independently associated with a higher likelihood of presenting with an initially patent culprit vessel.

Gepubliceerd: EuroIntervention 2014 Nov 20;10(7):784-91  
Impact factor: 3.758

---

### **7. Early mortality in prophylactic implantable cardioverter-defibrillator recipients: development and validation of a clinical risk score**

Kraaier K, Scholten MF, Tijssen JG, Theuns DA, Jordaens LJ, Wilde AA, van Dessel PF

**Aims:** To reduce sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) are indicated in patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy and a left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35\%$ . Current guidelines do not recommend device therapy in patients with a life expectancy  $< 1$  year since benefit in these patients is low. In this study, we evaluated the incidence and predictors of early mortality ( $< 1$  year after implantation) in a consecutive primary prevention population.

**Methods and Results:** Analysis was performed on a prediction and validation cohort. The primary endpoint was all-cause mortality at 1 year. The prediction cohort comprised 861 prophylactic ICD recipients with ischaemic cardiomyopathy or dilated cardiomyopathy from the Academic Medical Center (Amsterdam) and Thorax Center Twente (Enschede). Detailed clinical data were collected. After multivariate analysis, a risk score was developed based on age  $\geq 75$  years, LVEF  $\leq 20\%$ , history of atrial fibrillation, and estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\leq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Using these predictors, a low ( $\leq 1$  factor), intermediate (2 factors), and high ( $\geq 3$  factors) risk group could be identified with 1-year mortality of, respectively, 3.4, 10.9, and 38.9% ( $P < 0.01$ ). Afterwards, the risk score was validated in 706 primary prevention patients from the Erasmus Medical Center (Rotterdam). One-year mortality was, respectively, 2.5, 13.2, and 46.3% (all  $P < 0.01$ ).

**Conclusion:** A simple risk score based on age, LVEF, eGFR, and atrial fibrillation can identify patients at low, intermediate, and high risk for early mortality after ICD implantation. This may be helpful in the risk assessment of ICD candidates.

Gepubliceerd: Europace 2014 Jan;16(1):40-6  
Impact factor: 3.050

---

### **8. Prognostic value of microvolt T-wave alternans in a real-world ICD population. Twente ICD Cohort Studie (TICS)**

Kraaier K, Olimulder MA, van Dessel PF, Wilde AA, Scholten MF

**Introduction:** Survival benefit from ICD implantation is relatively low in primary prevention patients. Better patient selection is important to maintain maximum

survival benefit while reducing the number of unnecessary implants. Microvolt T-wave alternans (MTWA) is a promising risk marker. In this study, we aimed to evaluate the predictive value of MTWA in ICD patients.

**Methods and Results:** This study was a substudy of the Twente ICD Cohort Study (TICS). Patients with ischaemic or non-ischaemic left ventricular dysfunction who received an ICD following current ESC guidelines were eligible for inclusion. Exercise-MTWA was performed and classified as non-negative or negative. The primary endpoint was the composite of mortality and appropriate shock therapy. Analysis was performed in 134 patients (81 % male, mean age 62 years, mean ejection fraction 26.5 %). MTWA was non-negative in 64 %. There was no relation between non-negative MTWA testing and mortality and/or appropriate shock therapy (all p-values >0.15). Due to clinical conditions, 24 % were ineligible for testing. These patients experienced the highest risk for mortality ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Non-negative MTWA testing did not predict mortality and/or appropriate shock therapy. Furthermore, MTWA testing is not feasible in a large percentage of patients. These ineligible patients experience the highest risk for mortality.

Gepubliceerd: Neth Heart J 2014 Aug 14;22(10):440-5

Impact factor: 2.263

---

### 9. Scar tissue and microvolt T-wave alternans

Kraaier K, Olimulder MA, Galjee MA, van Dessel PF, van der Palen J, Wilde AA, Scholten MF

Microvolt T-wave alternans (MTWA) is an electrocardiographic marker for predicting sudden cardiac death. In this study, we aimed to study the relation between MTWA and scar assessed with cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) or dilated cardiomyopathy (DCM). Sixty-eight patients with positive or negative MTWA and analysable CMR examination were included. Using CMR and the delayed enhancement technique, left ventricular ejection fraction (LVEF), volumes, wall motion and scar characteristics were assessed. Overall, positive MTWA ( $n = 40$ ) was related to male gender ( $p = 0.04$ ), lower LVEF ( $p = 0.04$ ) and increased left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) ( $p < 0.01$ ). After multivariate analysis, male gender ( $p = 0.01$ ) and lower LVEF remained significant ( $p = 0.02$ ). Scar characteristics (presence, transmural, and scar score) were not related to MTWA (all  $p > 0.5$ ). In the patients with ICM ( $n = 40$ ) scar was detected in 38. Positive MTWA ( $n = 18$ ) was related to higher LVEDV ( $p = 0.05$ ). In patients with DCM ( $n = 28$ ), scar was detected in 11. Trends were found between positive MTWA ( $n = 15$ ) and male gender ( $p = 0.10$ ), lower LVEF ( $p = 0.10$ ), and higher LVEDV ( $p = 0.09$ ). In both subgroups, the presence, transmural, or extent of scar was not related to MTWA (all  $p > 0.45$ ). In this small study, neither in patients with ICM or DCM a relation was found between the occurrence of MTWA and the presence, transmural, or extent of myocardial scar. Overall there was a significant relation between heart failure remodeling parameters and positive MTWA.

Gepubliceerd: Int J Cardiovasc Imaging 2014 Feb 23;30(4):773-9

**10. Comparison of 3 biodegradable polymer and durable polymer-based drug-eluting stents in all-comers (BIO-RESORT): Rationale and study design of the randomized TWENTE III multicenter trial**

Lam MK, Sen H, Tandjung K, van Houwelingen KG, de Vries AG, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Lowik MM, Linssen GC, IJzerman MJ, van der Palen J, Doggen CJ, von Birgelen C

**Aim:** To evaluate the safety and efficacy of 2 novel drug-eluting stents (DES) with biodegradable polymer-based coatings versus a durable coating DES.

**Methods and Results:** BIO-RESORT is an investigator-initiated, prospective, patient-blinded, randomized multicenter trial in 3540 Dutch all-comers with various clinical syndromes, requiring percutaneous coronary interventions (PCI) with DES implantation. Randomization (stratified for diabetes mellitus) is being performed in a 1:1:1 ratio between ORSIRO sirolimus-eluting stent with circumferential biodegradable coating, SYNERGY everolimus-eluting stent with abluminal biodegradable coating, and RESOLUTE INTEGRITY zotarolimus-eluting stent with durable coating. The primary endpoint is the incidence of the composite endpoint target vessel failure at 1 year, consisting of cardiac death, target vessel-related myocardial infarction, or clinically driven target vessel revascularization. Power calculation assumes a target vessel failure rate of 8.5% with a 3.5% non-inferiority margin, giving the study a power of 85% (alpha level .025 adjusted for multiple testing). The impact of diabetes mellitus on post-PCI outcome will be evaluated. The first patient was enrolled on December 21, 2012.

**Conclusions:** BIO-RESORT is a large, prospective, randomized, multicenter trial with three arms, comparing two DES with biodegradable coatings versus a reference DES with a durable coating in 3540 all-comers. The trial will provide novel insights into the clinical outcome of modern DES and will address the impact of known and so far undetected diabetes mellitus on post-PCI outcome.

Gepubliceerd: Am Heart J 2014 Apr;167(4):445-51  
Impact factor: 4.555

---

**11. The MI SYNTAX score for risk stratification in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for treatment of acute myocardial infarction: a substudy of the COMFORTABLE AMI trial**

Magro M, Raber L, Heg D, Taniwaki M, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Tuller D, von Birgelen C, Roffi M, Pedrazzini G, Kornowski R, Weber K, Meier B, Luscher TF, Serruys PW, Juni P, Windecker S

**Background:** To investigate the performance of the MI Sxscore in a multicentre randomised trial of patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI).

**Methods and Results:** The MI Sxscore was prospectively determined among 1132 STEMI patients enrolled into the COMFORTABLE AMI trial, which randomised

patients to treatment with bare-metal (BMS) or biolimus-eluting (BES) stents. Patient- (death, myocardial infarction, any revascularisation) and device-oriented (cardiac death, target-vessel MI, target lesion revascularisation) major adverse cardiac events (MACEs) were compared across MI Sxscore tertiles and according to stent type. The median MI Sxscore was 14 (IQR: 9-21). Patients were divided into tertiles of Sxscorelow ( $\leq 10$ ), Sxscoreintermediate (11-18) and Sxscorehigh ( $\geq 19$ ). At 1 year, patient-oriented MACE occurred in 15% of the Sxscorehigh, 9% of the Sxscoreintermediate and 5% of the Sxscorelow tertiles ( $p < 0.001$ ), whereas device-oriented MACE occurred in 8% of the Sxscorehigh, 6% of the Sxscoreintermediate and 4% of the Sxscorelow tertiles ( $p = 0.03$ ). Addition of the MI Sxscore to the TIMI risk score improved prediction of patient- (c-statistic value increase from 0.63 to 0.69) and device-oriented MACEs (c-statistic value increase from 0.65 to 0.70). Differences in the risk for device-oriented MACE between BMS and BES were evident among Sxscorehigh (13% vs. 4% HR 0.33 (0.15-0.74),  $p = 0.007$  rather than those in Sxscorelow: 4% vs. 3% HR 0.68 (0.24-1.97),  $p = 0.48$ ) tertiles.

**Conclusions:** The MI Sxscore allows risk stratification of patient- and device-oriented MACEs among patients undergoing PPCI. The addition of the MI Sxscore to the TIMI risk score is of incremental prognostic value among patients undergoing PPCI for treatment of STEMI.

Gepubliceerd: Int J Cardiol 2014 Aug 1;175(2):314-22  
Impact factor: 6.175

---

## 12. Antithrombotic therapy in patients undergoing TAVI: an overview of Dutch hospitals

Nijenhuis VJ, Stella PR, Baan J, Brueren BR, de Jaegere PP, den Heijer P, Hofma SH, Kievit P, Slagboom T, van den Heuvel AF, van der Kley F, van Garsse L, van Houwelingen KG, Van't Hof AW, Ten Berg JM

**Purpose:** To assess current antithrombotic treatment strategies in the Netherlands in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

**Methods:** For every Dutch hospital performing TAVI ( $n = 14$ ) an interventional cardiologist experienced in performing TAVI was interviewed concerning heparin, aspirin, thienopyridine and oral anticoagulation treatment in patients undergoing TAVI.

**Results:** The response rate was 100 %. In every centre, a protocol for antithrombotic treatment after TAVI was available. Aspirin was prescribed in all centres, concomitant clopidogrel was prescribed 13 of the 14 centres. Duration of concomitant clopidogrel was 3 months in over two-thirds of cases. In 2 centres, duration of concomitant clopidogrel was based upon type of prosthesis: 6 months versus 3 months for supra-annular and intra-annular prostheses, respectively.

**Conclusions:** Leaning on a small basis of evidence and recommendations, the antithrombotic policy for patients undergoing TAVI is highly variable in the Netherlands. As a standardised regimen might further reduce haemorrhagic complications, large randomised clinical trials may help to establish the most appropriate approach.

Gepubliceerd: Neth Heart J 2014;22(2):64-9  
Impact factor: 2.263

---

**13. Myocardial rupture: asymptomatic cover-up**

Oortman RM, Wagenaar LJ, Verhorst PM

Gepubliceerd: Eur Heart J 2014;35(15):988  
Impact factor: 14.723

---

**14. End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support**

Rombout-Sestrienkova E, De Jonge N, Martinakova K, Klopping C, van Galen KP, Vink A, Wajon EM, Smit WM, van Bree C, Koek GH

Gepubliceerd: Circ Heart Fail 2014 May;7(3):541-3  
Impact factor: 5.945

---

**15. Comparison of Newer-Generation Drug-Eluting Stents With Bare-Metal Stents in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pooled Analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFORTABLE-AMI (Com-parison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) Trials**

Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, Ostojic M, Iniguez A, Tuller D, Serra A, Baumbach A, von Birgelen C, Hernandez-Antolin R, Roffi M, Mainar V, Valgimigli M, Serruys PW, Juni P, Windecker S

**Objectives:** This study sought to study the efficacy and safety of newer-generation drug-eluting stents (DESs) compared with bare-metal stents (BMSs) in an appropriately powered population of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Background:** Among patients with STEMI, early generation DESs improved efficacy but not safety compared with BMSs. Newer-generation DESs, everolimus-eluting stents, and biolimus A9-eluting stents, have been shown to improve clinical outcomes compared with early generation DESs.

**Methods:** Individual patient data for 2,665 STEMI patients enrolled in 2 large-scale randomized clinical trials comparing newer-generation DESs with BMSs were pooled: 1,326 patients received a newer-generation DES (everolimus-eluting stent or biolimus A9-eluting stent), whereas the remaining 1,329 patients received a BMS. Random-effects models were used to assess differences between the 2 groups for the device-oriented composite endpoint of cardiac death, target-vessel reinfarction, and target-lesion revascularization and the patient-oriented composite endpoint of all-cause death, any infarction, and any revascularization at 1 year.

**Results:** Newer-generation DESs substantially reduce the risk of the device-oriented composite endpoint compared with BMSs at 1 year (relative risk [RR]: 0.58; 95% confidence interval [CI]: 0.43 to 0.79;  $p = 0.0004$ ). Similarly, the risk of the patient-oriented composite endpoint was lower with newer-generation DESs than BMSs (RR: 0.78; 95% CI: 0.63 to 0.96;  $p = 0.02$ ). Differences in favor of newer-generation DESs were driven by both a lower risk of repeat revascularization of the target lesion (RR: 0.33; 95% CI: 0.20 to 0.52;  $p < 0.0001$ ) and a lower risk of target-vessel infarction (RR: 0.36; 95% CI: 0.14 to 0.92;  $p = 0.03$ ). Newer-generation DESs also reduced the risk of definite stent thrombosis (RR: 0.35; 95% CI: 0.16 to 0.75;  $p = 0.006$ ) compared with BMSs.

**Conclusions:** Among patients with STEMI, newer-generation DESs improve safety and efficacy compared with BMSs throughout 1 year. It remains to be determined whether the differences in favor of newer-generation DESs are sustained during long-term follow-up.

Gepubliceerd: JACC Cardiovasc Interv 2014;7(1):55-63

Impact factor: 7.440

---

#### **16. Coronary artery-bronchial artery fistulas: report of two Dutch cases with a review of the literature**

Said SA, Oortman RM, Hofstra JH, Verhorst PM, Slart RH, de Haan MW, Eerens F, Crijns HJ

**Background:** Coronary bronchial artery fistulas (CBFs) are rare anomalies, which may be isolated or associated with other disorders.

**Material and Methods:** Two adult patients with CBFs are described and a PubMed search was performed using the keywords "coronary bronchial artery fistulas" in the period from 2008 to 2013.

**Results:** Twenty-seven reviewed subjects resulting in a total of 31 fistulas were collected. Asymptomatic presentation was reported in 5 subjects (19 %), chest pain ( $n = 17$ ) was frequently present followed by haemoptysis ( $n = 7$ ) and dyspnoea ( $n = 5$ ). Concomitant disorders were bronchiectasis (44 %), diabetes (33 %) and hypertension (28 %). Multimodality and single-modality diagnostic strategies were applied in 56 % and 44 %, respectively. The origin of the CBFs was the left circumflex artery in 61 %, the right coronary artery in 36 % and the left anterior descending artery in 3 %. Management was conservative (22 %), surgical ligation (11 %), percutaneous transcatheter embolisation (30 %), awaiting lung transplantation (7 %) or not reported (30 %).

**Conclusions:** CBFs may remain clinically silent, or present with chest pain or haemoptysis. CBFs are commonly associated with bronchiectasis and usually require a multimodality approach to be diagnosed. Several treatment strategies are available. This report presents two adult cases with CBFs and a review of the literature.

Gepubliceerd: Neth Heart J 2014 Apr;22(4):139-47

Impact factor: 2.263

---

### **17. Clinical outcome following second-generation drug-eluting stent use for off-label versus on-label indications: insights from the two-year outcome of the TWENTE trial**

Sen H, Lam MK, Tandjung K, Basalus MW, de Man FH, Louwerenburg JH, Stoel MG, van Houwelingen GK, Lowik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, van der Palen J, von Birgelen C

**Aims:** Drug-eluting stents (DES) were first used on-label - in simple patients with low clinical risk and easily accessible lesions. Currently, DES are increasingly used off-label - in complex patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) with historically higher event risk. Therefore, our aim was to investigate whether patients with off-label indications for DES use had similar outcomes compared to patients who were treated for on-label indications only. We analysed two-year follow-up data of 1,387 TWENTE trial patients, treated with second-generation everolimus-eluting XIENCE V or zotarolimus-eluting Resolute stents, and compared off-label vs. on-label DES use with regard to the following clinical endpoints: cardiac death, myocardial infarction (MI), periprocedural MI ( $\leq 48$  hrs), and target vessel revascularisation (TVR). Patients with off-label DES use ( $n=1,033$ ; 74.5%) had more diabetes (22.9% vs. 17.5%;  $p=0.032$ ), previous MI (35.9% vs. 22.3%;  $p<0.001$ ), type B2/C lesions (84.7% vs. 62.7%;  $p<0.001$ ), and acute coronary syndromes (57.8% vs. 33.3%;  $p<0.001$ ). Nevertheless, cardiac death and TVR rates were similar to those of patients with on-label DES use ( $p>0.8$ ). Following off-label DES use, there was a higher incidence of PMI (5.0% vs. 1.4%;  $p=0.003$ ), of which only 1.1% reached creatine kinase levels  $>5x$  the upper limit of normal (ULN). Despite differences in risk profile, patients with off-label DES use did not differ from patients with on-label DES use in clinical endpoints other than periprocedural MI. These largely positive findings underline the favourable safety profile of second-generation DES.

Gepubliceerd: EuroIntervention 2014 Oct 22;10(6):664-71  
Impact factor: 3.758

---

### **18. Impact of previous coronary artery bypass surgery on clinical outcome after percutaneous interventions with second generation drug-eluting stents in TWENTE trial and Non-Enrolled TWENTE registry**

Sen H, Lam MK, Tandjung K, Lowik MM, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg HW, de Man FH, Linssen GC, Grandjean JG, Doggen CJ, von Birgelen C

**Background:** Patients with previous coronary artery bypass grafting (CABG) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) have an increased repeat revascularization rate, but data on contemporary second-generation drug-eluting stents (DES) are scarce.

**Methods:** We evaluated 1-year clinical outcome following secondary revascularization by PCI in patients of the TWENTE trial and non-enrolled TWENTE

registry, and compared patients with previous CABG versus patients without previous CABG.

**Results:** Of all 1709 consecutive patients, 202 (11.8%) had previously undergone CABG (on average 11.2±8.5years ago). CABG patients were older (68.5±9.4years vs. 64.1±10.7years, P<0.001) and more often had diabetes (28.7% vs. 20.9%, P=0.01) and previous PCI (40.1% vs. 19.8%, P<0.001) compared to patients without previous CABG. Nevertheless, a higher target vessel revascularization (TVR) rate following PCI in the CABG patients (9.4% vs. 2.3%, P<0.001) was the only significant difference in clinical outcome at 1-year follow-up (available for 99.6%). Among CABG patients, the TVR rate was significantly higher in patients treated for graft lesions (n=65; 95.4% in vein grafts) than in patients treated for native coronary lesions only (n=137) (18.5% vs. 5.1%, P=0.002). Among 1638 patients with PCI of native coronary lesions only, there was only a non-significant difference in TVR between patients with previous CABG versus patients without previous CABG (5.1% vs. 2.3%, P=0.08).

**Conclusions:** Patients with previous CABG showed a favorable safety profile after PCI with second-generation DES. Nevertheless, their TVR rate was still much higher, driven by more repeat revascularizations after PCI of degenerated vein grafts. In native coronary lesions, there was no such difference.

Gepubliceerd: Int J Cardiol 2014 Aug 13;176(3):885-90  
Impact factor: 6.175

---

### **19. The electromechanical window is no better than QT prolongation to assess risk of Torsade de Pointes in the complete atrioventricular block model in dogs**

Stams TR, Bourgonje VJ, Beekman HD, Schoenmakers M, van der Nagel R, Oosterhoff P, Van Opstal JM, Vos MA

**Background and Purpose:** The electromechanical window (EMW), the interval between the end of the T-wave and the end of the left ventricular pressure (LVP) curve, has recently been proposed as a predictor of risk of Torsade de Pointes (TdP) in healthy animals, whereby a negative EMW (mechanical relaxation earlier than repolarization) after drug administration indicates an increased TdP risk. The aims of this study were to assess (i) the effect of the ventricular remodelling in the canine chronic, complete atrioventricular block (CAVB) model on EMW; (ii) the effect of the IKr -blocker dofetilide on EMW; and (iii) the correlation of EMW with TdP inducibility.

**Experimental Approach:** Our 11 year database of experiments of CAVB in dogs under general anaesthesia was reviewed and experiments included if ECG and LVP were recorded simultaneously at spontaneous rhythm. In total, 89 experiments in 44 dogs were appropriate and were analysed.

**Key Results:** During normally conducted sinus rhythm or acute atrioventricular block, EMW was positive. During CAVB, EMW was decreased to negative values. Dofetilide further reduced EMW before inducing repetitive TdP in 82% of the experiments. However, subclassification into inducible and non-inducible dogs



revealed no difference in EMW. Analysis of the components of EMW revealed that the observed changes in EMW were solely caused by QT prolongation.  
**Conclusions and Implications:** In the canine CAVB model, ventricular remodelling and IKr block by dofetilide are associated with negative EMW values, but this reflects QT prolongation, and implies that the EMW lacks specificity to predict dofetilide-induced TdP.

Gepubliceerd: Br J Pharmacol 2014 Feb;171(3):714-22  
Impact factor: 4.990

---

## 20. Gender Differences in Psychological Distress and Quality of Life in Patients with an ICD 1-Year Postimplant

Starrenburg A, Pedersen S, van den Broek K, Kraaier K, Scholten M, van der Palen J

**Background:** Gender differences in patient-reported outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) have been researched, but findings are inconclusive and mostly based on cross-sectional study designs. To gain a better insight into potential determinants of psychological distress and health-related quality of life (HQOL), we examined the relationship between gender and patient-reported outcomes in patients with an ICD in the first year after ICD implantation.

**Methods:** Consecutive patients (N = 300) receiving an ICD between September 2007 and February 2010 at Medisch Spectrum Twente hospital, the Netherlands, completed several questionnaires to assess psychological distress and HQOL prior to ICD implantation and at 2 months, 5 months, 8 months, and 12 months postimplantation.

**Results:** Correcting for clinical confounders (e.g., left ventricular ejection fraction, ICD indication, comorbidities, ICD shocks), women reported higher levels of anxiety (P = 0.021) and shock-related anxiety (P = 0.047) than men in the course of a year. On most HQOL subscales, no gender differences were found, except for subscale Physical functioning, where women reported higher levels of improvement compared to men (P = 0.008). Gender was independently associated with poorer device-related acceptance, but only on the Florida Patient Acceptance Scale domain Body image concerns (P = 0.043), with women expressing higher levels of concerns about their body image compared to men.

**Conclusions:** Women report higher levels of general and shock-related anxiety, and higher levels of body image concerns than men. Women showed more improvement in physical functioning. Screening patients before and after ICD implantation for general and shock anxiety may help determine patients who could benefit from psychological counseling.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Feb 15;37(7):843-52  
Impact factor: 1.250

---

## 21. Psychological indices as predictors for phantom shocks in implantable cardioverter defibrillator recipients

**Background:** A phantom shock-the sensation of an implantable cardioverter defibrillator (ICD) discharge in the absence of an actual discharge-is a phenomenon that can occur in ICD patients. Little is known about the influence of psychological factors on the incidence of phantom shocks. We evaluated psychological correlates of phantom shocks 2 years post-ICD implant in a cohort of Dutch ICD recipients.

**Methods:** Consecutive patients (N = 300; 87.5% men; mean age = 62.3) willing to participate in a prospective study (Twente ICD Cohort Study) on psychological factors in ICD recipients received an ICD between September 2007 and February 2010. At baseline, patients complete the 36-item Short Form Health Survey, Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Type D Scale. Lifetime presence of anxiety and depression was assessed with the MINI structural interview.

**Results:** During a follow-up of 24 months, 16 patients (5.4%) experienced a phantom shock. Median time to (first) phantom shock was 13 weeks (range 0-48 weeks). In univariable analysis, no significant relationships were found between clinical or psychological indices and the occurrence of phantom shocks, nor was there an association between phantom shocks and type D personality, symptoms of anxiety, or a history of anxiety and depression.

**Conclusions:** Neither symptoms of anxiety and depression nor psychiatric history were associated with the occurrence of phantom shocks. Further studies using more explorative, qualitative research techniques are warranted to examine the correlates of phantom shocks.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Jun;37(6):768-73  
Impact factor: 1.250

---

## 22. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification

van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, Hoorntje JC, [Wagenaar LJ](#), Post MC, van Dijk AP, Hoendermis ES, Mulder BJ, Bouma BJ

**Background:** The aging congenital heart disease (CHD) population is prone to develop a variety of sequelae, including pulmonary arterial hypertension (PAH). Previous prevalence estimates are limited in applicability due to the use of tertiary centers, or database encoding only. We aimed to investigate the contemporary prevalence of PAH in adult CHD patients, using a nationwide population.

**Methods:** A cross-sectional study was performed, using the population-based Dutch CONgenital CORvitia (CONCOR) registry. All patients born with a systemic-to-pulmonary shunt, thereby at risk of developing PAH, were identified. From this cohort, a random sample was obtained and carefully reviewed.

**Results:** Of 12,624 registered adults with CHD alive in 2011, 5,487 (44%) were at risk of PAH. The random sample consisted of 1,814 patients (mean age 40 +/- 15 years) and 135 PAH cases were observed. PAH prevalence in patients born with a systemic-to-pulmonary shunt was 7.4%. The prevalence of PAH after corrective cardiac surgery was remarkably high (5.7%). Furthermore, PAH prevalence

increased with age, from 2.5% under 30 years until 35% in the eldest. PAH prevalence in the entire CHD population was 3.2%. Based on 3000 per million adult CHD patients in the general population, we can assume that PAH-CHD is present in 100 per million.

**Conclusions:** This new approach using a nationwide CHD population reports a PAH prevalence of 3.2% in CHD patients, and 100 per million in the general adult population. Especially in patients after shunt closure and the elderly, physicians should be aware of PAH-CHD, to provide optimal therapeutic and clinical care.

Gepubliceerd: Int J Cardiol 2014 Jun 15;174(2):299-305  
Impact factor: 6.175

---

### **23. Aspiration of intact coronary bifurcation thrombus in ST-elevation myocardial infarction**

von Birgelen C, Tandjung K, Lam MK

Gepubliceerd: Int J Cardiol 2014 Mar 1;172(1):e245-e246  
Impact factor: 6.175

---

### **24. Coronary Bifurcations: Still the Touchstone of Drug-eluting Stents and Bioresorbable Vascular Scaffolds?**

von Birgelen C, van Houwelingen KG, Lam MK

Gepubliceerd: Rev Esp Cardiol 2014 Jul 31;67(10):787-9  
Impact factor: 2.683

---

### **25. Third-generation zotarolimus-eluting and everolimus-eluting stents in all-comer patients requiring a percutaneous coronary intervention (DUTCH PEERS): a randomised, single-blind, multicentre, non-inferiority trial**

von Birgelen C, Sen H, Lam MK, Danse PW, Jessurun GA, Hautvast RW, van Houwelingen GK, Schramm AR, Gin RM, Louwerenburg JW, de Man FH, Stoel MG, Lowik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, Basalus MW, Doggen CJ, Tandjung K

**Background:** Third-generation, permanent-polymer-based drug-eluting stents with novel, flexible designs might be more easily delivered than previous generations of stents in complex coronary lesions, but might be less longitudinally stable. We aimed to assess the safety and efficacy in all-comer patients of two third-generation stents that are often used clinically, but that have not yet been compared, and one of which has not previously been assessed in a randomised trial.

**Methods:** In this investigator-initiated, single-blind, multicentre, randomised, two-arm, non-inferiority trial, patients aged 18 years and older who required a percutaneous coronary intervention with implantation of a drug-eluting stent were recruited from four study sites in the Netherlands. We randomly assigned patients by independently managed computer-generated allocation sequences in a 1:1 ratio to

receive either cobalt-chromium-based zotarolimus-eluting stents (Resolute Integrity, Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) or platinum-chromium-based everolimus-eluting stents (Promus Element, Boston Scientific, Natick, MA, USA). Patients and analysts were masked to the allocated stent, but treating clinicians were not. The primary endpoint of target-vessel failure was a composite of safety (cardiac death or target-vessel-related myocardial infarction) and efficacy (target-vessel revascularisation) at 12 months, analysed by intention to treat (with a non-inferiority margin of 3.6%). This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01331707.

**Findings:** Between Nov 25, 2010, and May 24, 2012, 1811 eligible all-comer patients, with 2371 target lesions, were enrolled in the study. 370 (20%) patients presented with ST-elevation myocardial infarction and 447 (25%) with non-ST-elevation myocardial infarction. 906 patients were assigned to receive zotarolimus-eluting stents and 905 to receive everolimus-eluting stents. Ease of stent delivery was shown by very low numbers of patients requiring treatment other than their assigned study treatment (six [1%] in the zotarolimus-eluting stent group vs five [1%] in the everolimus-eluting stent group;  $p=0.22$ ). 12-month follow-up results were available for 1810 patients (one patient in the zotarolimus-eluting stent group withdrew consent). The primary endpoint was met by 55 (6%) of 905 patients in the zotarolimus-eluting stent group and 47 (5%) of 905 in the everolimus-eluting stent group. The zotarolimus-eluting stent was non-inferior to the everolimus-eluting stent (absolute risk difference 0.88%, 95% CI -1.24% to 3.01%; upper limit of one-sided 95% CI 2.69%; non-inferiority  $p=0.006$ ). We noted no significant between-group differences in individual components of the primary endpoint. Definite stent thrombosis occurred in three (0.3%) patients in the zotarolimus-eluting stent group and six (0.7%) patients in the everolimus-eluting stent group ( $p=0.34$ ). Longitudinal stent deformation was seen only in the everolimus-eluting stent group (nine [1.0%] of 905 vs 0 of 906,  $p=0.002$ ; nine of 1591 [0.6%] everolimus-eluting stents implanted became deformed), but was not associated with any adverse events.

**Interpretation:** Both stents were similarly efficacious and safe, and provided excellent clinical outcomes, especially in view of the large number of patients who presented with acute myocardial infarctions.

**Funding:** Boston Scientific, Medtronic.

Gepubliceerd: Lancet 2014;383(9915):413-23  
Impact factor: 39.207

---

Totale impact factor: 148.757  
Gemiddelde impact factor: 5.950

Aantal artikelen 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> of laatste auteur: 15  
Totale impact factor: 97.554  
Gemiddelde impact factor: 6.504

# Gynaecologie

## **1. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis**

Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ, Laven JS, Cohlen BJ, Verhoeff A, van Dop PA, Bernardus RE, Lambalk CB, Oosterhuis GJ, Holleboom CA, van den Dool-Maasland GC, Verburg HJ, van der Heijden PF, Blankhart A, Fauser BC, Broekmans FJ

**Objective:** To assess the impact of elevated early follicular progesterone (P) levels in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles on clinical outcome using prospective data in combination with a systematic review and meta-analysis.

**Design:** Nested study within a multicenter randomized controlled trial and a systematic review and meta-analysis.

**Setting:** Reproductive medicine center in an university hospital.

**Patient(s):** 158 in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI) patients.

**Intervention(s):** Recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) (150-225 IU) administered daily from cycle day 2 onward; GnRH antagonist treatment randomly started on cycle day 2 or 6; assignment into two groups according to P level on cycle day 2: normal or elevated (>4.77 nmol/L or >1.5 ng/mL, respectively).

**Main Outcome Measure(s):** Ongoing pregnancy rate (OPR) per started cycle.

**Result(s):** The incidence of elevated P was 13.3%. A non-statistically-significant difference in OPR was present between the normal and elevated P groups (27.0% vs. 19.0%). No differential impact of early or late GnRH antagonist initiation on the effect of elevated or normal P on OPR was observed. A systematic search of Medline and EMBASE from 1972-2013 was performed to identify studies analyzing elevated early P levels in GnRH antagonists. The meta-analysis (n=1,052) demonstrated that elevated P levels statistically significantly decreased the OPR with 15% (95% CI -23, -7 %). Heterogeneity across the studies, presumably based on varying protocols, may have modulated the effect of elevated P.

**Conclusion(s):** From the present meta-analysis it appears that early elevated P levels are associated with a lower OPR in GnRH antagonists. The incidence of such a condition, however, is low. Clinical Trial Registration Number: NCT00866034.

Gepubliceerd: Fertil Steril 2014 Aug;102(2):448-54  
Impact factor: 4.295

---

## **2. Pregnancy complications and metabolic disease in women with clomiphene citrate-resistant anovulation randomized to receive laparoscopic electrocautery of the ovaries or ovulation induction with gonadotropins: a 10-year follow-up**

Nahuis MJ, Oude Lohuis EJ, Bayram N, Hompes PG, Oosterhuis GJ, van der Veen F, Mol BW, van Wely M

**Objective:** To assess long-term effects of laparoscopic electrocautery of the ovaries compared with ovulation induction with gonadotropins in women with clomiphene citrate (CC)-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS) on the incidence of pregnancy complications like gestational diabetes, hypertensive disorders, and metabolic or cardiovascular disease.

**Design:** Long-term follow-up study.

**Setting:** Twenty-eight hospitals within the Netherlands.

**Patient(s):** One hundred sixty-eight CC-resistant women who had participated in a randomized controlled trial between 1998 and 2001 comparing electrocautery and gonadotropins.

**Intervention(s):** Postal questionnaire, search in medical files.

**Main Outcome Measure(s):** Pregnancy complications, metabolic or cardiovascular disease.

**Result(s):** Eighty-two percent of follow-up data were obtained. Thirteen of 68 women (19%) allocated to electrocautery, and 14 of 63 women (22%) allocated to gonadotropins had evidence for pregnancy complications (relative risk 0.86; 95% confidence interval 0.43-1.7). At follow-up, 12 of 69 (17%) women allocated to electrocautery, and 13 of 69 (19%) women allocated to gonadotropins had evidence for metabolic or cardiovascular disease (relative risk 0.90; 95% confidence interval 0.39-2.1). The risk of these was modified by body mass index (BMI), but not by female age or treatment allocation. This study is based on questionnaires and data from medical files. In the absence of routine screening, under-reporting in our follow-up study is likely.

**Conclusion(s):** Electrocautery in women with CC-resistant PCOS does not affect pregnancy complications or metabolic or cardiovascular disease later in life compared with ovulation induction with gonadotropins.

Gepubliceerd: Fertil Steril 2014;101(1):270-4  
Impact factor: 4.295

---

### 3. Outcome of obstetric anal sphincter injuries in terms of persisting endoanal ultrasonographic defects and defecatory symptoms

Oude Lohuis EJ, Everhardt E

**Objective:** To determine the prevalence of persisting endoanal ultrasonographic defects among women with obstetric anal sphincter injuries (OASIS), and the incidence of defecatory symptoms.

**Methods:** In a prospective study in Enschede, Netherlands, women with OASIS were enrolled between 2007 and 2012. Three months after surgical repair, all women had an endoanal ultrasound, and data were collected on gas and fecal incontinence, soiling, and fecal urgency.

**Results:** Overall, 99 women were included. At follow-up, 35 (35.4%) women had a persisting defect of the external anal sphincter on ultrasound, and 5 women (5.1%) also had a persisting defect of the internal anal sphincter. Overall, 35 (35.4%) women had one or more defecatory complaints-predominantly involuntary loss of gas and fecal urgency. Overall, 22 of 35 (63.0%) women with and 13 of 64 (20.3%) women without a persisting defect on ultrasound had defecatory complaints. The

number of defecatory symptoms showed a positive correlation with severity of injury. Women with a persisting defect had a threefold higher risk of defecatory complaints as compared with women who had a successful repair (odds ratio, 6.6; 95% confidence interval, 2.6-16.6).

**Conclusion:** The results emphasize the importance of adequate repair of OASIS and demonstrate that repair can be difficult or underestimated.

Gepubliceerd: Int J Gynaecol Obstet 2014 Jul;126(1):70-3

Impact factor: 1.563

---

#### **4. Evaluation of groin recurrence after sentinel node procedure in vulvar cancer is mandatory**

Schutter EM, van der Sijde R

Gepubliceerd: Int J Gynecol Cancer 2014 Sep;24(7):1138

Impact factor: 1.949

---

#### **5. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study**

van de Laar R, Zusterzeel PL, Van Gorp T, Buist MR, van Driel WJ, Gaarenstroom KN, Arts HJ, van Huisseling JC, Hermans RH, Pijnenborg JM, Schutter EM, Pelikan HM, Vollebergh JH, Engelen MJ, Inthout J, Kruitwagen RF, Massuger LF

**Background:** Improvement in treatment for patients with recurrent ovarian cancer is needed. Standard therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer consists of platinum-based chemotherapy. Median overall survival is reported between 18 and 35 months. Currently, the role of surgery in recurrent ovarian cancer is not clear. In selective patients a survival benefit up to 62 months is reported for patients undergoing complete secondary cytoreductive surgery. Whether cytoreductive surgery in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer is beneficial remains questionable due to the lack of level I-II evidence.

**Methods/Design:** Multicentre randomized controlled trial, including all nine gynecologic oncologic centres in the Netherlands and their affiliated hospitals. Eligible patients are women, with first recurrence of FIGO stage Ic-IV platinum-sensitive epithelial ovarian cancer, primary peritoneal cancer or fallopian tube cancer, who meet the inclusion criteria. Participants are randomized between the standard treatment consisting of at least six cycles of intravenous platinum based chemotherapy and the experimental treatment which consists of secondary cytoreductive surgery followed by at least six cycles of intravenous platinum based chemotherapy. Primary outcome measure is progression free survival. In total 230 patients will be randomized. Data will be analysed according to intention to treat.

**Discussion:** Where the role of cytoreductive surgery is widely accepted in the initial treatment of ovarian cancer, its value in recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer has not been established so far. A better understanding of the benefits and patients selection criteria for secondary cytoreductive surgery has to be

obtained. Therefore the 4th ovarian cancer consensus conference in 2010 stated that randomized controlled phase 3 trials evaluating the role of surgery in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer are urgently needed. We present a recently started multicentre randomized controlled trial that will investigate the role of secondary cytoreductive surgery followed by chemotherapy will improve progression free survival in selected patients with first recurrence of platinum-sensitive epithelial ovarian cancer.

Gepubliceerd: BMC Cancer 2014;14:22  
Impact factor: 3.319

---

## **6. Pulmonary oedema in pregnancy: myocardial infarction as a possible cause** Zoet AM, Nij Bijvank SW, Remkes WS, Lely AT

**Background:** Pulmonary oedema in pregnancy may have various causes. A systematic approach to a pregnant woman with pulmonary oedema is important. Acute myocardial infarction should be considered during the differential diagnosis.

**Case Description:** A 30-year-old primigravida, who had been admitted with pre-eclampsia, complained of increasing shortness of breath at 28 weeks and 5 days gestation. She had pulmonary oedema, which was considered to be consistent with pre-eclampsia. A caesarean section was performed at 28 weeks and 6 days gestation because of increasing oxygen dependency. Following the caesarean section the patient was transferred to the ICU because of imminent respiratory failure, and a semi-acute anterior infarction was diagnosed by means of an ECG (estimated ejection fraction: 30%). The patient was discharged in a reasonable condition 8 days after the caesarean section.

**Conclusion:** Differential diagnosis of pulmonary oedema during pregnancy is wide. Consultation with a cardiologist is recommended if a possible cardiac cause is suspected. Determination of troponin levels, ECG and an electrocardiogram should be the first diagnostic tools of choice in a pregnant patient.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158:A6925  
Impact factor: 0

---

## **7. Een patiënte met acute buikpijn? Vergeet de buikwand niet!** Kloppers ST, Hoozemans DA

Buikpijn is een veelvoorkomende klacht en kent vele oorzaken. Ernstige aandoeningen zijn soms aanvankelijk symptomarm, terwijl buikpijn die uiteindelijk onschuldig blijkt, dramatisch kan beginnen.<sup>1</sup> Het is belangrijk om de oorzaak van een acute buikpijn snel te achterhalen om het risico op complicaties zo klein mogelijk te houden. In deze klinische les wordt een patiënte gepresenteerd die de gynaecologische spoedafdeling bezocht in verband met acute buikpijn.

Gepubliceerd: NTOG 2014; 127:390-3  
Impact factor: 0



---

Totale impact factor: 15.421  
Gemiddelde impact factor: 2.203

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 5  
Totale impact factor: 7.807  
Gemiddelde impact factor: 1.561

# Heelkunde

## **1. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema**

Berkel AE, Bouman DE, Schaafsma MR, Verhoef C, Klaase JM

Hereditary angio-oedema is characterised by recurrent episodes of laryngeal, intra-abdominal, facial or peripheral oedema. Danazol can be used as prophylaxis for recurrent attacks. Hepatotoxicity is a recognised adverse effect of danazol. We report an exceptional case of a danazol-induced hepatocellular carcinoma in a 75-year-old patient with hereditary angio-oedema.

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 Sep;72(7):380-2

Impact factor: 0

---

## **2. Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport((R)) ) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study**

Berkel AE, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM

**Aim:** Nitric oxide donors, such as isosorbide dinitrate ointment (ISDN), are considered as first-choice agents in the treatment of chronic anal fissure. Injection with botulinum toxin A in the internal anal sphincter is often used as a second-line therapy, although it may give better results and fewer side effects than nitric oxide donors. The aim of this randomized clinical trial was to investigate whether botulinum toxin A (Dysport((R)) ) is more effective than ISDN in the primary treatment of chronic anal fissure.

**Method:** From April 2005 until October 2009, 60 patients (32 men) with a median age of 42 (25-82) years were randomized to receive either ISDN 10 mg/ml (1%) (n = 33) or injection with 60 units of Dysport((R)) (n = 27). The primary end-point was the percentage of complete fissure healing after 8 weeks.

**Results:** After a median of 9 weeks complete fissure healing was noted in 18 of 27 patients in the Dysport((R)) group and in 11 of 33 patients in the ISDN group (P = 0.010). Absolute improvement of pain scores after 9 weeks was similar in both groups (P = 0.733). Patients treated with Dysport((R)) had fewer side effects than patients treated with ISDN (P = 0.028). Of the patients with a healed fissure, 28% of the Dysport((R)) group and 50% of the ISDN group had a recurrence within 1 year (P = 0.286; hazard ratio 2.08; 95% CI = 0.54-7.97).

**Conclusion:** Dysport((R)) is more effective than ISDN ointment and has fewer side effects in the primary treatment of chronic anal fissure. The recurrence rate within 1 year in both treatment groups is high.

Gepubliceerd: Colorectal Dis 2014 Oct;16(10):O360-O366

Impact factor: 2.017

---

### 3. Prognostic factors for postoperative morbidity and tumour response after neoadjuvant chemoradiation followed by resection for rectal cancer

Berkel AE, Woutersen DP, van der Palen J, Klaase JM

**Background and Purpose:** In patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection, postoperative morbidity is a significant clinical problem. Pathologic complete tumour response seems to give the best prognosis in the long term. Little is known about the factors that are associated with postoperative complications and pathologic complete response. The aim of this retrospective study was to identify and describe these factors.

**Methods:** Ninety-nine consecutive patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation (50 Gy and capecitabine) followed by surgery at our institute between January 2007 and May 2012 were identified. Postoperative complications were graded according to the Clavien-Dindo classification. Pathologic tumour response was categorized as complete response or no/partial response.

**Results:** Postoperative complications occurred in 68 patients (69 %) and grade 3-5 complications in 25 patients (25 %). The 30-day and 90-day mortality were 1 % (n = 1) and 2 % (n = 2), respectively. A young age (p = 0.021) and a preoperative or postoperative blood transfusion (p = 0.015) independently predicted complications. Intraoperative or postoperative blood transfusion (p = 0.007) and ypT0-1 stage (p = 0.037) were independent predictors for grade 3-5 complications. Complete response rate was 22 % (n = 22); 4 % (n = 4) of patients showed no response. No independent factors predicting complete response were found.

**Conclusions:** Neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection is associated with significant postoperative morbidity but minimal postoperative mortality. A complete response rate of 22 % was achieved.

Gepubliceerd: J Gastrointest Surg 2014 Sep;18(9):1648-57

Impact factor: 2.391

---

### 4. Retrograde open mesenteric stenting for acute mesenteric ischemia

Blauw JT, Meerwaldt R, Brusse-Keizer M, Kolkman JJ, Gerrits D, Geelkerken RH

**Objective:** Acute mesenteric ischemia (AMI) encompasses the sequels of end-stage untreated chronic mesenteric ischemia and acute mesenteric artery thrombosis. Percutaneous mesenteric artery stenting (PMAS) is the preferred treatment of patients with AMI but is not always feasible. Retrograde open mesenteric stenting (ROMS) is a hybrid technique that combines the advantages of open surgical and endovascular approaches. The literature on the results of this new technique is scarce. The aim of this study was to evaluate the results of ROMS in a consecutive series of patients with AMI.

**Methods:** All patients with emergent mesenteric revascularization for AMI between January 2007 and September 2011 were entered in our prospective registry. Technical success, mortality, patency, clinical success, and complication rate at 30 days and 6 and 12 months were assessed.

**Results:** Sixty-eight patients presented with AMI and 54 underwent PMAS, of which four were unsuccessful and followed by ROMS. Eleven patients were directly treated with ROMS, making a total of 15 patients (10 women and five men; median age, 66 years [interquartile range, 54-73 years]). In all patients, only the superior mesenteric artery was revascularized. In nine of the 15 patients, all three mesenteric arteries were severely stenotic or occluded. Technical success was achieved in 14 patients. At ROMS in two patients, the small bowel was severely ischemic. One of these patients needed a partial bowel resection because of irreversible transmural ischemia. At 30 days, the mortality rate was 20% and the primary patency was 92%. Ten patients underwent unplanned relaparotomy, of whom one needed resection of a large part of the small bowel. At 12 months, the mortality rate was still 20%. The primary patency was 83%. Primary assisted patency was 91%, and secondary patency was 100%. Clinical success at 30 days, 6 months, and 12 months, respectively, was 73%, 67%, and 67%.

**Conclusions:** AMI is still a devastating event. If PMAS is not feasible, ROMS is a reliable alternative and is associated with a relatively low mortality and morbidity rate.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Sep;60(3):726-34  
Impact factor: 2.980

---

### **5. European inter-institutional impact study of MammaPrint**

Cusumano PG, Generali D, Ciruelos E, Manso L, Ghanem I, Lifrange E, Jerusalem G, Klaase J, de Snoo F, Stork-Sloots L, Dekker-Vroling L, Lutke Holzik M

**Aim:** To measure the impact of MammaPrint on adjuvant treatment decisions and to analyze the agreement in treatment decisions between hospitals from 4 European countries for the same patient cohort.

**Methods:** Breast cancer patients were prospectively enrolled and MammaPrint was assessed. Patients' clinical data without and then with MammaPrint results were sent to the different multidisciplinary teams and treatment advice was provided for each patient.

**Results:** Using MammaPrint, chemotherapy treatment advice for ER+/HER2- breast cancer patients was changed in 37% of patients by the Dutch, 24% by the Belgian, 28% by the Italian and 35% by the Spanish teams. MammaPrint increased the inter-institutional agreement in treatment advice (chemotherapy or no chemotherapy) from 51% to 75%.

**Conclusion:** The results of this study indicate that MammaPrint impacts adjuvant chemotherapy recommendation. MammaPrint can decrease inter-institutional and inter-country variability in adjuvant treatment advice for breast cancer patients.

Gepubliceerd: Breast 2014 Aug;23(4):423-8  
Impact factor: 2.581

---

### **6. Influence of Preoperative Chemotherapy on CT Volumetric Liver Regeneration Following Right Hemihepatectomy**

**Background:** An increasing number of patients undergo major liver resection following preoperative chemotherapy. Liver regeneration may be impaired in these patients, predisposing them to postoperative liver dysfunction. The aim of the present study was to evaluate the effects of preoperative chemotherapy on liver regeneration after partial liver resection.

**Methods:** Patients planned to receive right hepatectomy either with (group B) or without (group A) prior chemotherapy were identified retrospectively from a prospective multi-institutional database created in the conduct of a national randomized controlled trial (RCT). Prior chemotherapy was neither an inclusion nor an exclusion criterion of the trial. Future remnant liver volume (FRLV) was calculated by measuring total functional liver volume and resection specimen on preoperative computed tomography (CT) scans. Remnant liver volume after 7 days (VRLV7days) was measured on scheduled postoperative CT scans. The early regeneration index 7 days after surgery (RI early) was calculated as  $[(VRLV7days - FRLV)/FRLV] \times 100\%$ . Data are expressed as median (interquartile range).

**Results:** A total of 72 patients were enrolled: 45 in group A and 27 in group B. For the whole group, the liver remnant showed a 58 % (39 %) increase in volume at day 7 (1) day. The RI early was not significantly different between groups A and B, 60 % (36 %) and 50 % (43 %), respectively ( $p = 0.47$ ). The RI early was significantly lower in patients who had undergone more than six cycles of chemotherapy.

**Conclusions:** Preoperative chemotherapy does not seem to have a negative impact on early liver regeneration after partial liver resection.

Gepubliceerd: World J Surg 2014;38(2):497-504

Impact factor: 2.348

---

## 7. Dutch experience with the fenestrated Anaconda endograft for short-neck infrarenal and juxtarenal abdominal aortic aneurysm repair

Dijkstra ML, Tielliu IF, Meerwaldt R, Pierie M, van Brussel J, Schurink GW, Lardenoye JW, Zeebregts CJ

**Objective:** In the past decennium, the management of short-neck infrarenal and juxtarenal aortic aneurysms with fenestrated endovascular aneurysm repair (FEVAR) has been shown to be successful, with good early and midterm results. Recently, a new fenestrated device, the fenestrated Anaconda (Vascutek, Renfrewshire, Scotland), was introduced. The aim of this study was to present the current Dutch experience with this device.

**Methods:** A prospectively held database of patients treated with the fenestrated Anaconda endograft was analyzed. Decision to treat was based on current international guidelines. Indications for FEVAR included an abdominal aortic aneurysm (AAA) with unsuitable neck anatomy for EVAR. Planning was performed on computed tomography angiography images using a three-dimensional workstation.

**Results:** Between May 2011 and September 2013, 25 patients were treated in eight institutions for juxtarenal (n = 23) and short-neck AAA (n = 2). Median AAA size was 61 mm (59-68.5 mm). All procedures except one were performed with bifurcated devices. A total of 56 fenestrations were incorporated, and 53 (94.6%) were successfully cannulated and stented. One patient died of bowel ischemia caused by occlusion of the superior mesenteric artery. On completion angiography, three type I endoleaks and seven type II endoleaks were observed. At 1 month of follow-up, all endoleaks had spontaneously resolved. Median follow-up was 11 months (range, 1-29 months). There were no aneurysm ruptures or aneurysm-related deaths and no reinterventions to date. Primary patency at 1 month of cannulated and stented target vessels was 96%.

**Conclusions:** Initial and short-term results of FEVAR using the fenestrated Anaconda endograft are promising, with acceptable technical success and short-term complication rates. Growing experience and long-term results are needed to support these findings.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Aug;60(2):301-7  
Impact factor: 2.980

---

#### **8. Sentinel Node Biopsy Using a Magnetic Tracer Versus Standard Technique: The SentiMAG Multicentre Trial**

Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, Wyld L, Drew P, Garmo H, Agbaje O, Pankhurst Q, Anninga B, Grootendorst M, Ten Haken B, Hall-Craggs MA, Purushotham A, Pinder S

**Background:** The SentiMAG Multicentre Trial evaluated a new magnetic technique for sentinel lymph node biopsy (SLNB) against the standard (radioisotope and blue dye or radioisotope alone). The magnetic technique does not use radiation and provides both a color change (brown dye) and a handheld probe for node localization. The primary end point of this trial was defined as the proportion of sentinel nodes detected with each technique (identification rate).

**Methods:** A total of 160 women with breast cancer scheduled for SLNB, who were clinically and radiologically node negative, were recruited from seven centers in the United Kingdom and The Netherlands. SLNB was undertaken after administration of both the magnetic and standard tracers (radioisotope with or without blue dye).

**Results:** A total of 170 SLNB procedures were undertaken on 161 patients, and 1 patient was excluded, leaving 160 patients for further analysis. The identification rate was 95.0 % (152 of 160) with the standard technique and 94.4 % (151 of 160) with the magnetic technique (0.6 % difference; 95 % upper confidence limit 4.4 %; 6.9 % discordance). Of the 22 % (35 of 160) of patients with lymph node involvement, 16 % (25 of 160) had at least 1 macrometastasis, and 6 % (10 of 160) had at least a micrometastasis. Another 2.5 % (4 of 160) had isolated tumor cells. Of 404 lymph nodes removed, 297 (74 %) were true sentinel nodes. The lymph node retrieval rate was 2.5 nodes per patient overall, 1.9 nodes per patient with the standard technique, and 2.0 nodes per patient with the magnetic technique.

**Conclusions:** The magnetic technique is a feasible technique for SLNB, with an identification rate that is not inferior to the standard technique.

### **9. Antecolic Versus Retrocolic Route of the Gastroenteric Anastomosis After Pancreatoduodenectomy: A Randomized Controlled Trial**

Eshuis WJ, van Eijck CH, Gerhards MF, Coene PP, de Hingh IH, Karsten TM, Bonsing BA, Gerritsen JJ, Bosscha K, Spillenaar Bilgen EJ, Haverkamp JA, Busch OR, van Gulik TM, Reitsma JB, Gouma DJ

**Objective:** To investigate the relationship between the route of gastroenteric (GE) reconstruction after pancreatoduodenectomy (PD) and the postoperative incidence of delayed gastric emptying (DGE).

**Background:** DGE is one of the most common complications after PD. Recent studies suggest that an antecolic route of the GE reconstruction leads to a lower incidence of DGE, compared to a retrocolic route. In a nonrandomized comparison within our trial center, we found no difference in DGE after antecolic or retrocolic GE reconstruction.

**Methods:** Ten middle- to high-volume centers participated in the patient inclusion. Patients scheduled for PD who gave written informed consent were included and randomized during surgery after resection. Standard operation was a pylorus-preserving PD. Primary endpoint was DGE. Secondary endpoints included other complications and length of hospital stay.

**Results:** There were 125 patients in the retrocolic group, and 121 patients in the antecolic group. Baseline and treatment characteristics did not differ between the study groups. In the retrocolic group, 45 patients (36%) developed clinically relevant DGE compared with 41 (34%) in the antecolic group (absolute risk difference: 2.1%; 95% confidence interval: -9.8% to 14.0%). There were no differences in need for postoperative (par)enteral nutritional support, other complications, hospital mortality, and median length of hospital stay.

**Conclusions:** The route of GE reconstruction after PD does not influence the postoperative incidence of DGE or other complications. The etiology and treatment of DGE, which occurs frequently after both procedures, need further investigation. The GE reconstruction after PD should be routed according to the surgeon's preference.

### **10. Ossification of abdominal scar tissue: a case series with a translational review on its development**

Fennema EM, de Boer J, Mastboom WJ

**Purpose:** Bone formation in abdominal scar tissue is a form of heterotopic ossification. It is a rare and underreported phenomenon following abdominal surgery. Heterotopic ossification (HO) is the formation of bone where normally no

bone is present and two theories on its pathogenesis prevail: (1) physical dislocation of small bony fragments from the xyphoid process or os pubis into the wound, (2) differentiation of locally available multipotent mesenchymal stromal cells into osteoblasts resulting in the calcification of extracellular matrix. Multipotent mesenchymal stromal cells can differentiate into different cell types by exposing them to different stimuli. We hypothesize that pro-osteogenic signals derived from e.g., macrophages steers multipotent mesenchymal stromal cells involved in the wound healing towards osteogenesis.

**Methods:** In a retrospective case study we analyzed ossified tissue, patient demographics, medical history, number of laparotomies, scar location, indication for surgery and time in which HO occurred.

**Results:** Ten (8 male, 2 female) patients had proven HO. The mean age was 62 (46-80) years. The mean time for HO to occur was 99 (24-382) days after the previous laparotomy. The mean number of relaparotomies was 3 (1-9).

**Conclusion:** We conclude that ossification of abdominal scar tissue is a rare but innocent finding and provides interesting leads to other fields of research.

Gepubliceerd: *Hernia* 2014 Mar 26;18(6):825-30  
Impact factor: 2.087

---

### **11. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor**

Groenveld RL, Raber MH, Oosterhof-Berktaş R, Eijken E, Klaase JM

A 28-year-old woman was referred to our hospital because of abdominal pain, weight loss and a palpable intra-abdominal mass. A CT scan revealed a tumor with a diameter of 7 cm with sharp margins, intra-tumoral fatty components and enhancing soft tissue. After initial workup, which suggested an inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), she underwent laparotomy with complete resection. Pathological examination indeed revealed IMT. IMT is a rare benign neoplasm and has been described in nearly the entire body. It presents with nonspecific symptoms. The therapy of abdominal IMT consists of radical surgery because of high local recurrence rates. In this case report clinical, surgical, radiological and histological features with a review of the relevant literature are described.

Gepubliceerd: *Case Rep Gastroenterol* 2014 Jan;8(1):67-71  
Impact factor: 13.926

---

### **12. Changing patterns of recurrent disease in colorectal cancer**

Grossmann I, Doornbos PM, Klaase JM, de Bock GH, Wiggers T

**Background:** Due to changes in staging, (neo)-adjuvant treatment and surgical techniques for colorectal cancer (CRC), it is expected that the recurrence pattern will change as well. This study aims to report the current incidence of, and time to recurrent disease (RD), further the localization(s) and the eligibility for successive curative treatment.



**Methods:** A consecutive cohort of CRC patients, whom were routinely staged with CT and underwent curative treatment according to the national guidelines, was analyzed (n = 526).

**Results:** After a mean and median FU of 39 months, 20% of all patients and 16% of all AJCC stage 0-III patients had developed RD. The annual incidences were the highest in the first two years but tend to retain in the succeeding years for stage 0-III patients. The majority of RD was confined to one organ (58%) and 28% of these patients were again treated with curative intent.

**Conclusions:** In follow-up nowadays, less recurrences are found than reported in historical studies but these can more often be treated with curative intent. A main cause for the decreased incidence of RD, next to improvements in treatment, is probably stage shift elicited by pre-operative staging. The outcomes support continuation of follow-up in colorectal cancer.

Gepubliceerd: Eur J Surg Oncol 2014;40(2):234-9  
Impact factor: 2.892

---

### **13. Monte Carlo simulations shed light on Bathsheba's suspect breast**

Heijblom M, Meijer LM, van Leeuwen TG, Steenbergen W, Manohar S

In 1654, Rembrandt van Rijn painted his famous painting Bathsheba at her Bath. Over the years, the depiction of Bathsheba's left breast and especially the presence of local discoloration, has generated debate on whether Rembrandt's Bathsheba suffered from breast cancer. Historical, medical and artistic arguments appeared to be not sufficient to prove if Bathsheba's model truly suffered from breast cancer. However, the bluish discoloration of the breast is an intriguing aspect from a biomedical optics point of view that might help us ending the old debate. By using Monte Carlo simulations in combination with the retinex theory of color vision, we showed that is highly unlikely that breast cancer results in a local bluish discoloration of the skin as is present on Bathsheba's breast. ((c) 2012 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim).

Gepubliceerd: J Biophotonics 2014;7(5):323-31  
Impact factor: 3.856

---

### **14. Diaphragm fiber strength is reduced in critically ill patients and restored by a troponin activator**

Hooijman PE, Beishuizen A, de Waard MC, de Man FS, Vermeijden JW, Steenvoorde P, Bouwman RA, Lommen W, van Hees HW, Heunks LM, Dickhoff C, van der Peet DL, Girbes AR, Jasper JR, Malik FI, Stienen GJ, Hartemink KJ, Paul MA, Ottenheijm CA

Gepubliceerd: Am J Respir Crit Care Med 2014 Apr 1;189(7):863-5  
Impact factor: 11.986

---

### 15. Relation between B-mode Gray-scale Median and Clinical Features of Carotid Stenosis Vulnerability

Kolkert JL, Meerwaldt R, Loonstra J, Schenk M, van der Palen J, van den Dungen JJ, Zeebregts CJ

**Background:** Vulnerability of the carotid plaque might be useful as a predictor for ischemic stroke risk. The gray-scale median (GSM) of the carotid plaque at B-mode imaging has been described as an objective tool to quantify vulnerability. However, its use is disputed in the published literature. This study sought to validate the GSM as a predictor for carotid plaque vulnerability.

**Methods:** We included 89 consecutive patients (64 men; mean +/- SD age: 68 +/- 1 years) who were evaluated for carotid endarterectomy. The GSM was derived from preoperative B-mode images and related to the presence of clinical symptoms, the presence of ipsilateral infarction on neuroimaging, and to the number of intraoperative ipsilateral microemboli (ME) detected by transcranial Doppler ultrasonography. In addition, we combined the GSM with its standard deviation (GSM-SD), which we hypothesized to be a measure for plaque heterogeneity and thereby vulnerability.

**Results:** B-mode imaging revealed a wide variety in GSM among all plaques (median: 36; range: 6-89). The GSM could not be related to cardiovascular risk factors and was not different between symptomatic and asymptomatic patients (37.8 +/- 8.9 vs 37.6 +/- 17.1; P = 0.97). The GSM of plaques in patients with ipsilateral ischemic lesions on neuroimaging did also not differ from plaques in patients without (36.0 +/- 14.6 vs 37.8 +/- 16.9; P = 0.64). Finally, no relation between GSM and the presence of intraoperative ME (Spearman correlation; n = 73; rho = 0.039; P = 0.75) was found. Combining GSM with its GSM-SD also could not identify more vulnerable plaques.

**Conclusions:** No relation was found between the GSM and any clinical, radiologic, or intra- and postoperative neurologic phenomena. These data showed no additional value of the use of GSM in evaluating plaque vulnerability.

Gepubliceerd: Ann Vasc Surg 2014 Feb;28(2):404-10  
Impact factor: 1.029

---

### 16. Results of the Anaconda endovascular graft in abdominal aortic aneurysm with a severe angulated infrarenal neck

Rodel SG, Zeebregts CJ, Huisman AB, Geelkerken RH

**Objective:** Proximal neck anatomy of an abdominal aortic aneurysm (AAA), especially a severe angulated neck of more than 60 degrees, predicts adverse outcome in endovascular aneurysm repair. In the present study, we evaluate the feasibility of the use of the Anaconda endovascular graft (Vascutec, Terumo, Inchinnan, Scotland) for treating infrarenal AAA with a severe angulated neck (>60 degrees) and report the midterm outcomes.

**Methods:** In total, nine Dutch hospitals participated in this prospective cohort study. From December 2005 to January 2011, a total of 36 AAA patients, 30 men and six women, were included. Mean and median follow-up were both 40 months.

**Results:** Mean infrarenal neck angulation was 82 degrees. Successful deployment was reached in 34 of 36 patients. Primary technical success was achieved in 30 of 36 patients (83%). There was no aneurysm-related death. Four-year primary clinical success was 69%. In the first year, eight clinical failures were reported including four leg occlusions which could be solved using standard procedures. After the first year, three patients with additional failures occurred; two of them were leg occlusions. Four patients needed conversion to open AAA exclusion. In six of 36 patients, one or more reinterventions were necessary. Three of them were performed for occlusion of one Anaconda leg and two were for occlusion of the body.

**Conclusions:** The use of the Anaconda endovascular graft in AAA with a severe angulated infrarenal neck is feasible but has its side effects. Most clinical failures occur in the first year. Thereafter, few problems occur, and midterm results are acceptable. Summarizing the present experiences, we conclude that open AAA repair is still a preferable option in patients with challenging aortic neck anatomy and fit for open surgery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jun;59(6):1495-501  
Impact factor: 2.980

---

### **17. High 1-Year Complication Rate after Anterior Resection for Rectal Cancer**

Snijders HS, Bakker IS, Dekker JW, Vermeer TA, Consten EC, Hoff C, Klaase JM, Havenga K, Tollenaar RA, Wiggers T

**Background:** Surgical options after anterior resection for rectal cancer include a primary anastomosis, anastomosis with a defunctioning stoma, and an end colostomy. This study describes short-term and 1-year outcomes of these different surgical strategies.

**Methods:** Patients undergoing surgical resection for primary mid and high rectal cancer were retrospectively studied in seven Dutch hospitals with 1-year follow-up. Short-term endpoints were postoperative complications, re-interventions, prolonged hospital stay, and mortality. One-year endpoints were unplanned readmissions and re-interventions, presence of stoma, and mortality.

**Results:** Nineteen percent of 388 included patients received a primary anastomosis, 55 % an anastomosis with defunctioning stoma, and 27 % an end colostomy. Short-term anastomotic leakage was 10 % in patients with a primary anastomosis vs. 7 % with a defunctioning stoma ( $P = 0.46$ ). An end colostomy was associated with less severe re-interventions. One-year outcomes showed low morbidity and mortality rates in patients with an anastomosis. Patients with a defunctioning stoma had high (18 %) readmissions and re-intervention (12 %) rates, mostly due to anastomotic leakage. An end colostomy was associated with unplanned re-interventions due to stoma/abscess problems. During follow-up, there was a 30 % increase in patients with an end colostomy.

**Conclusions:** This study showed a high 1-year morbidity rate after anterior resection for rectal cancer. A defunctioning stoma was associated with a high risk for late complications including anastomotic leakage. An end colostomy is a safe alternative to prevent anastomotic leakage, but stomal problems cannot be ignored.

Selecting low-risk patients for an anastomosis may lead to favorable short- and 1-year outcomes.

Gepubliceerd: J Gastrointest Surg 2014;18(4):831-8  
Impact factor: 2.391

---

### **18. High one-year morbidity rate after anterior resection for rectal cancer**

Snijders HS, Bakker IS, Dekker JW, Vermeer TA, Consten EC, Hoff C, Klaase JM, Havenga K, Tollenaar RA, Wiggers T

**Objective:** To describe the short-term and one-year outcomes after anterior resection for rectal cancer; surgical options included: primary anastomosis, anastomosis with a defunctioning stoma and an end-colostomy.

**Design:** Observational study.

**Method:** Patients undergoing surgical resection for primary mid- and high rectal cancer in seven Dutch hospitals were retrospectively studied with one-year follow up. Short-term endpoints were postoperative complications, re-interventions, prolonged hospital stay and mortality. One-year end-points were unplanned re-admissions and re-interventions, presence of stoma, morbidity after stoma removal and mortality.

**Results:** Nineteen percent of 388 included patients received a primary anastomosis only, 55% an anastomosis with defunctioning stoma, and 26% an end-colostomy. Short-term anastomotic leakage was 10% in patients with a primary anastomosis vs. 7% with a defunctioning stoma ( $P = 0.46$ ). An end-colostomy was associated with less -invasive re-interventions. One-year outcomes showed low morbidity in patients with an anastomosis. Patients with a defunctioning stoma had a high percentage of re-admissions (18%) and re-intervention (12%) rates, mostly due to anastomotic leakage. An end-colostomy was associated with unplanned re-interventions due to stoma or abscess problems. During follow-up, there was a 25% increase in patients with an end-colostomy.

**Conclusion:** This study showed a high one-year morbidity rate after anterior resection for rectal cancer. A defunctioning stoma was associated with a high risk for late complications including anastomotic leakage. These results can be used for giving information to patients. Also, the profession can review the current consensus and not create, in principle, a stoma in all patients.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:A7515  
Impact factor: 0

---

### **19. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow**

van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, Huisman AB, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelkerken RH

**Background:** The mesenteric circulation has an extensive collateral network. Therefore, stenosis in one or more mesenteric arteries does not necessarily lead to

symptoms. The objective of this study was to determine the effect of collateral flow on celiac artery (CA) and superior mesenteric artery (SMA) duplex parameters.

**Methods:** Between 1999 and 2007, a cohort of 228 patients analyzed for suspected chronic mesenteric syndrome was studied. Stenosis of the mesenteric vessels and collateral flow patterns were identified on angiography and categorized. The effect of stenosis in one mesenteric vessel and the presence of collaterals from the other unaffected vessel was examined in both the CA and SMA.

**Results:** Stenosis of the CA resulted in a significantly higher peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity in the normal SMA without stenosis. This was also found for the CA without stenosis in the presence of a stenosis of the SMA. An incremental effect of the severity of the CA stenosis was found with a mean SMA PSV of 158 cm/s when normal and 259 cm/s when occluded. The presence of collaterals had a clear effect on duplex parameters of the angiographically normal SMA. In the presence of collaterals and a 70% CA stenosis, the PSV in the normal SMA was significantly higher ( $P = .025$ ).

**Conclusions:** This study shows that stenosis in either the CA or SMA increases flow velocities in the other unaffected mesenteric artery. This increase was correlated with the presence of collaterals. Collaterals and stenoses in one of the mesenteric arteries may lead to mimicking or overgrading of stenosis in the other mesenteric artery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jul;60(1):111-9  
Impact factor: 2.980

---

## 20. Lymphoma-associated paraneoplastic digital ischemia

Woei AJF, Tamsma JT, Khoe LV, den Hartog WC, Gerritsen JJ, Brand A

Gepubliceerd: Ann Hematol 2014 Feb;93(2):355-7  
Impact factor: 2.396

---

## 21. Is Current Perioperative Practice in Hepatic Surgery Based on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Principles?

Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, Heijnen LA, Busch OR, Terkivatan T, van Hillegersberg R, Slooter GD, Klaase J, de Wilt JH, Bosscha K, Neumann UP, Topal B, Aldrighetti LA, de Jong CH

**Background:** The worldwide introduction of multimodal enhanced recovery programs has also changed perioperative care in patients who undergo liver resection. This study was performed to assess current perioperative practice in liver surgery in 11 European HPB centers and compare it to enhanced recovery after surgery (ERAS) principles.

**Methods:** In each unit, 15 consecutive patients ( $N = 165$ ) who underwent hepatectomy between 2010 and 2012 were retrospectively analyzed. Compliance was classified as "full," "partial," or "poor" whenever  $\geq 80$ ,  $\geq 50$ , or  $< 50$  % of the 22 ERAS protocol core items were met. The primary study end point was overall compliance with the ERAS core program per unit and per perioperative phase.

**Results:** Most patients were operated on for malignancy (91 %) and 56 % were minor hepatectomies. The median number of implemented ERAS core items was 9 (range = 7-12) across all centers. Compliance was partial in the preoperative (median 2 of 3 items, range = 1-3) and perioperative phases (median 5 of 10 items, range: 4-7). Median postoperative compliance was poor (median 2 of 9 items, range = 0-4). A statistically significant difference was observed between median length of stay and median time to recovery (7 vs. 5 days,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Perioperative care among centers that perform liver resections varied substantially. In current HPB surgical practice, some elements of the ERAS program, e.g., preoperative counselling and minimal fasting, have already been implemented. Elements in the perioperative phase (avoidance of drains and nasogastric tube) and postoperative phase (early resumption of oral intake, early mobilization, and use of recovery criteria) should be further optimized.

Gepubliceerd: World J Surg 2014;38(5):1127-40  
Impact factor: 2.348

---

Totale impact factor: 75.299  
Gemiddelde impact factor: 3.586

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 12  
Totale impact factor: 40.770  
Gemiddelde impact factor: 3.398

# Intensive Care

## **1. Microbiological findings and adequacy of antibiotic treatment in the critically ill patient with drowning-associated pneumonia**

Assink-de Jong E, Douma M, Beishuizen A, Hoogewerf M, Debets-Ossenkopp YJ, de Waard MC, Girbes AR

Gepubliceerd: Intensive Care Med 2014;40(2):290-1

Impact factor: 5.544

---

## **2. Minimal effects on ex vivo coagulation during mild therapeutic hypothermia in post cardiac arrest patients**

Brinkman AC, Ten Tusscher BL, de Waard MC, de Man FR, Girbes AR, Beishuizen A

**Objectives:** Mild therapeutic hypothermia (MTH) is being used to improve neurological outcome and survival in patients successfully resuscitated after cardiac arrest. The impact on coagulation may be difficult to assess since most coagulation parameters are measured at 37 degrees C and not at actual body core temperature. Therefore we investigated the effects of MTH both at body core (target) temperature of 32 degrees C and at 37 degrees C.

**Methods:** Patients admitted at the ICU after cardiac arrest treated with MTH. Baseline blood samples, measured at 37 degrees C were taken directly at arrival. The second and third samples were drawn within 1h and 24h after reaching target temperature and were measured at 32 degrees C and 37 degrees C. A final sample was drawn when the patient returned to normotemperature (measured at 37 degrees C). Clotting time (CT) and maximum clotting formation (MCF) were measured with thromboelastometry.

**Results:** Upon reaching target temperature (32 degrees C) Extem and Intem CT were increased compared to baseline with 57s (49-75) to 65s (59-72) and 165s (144-183) to 193s (167-212) respectively (median with IQR; P<0.05), with a further significant increase after 24h of hypothermia with 68s (57-80) and 221s (196-266). Samples analyzed at 32 degrees C showed a significant longer CT of 12s in Extem and 33s in Intem compared to 37 degrees C. MCF was not affected by MTH or adjustment of temperature.

**Conclusion:** The mild effect of MTH on coagulation parameters remains unidentified when measured at 37 degrees C. Although measurements at 32 degrees C differ from those at 37 degrees C, this does not appear to be of clinical relevance as all values were still within the reference range.

Gepubliceerd: Resuscitation 2014 Oct;85(10):1359-63

Impact factor: 3.960

---

## **3. Intravenous glutamine supplementation enhances renal de novo arginine synthesis in humans: a stable isotope study**

Buijs N, Brinkmann SJ, Oosterink JE, Luttkhold J, Schierbeek H, Wisselink W, Beishuizen A, van Goudoever JB, Houdijk AP, van Leeuwen PA, Vermeulen MA

**Background:** Arginine plays a role in many different pathways in multiple cell types. Consequently, a shortage of arginine, caused by pathologic conditions such as cancer or injury, has the potential to disturb many cellular and organ functions. Glutamine is the ultimate source for de novo synthesis of arginine in humans via the intestinal-renal axis. Therefore, we hypothesized that parenteral glutamine supplementation may stimulate the interorgan pathway of arginine production.

**Objectives:** The objectives were to quantify arginine production from its precursor glutamine and to establish the contribution of the kidneys to de novo synthesis of arginine in patients receiving intravenous supplementation of glutamine dipeptide during major abdominal surgery.

**Design:** Whole-body and renal metabolism of glutamine, citrulline, and arginine was assessed by stable isotope techniques in 7 patients receiving a perioperative supplement of intravenous alanyl-glutamine (0.5 g · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>).

**Results:** Plasma glutamine, citrulline, and arginine concentrations increased significantly in patients receiving intravenous glutamine dipeptide. At whole-body level, 91% of total citrulline turnover was derived from glutamine, whereas 49% of whole-body citrulline turnover was used for de novo synthesis of arginine. The kidneys were responsible for 75% of whole-body arginine production from citrulline.

**Conclusions:** Glutamine and citrulline are important sources for de novo arginine synthesis. The kidneys are the main production site for endogenous arginine. After comparison of these results with previous similar studies, our data suggest that an intravenous glutamine supplement doubles renal arginine production from citrulline. This trial was registered at [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl) as NTR2914.

Gepubliceerd: Am J Clin Nutr 2014 Nov;100(5):1385-91  
Impact factor: 6.918

---

#### 4. Recombinant human activated protein C in the treatment of acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial

Cornet AD, Groeneveld AB, Hofstra JJ, Vlaar AP, Tuijnman PR, van Lingen A, Levi M, Girbes AR, Schultz MJ, Beishuizen A

**Rationale:** Pulmonary coagulopathy may play a pathogenetic role in acute respiratory distress syndrome (ARDS), by contributing to alveolocapillary inflammation and increased permeability. Recombinant human activated protein C (rh-APC) may inhibit this process and thereby improve patient outcome.

**Methods:** A prospective randomized, saline-controlled, single-blinded clinical trial was performed in the intensive care units of two university hospitals, and patients with ARDS were included within 24 h after meeting inclusion criteria.

**Intervention:** A 4-day course of intravenous rh-APC (24 mcg/kg/h) (n = 33) versus saline (n = 38).

**Outcomes:** The primary outcome parameter was the pulmonary leak index (PLI) of <sup>67</sup>Gallium-transferrin as a measure of alveolocapillary permeability and secondary outcomes were disease severity scores and ventilator-free days, among others.



**Results:** Baseline characteristics were similar; in 87% of patients the PLI was above normal and in 90% mechanical or non-invasive ventilation was instituted at a median lung injury score of 2.5. There was no evidence that Rh-APC treatment affected the PLI or attenuated lung injury and sequential organ failure assessment scores. Mean ventilator-free days amounted to 14 (rh-APC) and 12 days (saline,  $P = 0.35$ ). 28-day mortality was 6% in rh-APC- and 18% in saline-treated patients ( $P = 0.12$ ). There was no difference in bleeding events. The study was prematurely discontinued because rh-APC was withdrawn from the market.

**Conclusion:** There is no evidence that treatment with intravenous rh-APC during 4 days for infectious or inflammatory ARDS ameliorates increased alveolocapillary permeability or the clinical course of ARDS patients. We cannot exclude underpowering. Trial Registration Netherlands Trial Register ISRCTN 52566874.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(3):e90983  
Impact factor: 3.534

---

### **5. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest**

Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, [Beishuizen A](#), van Putten MJ

**Objective:** Electroencephalographic status epilepticus occurs in 9-35% of comatose patients after cardiac arrest. Mortality is 90-100%. It is unclear whether (some) seizure patterns represent a condition in which anti-epileptic treatment may improve outcome, or severe ischemic damage, in which treatment is futile. We explored current treatment practice and its effect on patients' outcome.

**Methods:** We retrospectively identified patients that were treated with anti-epileptic drugs from our prospective cohort study on the value of continuous electroencephalography (EEG) in comatose patients after cardiac arrest. Outcome at 6 months was dichotomized between "good" [cerebral performance category (CPC) 1 or 2] and "poor" (CPC 3, 4, or 5). EEG analyses were done at 24 h after cardiac arrest and during anti-epileptic treatment. Unequivocal seizures and generalized periodic discharges during more than 30 min were classified as status epilepticus.

**Results:** Thirty-one (22%) out of 139 patients were treated with anti-epileptic drugs (phenytoin, levetiracetam, valproate, clonazepam, propofol, midazolam), of whom 24 had status epilepticus. Dosages were moderate, barbiturates were not used, medication induced burst-suppression not achieved, and treatment improved electroencephalographic status epilepticus patterns temporarily (<6 h). Twenty-three patients treated for status epilepticus (96%) died. In patients with status epilepticus at 24 h, there was no difference in outcome between those treated with and without anti-epileptic drugs.

**Conclusion:** In comatose patients after cardiac arrest complicated by electroencephalographic status epilepticus, current practice includes unstandardized, moderate treatment with anti-epileptic drugs. Although widely used, this does probably not improve patients' outcome. A randomized controlled trial to estimate the effect of standardized, aggressive treatment, directed at complete

suppression of epileptiform activity during at least 24 h, is needed and in preparation.

Gepubliceerd: Front Neurol 2014;5:39  
Impact factor: 0

---

#### **6. Diaphragm fiber strength is reduced in critically ill patients and restored by a troponin activator**

Hooijman PE, [Beishuizen A](#), de Waard MC, de Man FS, Vermeijden JW, Steenvoorde P, Bouwman RA, Lommen W, van Hees HW, Heunks LM, Dickhoff C, van der Peet DL, Girbes AR, Jasper JR, Malik FI, Stienen GJ, Hartemink KJ, Paul MA, Ottenheijm CA

Gepubliceerd: Am J Respir Crit Care Med 2014 Apr 1;189(7):863-5  
Impact factor: 11.986

---

#### **7. Unaffected contractility of diaphragm muscle fibers in humans on mechanical ventilation**

Hooijman PE, Paul MA, Stienen GJ, [Beishuizen A](#), van Hees HW, Singhal S, Bashir M, Budak MT, Morgen J, Barsotti RJ, Levine S, Ottenheijm CA

Several studies have indicated that diaphragm dysfunction develops in patients on mechanical ventilation (MV). Here, we tested the hypothesis that the contractility of sarcomeres, i.e., the smallest contractile unit in muscle, is affected in humans on MV. To this end, we compared diaphragm muscle fibers of nine brain-dead organ donors (cases) that had been on MV for 26 +/- 5 h with diaphragm muscle fibers from nine patients (controls) undergoing surgery for lung cancer that had been on MV for less than 2 h. In each diaphragm specimen we determined 1) muscle fiber cross-sectional area in cryosections by immunohistochemical methods and 2) the contractile performance of permeabilized single muscle fibers by means of maximum specific force, kinetics of cross-bridge cycling by rate of tension redevelopment, myosin heavy chain content and concentration, and calcium sensitivity of force of slow-twitch and fast-twitch muscle fibers. In case subjects, we noted no statistically significant decrease in outcomes compared with controls in slow-twitch or fast-twitch muscle fibers. These observations indicate that 26 h of MV of humans is not invariably associated with changes in the contractile performance of sarcomeres in the diaphragm.

Gepubliceerd: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014 Sep 15;307(6):L460-L470  
Impact factor: 3.674

---

#### **8. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients**

Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, [Beishuizen A](#)

**Introduction:** Higher body mass index (BMI) is associated with lower mortality in mechanically ventilated critically ill patients. However, it is yet unclear which body component is responsible for this relationship.

**Methods:** This retrospective analysis in 240 mechanically ventilated critically ill patients included adult patients in whom a computed tomography (CT) scan of the abdomen was made on clinical indication between 1 day before and 4 days after admission to the intensive care unit. CT scans were analyzed at the L3 level for skeletal muscle area, expressed as square centimeters. Cutoff values were defined by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis: 110 cm<sup>2</sup> for females and 170 cm<sup>2</sup> for males. Backward stepwise regression analysis was used to evaluate low-muscle area in relation to hospital mortality, with low-muscle area, sex, BMI, Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score, and diagnosis category as independent variables.

**Results:** This study included 240 patients, 94 female and 146 male patients. Mean age was 57 years; mean BMI, 25.6 kg/m<sup>2</sup>. Muscle area for females was significantly lower than that for males (102 +/- 23 cm<sup>2</sup> versus 158 +/- 33 cm<sup>2</sup>; P < 0.001). Low-muscle area was observed in 63% of patients for both females and males. Mortality was 29%, significantly higher in females than in males (37% versus 23%; P = 0.028). Low-muscle area was associated with higher mortality compared with normal-muscle area in females (47.5% versus 20%; P = 0.008) and in males (32.3% versus 7.5%; P < 0.001). Independent predictive factors for mortality were low-muscle area, sex, and APACHE II score, whereas BMI and admission diagnosis were not. Odds ratio for low-muscle area was 4.3 (95% confidence interval, 2.0 to 9.0, P < 0.001). When applying sex-specific cutoffs to all patients, muscle mass appeared as primary predictor, not sex.

**Conclusions:** Low skeletal muscle area, as assessed by CT scan during the early stage of critical illness, is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients, independent of sex and APACHE II score. Further analysis suggests muscle mass as primary predictor, not sex. BMI is not an independent predictor of mortality when muscle area is accounted for.

Gepubliceerd: Crit Care 2014;18(1):R12

Impact factor: 5.035

---

### 9. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients

Weijs P, Looijaard W, Beishuizen A, Girbes A, Oudemans-van Straaten HM

**Introduction:** Early protein and energy feeding in critically ill patients is heavily debated and early protein feeding hardly studied.

**Methods:** A prospective database with mixed medical-surgical critically ill patients with prolonged mechanical ventilation (>72 hours) and measured energy expenditure was used in this study. Logistic regression analysis was used to analyse the relation between admission day-4 protein intake group (with cutoffs 0.8, 1.0, and 1.2 g/kg), energy overfeeding (ratio energy intake/measured energy expenditure

inverted question mark> inverted question mark1.1), and admission diagnosis of sepsis with hospital mortality after adjustment for APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) score.

**Results:** A total of 843 patients were included. Of these, 117 had sepsis. Of the 736 non-septic patients 307 were overfed. Mean day-4 protein intake was 1.0 g/kg pre-admission weight per day and hospital mortality was 36%. In the total cohort, day-4 protein intake group (odds ratio (OR) 0.85; 95% confidence interval (CI) 0.73 to 0.99; P inverted question mark= inverted question mark0.047), energy overfeeding (OR 1.62; 95%CI 1.07 to 2.44; P inverted question mark= inverted question mark0.022), and sepsis (OR 1.77; 95%CI 1.18 to 2.65; P inverted question mark= inverted question mark0.005) were independent risk factors for mortality besides APACHE II score. In patients with sepsis or energy overfeeding, day-4 protein intake was not associated with mortality. For non-septic, non-overfed patients (n inverted question mark= inverted question mark419), mortality decreased with higher protein intake group: 37% for <0.8 g/kg, 35% for 0.8 to 1.0 g/kg, 27% for 1.0 to 1.2 g/kg, and 19% for inverted question mark1.2 g/kg (P inverted question mark= inverted question mark0.033). For these, a protein intake level of inverted question mark1.2 g/kg was significantly associated with lower mortality (OR 0.42, 95%CI 0.21 to 0.83, P inverted question mark= inverted question mark0.013).

**Conclusions:** In non-septic critically ill patients, early high protein intake was associated with lower mortality and early energy overfeeding with higher mortality. In septic patients early high protein intake had no beneficial effect on mortality.

Gepubliceerd: Crit Care 2014 Dec 14;18(6):701

Impact factor: 5.035

---

## 10. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial

Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, Blans MJ, [Beishuizen A](#), van Rootselaar AF, Hofmeijer J

**Background:** Electroencephalographic (EEG) status epilepticus is described in 10 to 35% of patients with postanoxic encephalopathy after successful cardiopulmonary resuscitation and is associated with case fatality rates of 90 to 100%. It is unclear whether these EEG patterns represent a condition to be treated with anticonvulsants to improve outcome, or an expression of severe ischemic damage, in which treatment is futile.

**Methods:** TELSTAR is a multicenter clinical trial with two parallel groups, randomized treatment allocation, open label treatment, and blinded endpoint evaluation (PROBE design). We aim to enroll 172 adult patients with postanoxic encephalopathy and electroencephalographic status epilepticus after successful cardiopulmonary resuscitation, admitted to the ICU, in whom continuous EEG monitoring is started within 24 hours after admission. Patients are randomly assigned to either medical treatment to suppress all electrographic seizure activity, or no treatment of electroencephalographic status epilepticus. Antiepileptic treatment is based on guidelines for treatment of overt status epilepticus and is

started within 3 hours after the diagnosis. If status epilepticus returns during tapering of sedative medication after suppression of all epileptiform activity for 2 x 24 hours, it will be considered refractory. The primary outcome measure is neurological outcome defined as the Cerebral Performance Category (CPC) score at 3 months, dichotomized into 'good' (CPC 1 to 2 = no or moderate neurological disability) and 'poor' (CPC 3 to 5 = severe disability, coma, or death). Secondary outcome measures include mortality and, for patients surviving up to 12 months, cognitive functioning, health related quality of life, and depression. Trial registration: Clinicaltrials.gov; NCT02056236. Date of registration: 4 February 2014.

Gepubliceerd: Trials 2014 Nov 6;15(1):433  
Impact factor: 2.117

---

### **11. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial**

Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG, Vervloet MG, Beishuizen A, Girbes AR, Ter Wee PM, Groeneveld AJ

**Introduction:** Because of ongoing controversy, renal and vital outcomes are compared between systemically administered unfractionated heparin and regional anticoagulation with citrate-buffered replacement solution in predilution mode, during continuous venovenous hemofiltration (CVVH) in critically ill patients with acute kidney injury (AKI).

**Methods:** In this multi-center randomized controlled trial, patients admitted to the intensive care unit requiring CVVH and meeting inclusion criteria, were randomly assigned to citrate or heparin. Primary endpoints were mortality and renal outcome in intention-to-treat analysis. Secondary endpoints were safety and efficacy. Safety was defined as absence of any adverse event necessitating discontinuation of the assigned anticoagulant. For efficacy, among other parameters, survival times of the first hemofilter were studied.

**Results:** Of the 139 patients enrolled, 66 were randomized to citrate and 73 to heparin. Mortality rates at 28 and 90 days did not differ between groups: 22/66 (33%) of citrate-treated patients died versus 25/72 (35%) of heparin-treated patients at 28 days, and 27/65 (42%) of citrate-treated patients died versus 29/69 (42%) of heparin-treated patients at 90 days ( $P = 1.00$  for both). Renal outcome, i.e. independency of renal replacement therapy 28 days after initiation of CVVH in surviving patients, did not differ between groups: 29/43 (67%) in the citrate-treated patients versus 33/47 (70%) in heparin-treated patients ( $P = 0.82$ ). Heparin was discontinued in 24/73 (33%) of patients whereas citrate was discontinued in 5/66 (8%) of patients ( $P < 0.001$ ). Filter survival times were superior for citrate (median 46 versus 32 hours,  $P = 0.02$ ), as were the number of filters used ( $P = 0.002$ ) and the off time within 72 hours ( $P = 0.002$ ). The costs during the first 72 hours of prescribed CVVH were lower in citrate-based CVVH.

**Conclusions:** Renal outcome and patient mortality were similar for citrate and heparin anticoagulation during CVVH in the critically ill patient with AKI. However,

citrate was superior in terms of safety, efficacy and costs. Trial Registration  
Clinicaltrials.gov NCT00209378. Registered 13th September 2005.

Gepubliceerd: Crit Care 2014;18(4):472  
Impact factor: 5.035

---

**12. Citrate confers less filter-induced complement activation and neutrophil degranulation than heparin when used for anticoagulation during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients**

Schilder L, Nurmohamed SA, Ter Wee PM, Paauw NJ, Girbes AR, [Beishuizen A](#),  
Beelen RH, Groeneveld AB

**Background:** During continuous venovenous haemofiltration (CVVH), regional anticoagulation with citrate may be superior to heparin in terms of biocompatibility, since heparin as opposed to citrate may activate complement (reflected by circulating C5a) and induce neutrophil degranulation in the filter and myeloperoxidase (MPO) release from endothelium.

**Methods:** No anticoagulation (n = 13), unfractionated heparin (n = 8) and trisodium citrate (n = 17) regimens during CVVH were compared. Blood samples were collected pre- and postfilter; C5a, elastase and MPO were determined by ELISA. Additionally, C5a was also measured in the ultrafiltrate.

**Results:** In the heparin group, there was C5a production across the filter which most decreased over time as compared to other groups (P = 0.007). There was also net production of elastase and MPO across the filter during heparin anticoagulation (P = 0.049 or lower), while production was minimal and absent in the no anticoagulation and citrate group, respectively. During heparin anticoagulation, plasma concentrations of MPO at the inlet increased in the first 10 minutes of CVVH (P = 0.024).

**Conclusion:** Citrate confers less filter-induced, potentially harmful complement activation and neutrophil degranulation and less endothelial activation than heparin when used for anticoagulation during continuous venovenous haemofiltration in critically ill patients.

Gepubliceerd: BMC Nephrol 2014;15:19  
Impact factor: 1.520

---

**13. The plasma level and biomarker value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients with acute kidney injury are not affected by continuous venovenous hemofiltration and anticoagulation applied**

Schilder L, Nurmohamed SA, Ter Wee PM, Paauw NJ, Girbes AR, [Beishuizen A](#),  
Beelen RH, Groeneveld AB

**Introduction:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is a biomarker of acute kidney injury (AKI), and levels reflect severity of disease in critically ill patients. However, continuous venovenous hemofiltration (CVVH) may affect plasma levels by clearance or release of NGAL by activated neutrophils in the filter, dependent on

the anticoagulation regimen applied. We therefore studied handling of NGAL by CVVH in patients with AKI.

**Methods:** Immediately before initiation of CVVH, prefilter blood was drawn. After 10, 60, 180, and 720 minutes of CVVH, samples were collected from pre- and postfilter (in- and outlet) blood and ultrafiltrate. CVVH with the following anticoagulation regimens was studied: no anticoagulation in case of a high bleeding tendency (n = 13), unfractionated heparin (n = 8), or trisodium citrate (n = 21). NGAL levels were determined with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Concentrations of NGAL at inlet and outlet were similar, and concentrations did not change over time in any of the anticoagulation groups; thus no net removal or production of NGAL occurred. Concentrations of NGAL at inlet correlated with disease severity at initiation of CVVH and at the end of a CVVH run. Concentrations of NGAL in the ultrafiltrate were lower with citrate-based CVVH (P = 0.03) and decreased over time, irrespective of anticoagulation administered (P < 0.001). The sieving coefficient and clearance of NGAL were low and decreased over time (P < 0.001).

**Conclusions:** The plasma level and biomarker value of NGAL in critically ill patients with AKI are not affected by CVVH, because clearance by the filter was low. Furthermore, no evidence exists for intrafilter release of NGAL by neutrophils, irrespective of the anticoagulation method applied.

Gepubliceerd: Crit Care 2014;18(2):R78  
Impact factor: 5.035

---

Totale impact factor: 59.393  
Gemiddelde impact factor: 4.569

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 4  
Totale impact factor: 24.515  
Gemiddelde impact factor: 6.129

# **Interne Geneeskunde**

## **1. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema**

Berkel AE, Bouman DE, Schaafsma MR, Verhoef C, Klaase JM

Hereditary angio-oedema is characterised by recurrent episodes of laryngeal, intra-abdominal, facial or peripheral oedema. Danazol can be used as prophylaxis for recurrent attacks. Hepatotoxicity is a recognised adverse effect of danazol. We report an exceptional case of a danazol-induced hepatocellular carcinoma in a 75-year-old patient with hereditary angio-oedema.

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 Sep;72(7):380-2

Impact factor: 2.211

---

## **2. Lipid-rich enteral nutrition improves the defense against an opportunistic infection during polymicrobial sepsis**

de Haan JJ, Pastille E, Wirsdorfer F, Lubbers T, Greve JW, Zhang Y, Buurman WA, Flohe SB

The development of an immunosuppressive state during the protracted course of sepsis is associated with opportunistic infections and is considered to correlate with the extent of the proinflammatory response during early sepsis. Short-term intervention with enteral lipid-rich nutrition was shown to attenuate the acute inflammatory response. This study investigates the effects of lipid-rich nutrition on the immunosuppression induced by polymicrobial sepsis. Female BALB/c mice were either fasted or fed liquid lipid-rich nutrition or isocaloric control nutrition before and shortly after induction of polymicrobial sepsis through cecal ligation and puncture (CLP) or sham operation. After 4 days, mice were intranasally infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Twenty-four hours after *P. aeruginosa* infection, fasted and control nutrition-fed CLP mice displayed a significantly higher bacterial load in the lungs than did corresponding sham-operated mice ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively). Fasted CLP mice expressed reduced pulmonary levels of proinflammatory cytokines interleukin 12 (IL-12) and interferon gamma (IFN-gamma) in comparison to sham mice (both  $P < 0.05$ ). Lipid-rich nutrition prevented the increase in bacteria, promoted the IL-12 and IFN-gamma production (IL-12 and IFN-gamma [ $P < 0.05$ ] vs. fasted and IFN-gamma [ $P < 0.05$ ] vs. control nutrition), and prevented the expression of the immunosuppressive cytokine IL-10 ( $P < 0.05$  vs. control nutrition) in lungs of CLP mice. The preserved immune defense during late sepsis in lipid-rich fed mice was preceded by attenuation of the early inflammatory response (IL-6 [ $P = 0.05$ ] and IL-10 [ $P < 0.01$ ] vs. fasted CLP mice) at 6 h after CLP. In conclusion, short-term treatment with lipid-rich enteral nutrition improves the pulmonary antimicrobial defense during polymicrobial sepsis.

Gepubliceerd: Shock 2014 Feb;41(2):109-14

Impact factor: 2.732

---



---

### 3. An African woman with pulmonary cavities: TB or not TB?

Delsing CE, Ruesen C, Boeree MJ, van Damme PA, Kuipers S, van Crevel R

Cavitary lung lesions in patients from developing countries are mostly caused by tuberculosis (TB). However, when TB cannot be confirmed, a primary lung abscess caused by anaerobic bacteria from the mouth should be considered, especially in patients with poor dentition. We present a case of a Sudanese woman with a cavitary lung lesion and severe gingivitis. *Bulleidia extructa* was isolated as a single pathogen from the pulmonary cavity.

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 Oct;72(8):426-8  
Impact factor: 2.211

---

### 4. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series

Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J, Preijers F, Frager FA, Kox M, Monneret G, Venet F, Bleeker-Rovers CP, van de Veerdonk FL, Pickkers P, Pachot A, Kullberg BJ, Netea MG

**Background:** Invasive fungal infections are very severe infections associated with high mortality rates, despite the availability of new classes of antifungal agents. Based on pathophysiological mechanisms and limited pre-clinical and clinical data, adjunctive immune-stimulatory therapy with interferon-gamma (IFN-gamma) may represent a promising candidate to improve outcome of invasive fungal infections by enhancing host defence mechanisms.

**Method:** In this open-label, prospective case series, we describe eight patients with invasive *Candida* and/or *Aspergillus* infections who were treated with recombinant IFN-gamma (rIFN-gamma, 100 mug s.c., thrice a week) for 2 weeks in addition to standard antifungal therapy.

**Results:** Recombinant IFN-gamma treatment in patients with invasive *Candida* and/or *Aspergillus* infections partially restored immune function, as characterized by an increased HLA-DR expression in those patients with a baseline expression below 50%, and an enhanced capacity of leukocytes from treated patients to produce proinflammatory cytokines involved in antifungal defence.

**Conclusions:** The present study provides evidence that adjunctive immunotherapy with IFN-gamma can restore immune function in fungal sepsis patients, warranting future clinical studies to assess its potential clinical benefit. Trial Registration [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)--NCT01270490.

Gepubliceerd: BMC Infect Dis 2014;14:166  
Impact factor: 2.561

---

### 5. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-

**agent chemotherapy: Results from the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Trialists' Group**

Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga AN, van Tinteren H, Nortier JW, Maartense E, de Graaf H, de Jongh FE, Braun JJ, Los M, Schrama JG, van Leeuwen-Stok AE, de Groot SM, Smorenburg CH

**Aim:** To evaluate the association between baseline comprehensive geriatric assessment (CGA) or the Groningen Frailty Indicator (GFI) and toxicity in elderly metastatic breast cancer (MBC) patients treated with first-line palliative chemotherapy.

**Patients and Methods:** MBC patients ( $\geq 65$  years) were randomized between pegylated liposomal doxorubicine or capecitabine. CGA included instrumental activities of daily living (IADL), cognition using the mini-mental state examination (MMSE), mood using the geriatric depression scale (GDS), comorbidity using the Charlson index, polypharmacy and nutritional status using the body mass index. Frailty on CGA was defined as one or more of the following: IADL  $\leq 13$ , MMSE  $\leq 23$ , GDS  $\geq 5$ , BMI  $\leq 20$ ,  $\geq 5$  medications or Charlson  $\geq 2$ . The cut-off for frailty on the GFI was  $\geq 4$ .

**Results:** Of the randomized 78 patients (median age 75.5 years, range 65.8-86.8 years), 73 were evaluable for CGA; 52 (71%) had one or more geriatric conditions. Grade 3-4 chemotherapy-related toxicity was experienced by 19% of patients without geriatric conditions compared to 56% of patients with two geriatric conditions and 80% of those with three or more ( $p = 0.002$ ). Polypharmacy was the only individual factor significantly associated with toxicity ( $p = 0.001$ ). GFI had a sensitivity of 69% and a specificity of 76% for frailty on CGA, and was not significantly associated with survival or toxicity.

**Conclusion:** In this study of elderly patients with MBC, the number of geriatric conditions correlated with grade 3-4 chemotherapy-related toxicity. Therefore, in elderly patients for whom chemotherapy is being considered, a CGA could be a useful addition to the decision-making process.

Gepubliceerd: Breast 2014 Feb;23(1):81-7  
Impact factor: 2.581

---

**6. Tumour-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma: Rationale and current evidence for new therapeutic strategies**

Heinemann V, Reni M, Ychou M, Richel DJ, Macarulla T, Ducreux M

Most patients with pancreatic cancer present with advanced/metastatic disease and have a dismal prognosis. Despite the proven albeit modest benefits of gemcitabine demonstrated over a decade ago, subsequent advances have been slow, suggesting it may be time to take a different approach. It is thought that some key characteristics of pancreatic cancer, such as the desmoplasia, restricted vasculature and hypoxic environment, may prevent the delivery of chemotherapy to the tumour thereby explaining the limited benefits observed to-date. Moreover, there is evidence to suggest that the stroma is not only a mechanical barrier but also constitutes a dynamic compartment of pancreatic tumours that is critically involved in tumour

formation, progression and metastasis. Thus, targeting the stroma and the tumour represents a promising therapeutic strategy. Currently, several stroma-targeting agents are entering clinical development. Among these, nab-paclitaxel appears promising since it combines cytotoxic therapy with targeted delivery via its proposed ability to bind SPARC on tumour and stromal cells. Preclinical data indicate that co-treatment with nab-paclitaxel and gemcitabine results in stromal depletion, increased tumour vascularization and intratumoural gemcitabine concentration, and increased tumour regression compared with either agent alone. Phase I/II study data also suggest that a high level of antitumor activity can be achieved with this combination in pancreatic cancer. This was recently confirmed in a Phase III study which showed that nab-paclitaxel plus gemcitabine significantly improved overall survival (HR 0.72) and progression-free survival (HR 0.69) versus gemcitabine alone for the first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer.

Gepubliceerd: Cancer Treat Rev 2014;40(1):118-28  
Impact factor: 6.466

---

### **7. Phase II and pharmacological study of oral docetaxel plus cyclosporin a in anthracycline pre-treated metastatic breast cancer**

Helgason HH, Koolen SL, van Werkhoven E, Malingre MM, Kruijtzter CM, Huitema AD, Schot ME, Smit WM, Beijnen JH, Schellens JH

**Introduction:** Previously, we demonstrated that oral docetaxel plus the P-glycoprotein (Pgp; ABCB1) inhibitor cyclosporin A (CsA) is safe and results in adequate exposure to docetaxel. This phase II study evaluates the anti-tumor activity, safety and pharmacokinetics of oral docetaxel in combination with CsA in women with advanced breast cancer.

**Material and Methods:** Patients with measurable advanced breast cancer were given one flat dose of 100 mg oral docetaxel, preceded by one single dose of 15 mg/kg CsA, weekly for 6 weeks in a cycle of 8 weeks. Pharmacokinetic monitoring of docetaxel and CsA was performed in week 1 and 9.

**Results:** Thirty-three patients with a median age of 50 years were recruited. Thirty patients were evaluable for toxicity and twenty-six for response. All had received prior anthracycline treatment. The treatment was generally well tolerated with manageable toxicity although many patients needed a dose reduction, most commonly because of fatigue and uncomplicated neutropenia. The median treatment duration was 16 weeks (range 6 - 32). The overall response rate in evaluable patients was 42% (95% CI: 23 - 63) and the median overall survival was 12.2 months (8.4 - 23.1). The interpatient variability in the area under the curve of 100 mg orally administered docetaxel was moderate, respectively 49 and 30% in week 1 and 9.

**Conclusion:** Weekly oral docetaxel, combined with the booster drug CsA, is an active and safe treatment in anthracycline pre-treated patients with advanced breast cancer.

Gepubliceerd: Curr Clin Pharmacol 2014 May;9(2):139-47  
Impact factor: 0

---

## 8. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands

Holtzer-Goor KM, Bouwmans-Frijters CA, [Schaafsma MR](#), de Weerd O, Joosten P, Posthuma EF, Wittebol S, Huijgens PC, [Mattijssen EJ](#), Vreugdenhil G, Visser H, Peters WG, Erjavec Z, Wijermans PW, Daenen SM, van der Hem KG, van Oers MH, Groot CA

We performed a comprehensive cost calculation identifying the main cost drivers of treatment of chronic lymphocytic leukaemia in daily practice. In our observational study 160 patient charts were reviewed repeatedly to assess the treatment strategies from diagnosis till the study end. Ninety-seven patients (61%) received  $\geq 1$  treatment lines during an average follow-up time of 6.4 years. The average total costs per patient were euro41,417 (euro539 per month). The costs varied considerably between treatment groups and between treatment lines. Although patients were treated with expensive chemo(immuno-)therapy, the main cost driver was inpatient days for other reasons than administration of chemo(immuno-)therapy.

Gepubliceerd: Leuk Res 2014;38(1):84-90  
Impact factor: 2.692

---

## 9. Tolerance and benefits of treatment for elderly patients with limited small-cell lung cancer

Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Koning CC, van der Bruggen-Bogaarts BA, Groen HJ, [Wymenga AN](#)

**Objectives:** Over 20% of all newly diagnosed Dutch patients with small-cell lung cancer (SCLC) are aged  $\geq 75$  years. Uncertainties still exist about safety and efficacy of chemotherapy and chemoradiation in elderly patients. We evaluated the association between patient characteristics and (completion of) treatment and also evaluated toxicity, response and survival in elderly patients with SCLC.

**Material and Methods:** Population-based data from patients aged 75 years or older and diagnosed with limited SCLC in 1997-2004 in The Netherlands were used (N=368). Additional data on co-morbidity, motive for deviating from guidelines, grades 3-5 toxicity, response and survival were gathered from medical records.

**Results:** Although only relatively fit elderly were selected for chemotherapy, almost 70% developed toxicity, leading to early termination of chemotherapy in over half of all patients. Median survival time was 6.7 months, but differed strongly according to type and completion of treatment (13.5 months for chemoradiation, 7.1 months for chemotherapy, 2.9 months for best supportive care, 11.5 months for patients receiving at least 4 cycles of chemotherapy and 3.6 months for less than 4 cycles).

**Conclusion:** Although toxicity rate was high and many patients could not complete the full chemotherapy, those who received chemotherapy or chemoradiation had a significantly better survival. We hypothesize that a better selection by proper geriatric assessments is needed to achieve a more favourable balance between benefit and harm.

**10. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database**

Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, Hoepelman AI, van Kasteren ME, Buijs J, Renders NH, Nabuurs-Franssen MH, Oosterheert JJ, Wever PC

*Coxiella burnetii* causes Q fever, a zoonosis, which has acute and chronic manifestations. From 2007 to 2010, the Netherlands experienced a large Q fever outbreak, which has offered a unique opportunity to analyze chronic Q fever cases. In an observational cohort study, baseline characteristics and clinical characteristics, as well as mortality, of patients with proven, probable, or possible chronic Q fever in the Netherlands, were analyzed. In total, 284 chronic Q fever patients were identified, of which 151 (53.7%) had proven, 64 (22.5%) probable, and 69 (24.3%) possible chronic Q fever. Among proven and probable chronic Q fever patients, vascular infection focus (56.7%) was more prevalent than endocarditis (34.9%). An acute Q fever episode was recalled by 27.0% of the patients. The all-cause mortality rate was 19.1%, while the chronic Q fever-related mortality rate was 13.0%, with mortality rates of 9.3% among endocarditis patients and 18% among patients with a vascular focus of infection. Increasing age ( $P=0.004$  and  $0.010$ ), proven chronic Q fever ( $P=0.020$  and  $0.002$ ), vascular chronic Q fever ( $P=0.024$  and  $0.005$ ), acute presentation with chronic Q fever ( $P=0.002$  and  $P<0.001$ ), and surgical treatment of chronic Q fever ( $P=0.025$  and  $P<0.001$ ) were significantly associated with all-cause mortality and chronic Q fever-related mortality, respectively.

Gepubliceerd: J Clin Microbiol 2014 May;52(5):1637-43  
Impact factor: 4.232

---

**11. Preoperative Chemoradiation Therapy in Combination With Panitumumab for Patients With Resectable Esophageal Cancer: The PACT Study**

Kordes S, van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC, Bergman JJ, van der Vliet HJ, Kapiteijn E, van Laarhoven HW, Richel DJ, Klinkenbijn JH, Meijer SL, Wilmink JW

**Purpose:** Preoperative chemoradiation therapy (CRT) has become the standard treatment strategy for patients with resectable esophageal cancer. This multicenter phase 2 study investigated the efficacy of the addition of the epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor panitumumab to a preoperative CRT regimen with carboplatin, paclitaxel, and radiation therapy in patients with resectable esophageal cancer.

**Methods and Materials:** Patients with resectable cT1N1M0 or cT2-3N0 to -2M0 tumors received preoperative CRT consisting of panitumumab (6 mg/kg) on days 1, 15, and 29, weekly administrations of carboplatin (area under the curve [AUC] = 2), and paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) for 5 weeks and concurrent radiation therapy (41.4 Gy in 23 fractions, 5 days per week), followed by surgery. Primary endpoint was

pathologic complete response (pCR) rate. We aimed at a pCR rate of more than 40%. Furthermore, we explored the predictive value of biomarkers (EGFR, HER 2, and P53) for pCR.

**Results:** From January 2010 until December 2011, 90 patients were enrolled. Patients were diagnosed predominantly with adenocarcinoma (AC) (80%), T3 disease (89%), and were node positive (81%). Three patients were not resected due to progressive disease. The primary aim was unmet, with a pCR rate of 22%. Patients with AC and squamous cell carcinoma reached a pCR of 14% and 47%, respectively. R0 resection was achieved in 95% of the patients. Main grade 3 toxicities were rash (12%), fatigue (11%), and nonfebrile neutropenia (11%). None of the biomarkers was predictive for response.

**Conclusions:** The addition of panitumumab to CRT with carboplatin and paclitaxel was safe and well tolerated but could not improve pCR rate to the preset criterion of 40%.

Gepubliceerd: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 Sep 1;90(1):190-6

Impact factor: 4.176

---

## 12. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study

Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, Siemerink E, Beukema JC, Verheij M, Plukker JT, Richel DJ, Hulshof MC, van Sandick JW, Cats A, Jansen EP, Hospers GA

**Objectives:** This study was initiated to investigate the feasibility and efficacy of preoperative radiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in locally advanced gastric cancer.

**Methods:** In a prospective study, patients with locally advanced gastric cancer stage IB-IV(M0) were treated with chemoradiotherapy followed by surgery 4-6 weeks after the last irradiation. Chemoradiotherapy consisted of radiation to a total dose of 45Gy given in 25 fractions of 1.8Gy, combined with concurrent weekly carboplatin and paclitaxel.

**Results:** Between December 2007 and January 2012, 25 patients with cT3 (64%) or cT4 (36%) gastric cancer were included. One patient discontinued concurrent chemotherapy in the 4th week due to toxicity, but completed radiotherapy. Another patient discontinued chemoradiotherapy after the 3rd week due to progressive disease. Grade III adverse events of chemoradiotherapy were: gastrointestinal 12%, haematological 12% and other 8%. All patients, except one who developed progressive disease, were operated. Surgical complications were: general/infectious 48%, anastomotic leakage 12%, and bowel perforation 8%. Postoperative mortality was 4%. Microscopically radical resection rate was 72%. Pathological complete response rate was 16% and near complete response rate 24%.

**Conclusions:** In this study, preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced gastric cancer was associated with manageable toxicity and encouraging pathological response rates.

Gepubliceerd: Radiother Oncol 2014 May 22;112(2):284-8

### **13. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials**

Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, van Hagen P, van Os R, van Rij CM, van der Sangen MJ, Beukema JC, Rutten H, Spruit PH, Reinders JG, [Richel DJ](#), van Berge Henegouwen MI, Hulshof MC

**Purpose:** To analyze recurrence patterns in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction treated with either preoperative chemoradiotherapy (CRT) plus surgery or surgery alone.

**Patients and Methods:** Recurrence pattern was analyzed in patients from the previously published CROSS I and II trials in relation to radiation target volumes. CRT consisted of five weekly courses of paclitaxel and carboplatin combined with a concurrent radiation dose of 41.4 Gy in 1.8-Gy fractions to the tumor and pathologic lymph nodes with margin.

**Results:** Of the 422 patients included from 2001 to 2008, 418 were available for analysis. Histology was mostly adenocarcinoma (75%). Of the 374 patients who underwent resection, 86% were allocated to surgery and 92% to CRT plus surgery. On January 1, 2011, after a minimum follow-up of 24 months (median, 45 months), the overall recurrence rate in the surgery arm was 58% versus 35% in the CRT plus surgery arm. Preoperative CRT reduced locoregional recurrence (LRR) from 34% to 14% ( $P < .001$ ) and peritoneal carcinomatosis from 14% to 4% ( $P < .001$ ). There was a small but significant effect on hematogenous dissemination in favor of the CRT group (35% v 29%;  $P = .025$ ). LRR occurred in 5% within the target volume, in 2% in the margins, and in 6% outside the radiation target volume. In 1%, the exact site in relation to the target volume was unclear. Only 1% had an isolated infield recurrence after CRT plus surgery.

**Conclusion:** Preoperative CRT in patients with esophageal cancer reduced LRR and peritoneal carcinomatosis. Recurrence within the radiation target volume occurred in only 5%, mostly combined with outfield failures.

Gepubliceerd: J Clin Oncol 2014 Feb 10;32(5):385-91  
Impact factor: 17.960

---

### **14. Protease-activated receptor-1 drives pancreatic cancer progression and chemoresistance**

Queiroz KC, Shi K, Duitman J, Aberson HL, Wilmink JW, van Noesel CJ, [Richel DJ](#), Spek CA

Protease activated receptor (PAR)-1 expression in tumor cells is associated with disease progression and overall survival in a variety of cancers of epithelial origin; however, the importance of PAR-1 in the tumor microenvironment remains unexplored. Utilizing an orthotopic pancreatic cancer model in which tumor cells are PAR-1 positive whereas stromal cells are PAR-1 negative, we show that PAR-1 expression in the microenvironment drives progression and induces

chemoresistance of pancreatic cancer. PAR-1 enhances monocyte recruitment into the tumor microenvironment by regulating monocyte migration and fibroblast dependent chemokine production thereby inducing chemoresistance. Overall, our data identify a novel role of PAR-1 in the pancreatic tumor microenvironment and suggest that PAR-1 may be an attractive target to reduce drug resistance in pancreatic cancer.

Gepubliceerd: Int J Cancer 2014 Nov 15;135(10):2294-304  
Impact factor: 5.007

---

**15. End-stage cardiomyopathy because of hereditary hemochromatosis successfully treated with erythrocytapheresis in combination with left ventricular assist device support**

Rombout-Sestrienkova E, De Jonge N, Martinakova K, Klopping C, van Galen KP, Vink A, Wajon EM, Smit WM, van Bree C, Koek GH

Gepubliceerd: Circ Heart Fail 2014 May;7(3):541-3  
Impact factor: 5.945

---

**16. Gene polymorphisms in pattern recognition receptors and susceptibility to idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis**

Rosentul DC, Delsing CE, Jaeger M, Plantinga TS, Oosting M, Costantini I, Venselaar H, Joosten LA, van der Meer JW, Dupont B, Kullberg BJ, Sobel JD, Netea MG

**Objective:** Approximately 5% of women suffer from recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC). It has been hypothesized that genetic factors play an important role in the susceptibility to RVVC. The aim of this study was to assess the effect of genetic variants of genes encoding for pattern recognition receptors (PRRs) on susceptibility to RVVC.

**Study Design:** For the study, 119 RVVC patients and 263 healthy controls were recruited. Prevalence of polymorphisms in five PRRs involved in recognition of *Candida* were investigated in patients and controls. In silico and functional studies were performed to assess their functional effects.

**Results:** Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in TLR1, TLR4, CLEC7A, and CARD9 did not affect the susceptibility to RVVC. In contrast, a non-synonymous polymorphism in TLR2 (rs5743704, Pro631His) increased the susceptibility to RVVC almost 3-fold. Furthermore, the TLR2 rs5743704 SNP had deleterious effects on protein function as assessed by in silico analysis, and in vitro functional assays suggested that it reduces production of IL-17 and IFN $\gamma$  upon stimulation of peripheral blood mononuclear cells with *Candida albicans*. No effects were observed on serum mannose-binding lectin concentrations. **CONDENSATION:** This study demonstrates the association of susceptibility to RVVC with genetic variation in TLR2, most likely caused by decreased induction of mucosal antifungal host defense.



**Conclusion:** Genetic variation in TLR2 may significantly enhance susceptibility to RVVC by modulating host defense mechanisms against Candida. Additional studies are warranted to assess systematically the role of host genetic variation for susceptibility to RVVC.

Gepubliceerd: Front Microbiol 2014;5:483  
Impact factor: 3.941

---

**17. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial**

Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El JL, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Blau IW, Vellenga E, Weisel K, Pfreundschuh M, Jie KS, Neben K, van de Velde H, Duehrsen U, Schaafsma MR, Lindemann W, Kersten MJ, Peter N, Hanel M, Croockewit S, Martin H, Wittebol S, Bos GM, van Marwijk-Kooy M, Wijermans P, Goldschmidt H, Lokhorst HM

Renal impairment is frequent in patients with multiple myeloma and is correlated with an inferior prognosis. This analysis evaluates the prognostic role of renal impairment in patients with myeloma treated with bortezomib before and after autologous stem cell transplantation within a prospective randomized phase III trial. Eight hundred and twenty-seven newly diagnosed myeloma patients in the HOVON-65/GMMG-HD4 trial were randomized to receive three cycles of vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) or bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) followed by autologous stem cell transplantation and maintenance with thalidomide 50 mg daily (VAD-arm) or bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks (PAD-arm). Baseline serum creatinine was less than 2 mg/dL (Durie-Salmon-stage A) in 746 patients and 2 mg/dL or higher (stage B) in 81. In myeloma patients with a baseline creatinine  $\geq$  2 mg/dL the renal response rate was 63% in the VAD-arm and 81% in the PAD-arm ( $P=0.31$ ). The overall myeloma response rate was 64% in the VAD-arm versus 89% in the PAD-arm with 13% complete responses in the VAD-arm versus 36% in the PAD-arm ( $P=0.01$ ). Overall survival at 3 years for patients with a baseline creatinine  $\geq$  2 mg/dL was 34% in the VAD-arm versus 74% in the PAD-arm ( $P<0.001$ ) with a progression-free survival rate at 3 years of 16% in the VAD-arm versus 48% in the PAD-arm ( $P=0.004$ ). Overall and progression-free survival rates in the PAD-arm were similar in patients with a baseline creatinine  $\geq$  2 mg/dL or  $<2$  mg/dL. We conclude that a bortezomib-containing treatment before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in patients with newly diagnosed multiple myeloma. The trial was registered at [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl) as NTR213 and at [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com) as ISRCTN 64455289.

Gepubliceerd: Haematologica 2014 Jan;99(1):148-54  
Impact factor: 5.868

---

**18. Protease-activated receptor 2 suppresses lymphangiogenesis and subsequent lymph node metastasis in a murine pancreatic cancer model**

Shi K, Queiroz KC, Roelofs JJ, van Noesel CJ, Richel DJ, Spek CA

Protease-activated receptor-2 (PAR-2) is a G protein-coupled receptor that functions as a cell-surface sensor for coagulation factors and other proteases associated with the tumour microenvironment. Pancreatic cancer cells express high levels of PAR-2 and activation of PAR-2 may induce their proliferation and migration. Interestingly, however, PAR-2 expression is increased in stroma-rich pancreatic cancer regions, suggesting a potential role of PAR-2 in the tumour microenvironment. Here, we assessed the importance of PAR-2 in the stromal compartment by utilizing an orthotopic pancreatic cancer model, in which tumour cells are PAR-2-positive, whereas stromal cells are PAR-2-negative. We assessed tumour weight and volume and analysed proliferation and (lymph)angiogenesis both in vivo and in vitro. We show that genetic ablation of PAR-2 from the stromal compartment inhibits primary tumour growth, which is accompanied by reduced vascularization in primary tumours and reduced in tube formation of vascular endothelial cells in vitro. In contrast to smaller primary tumours, the number of lymph node metastases was increased in PAR-2-deficient animals, which was accompanied by an increased number of lymphatic vessels. In vitro tube-formation assays show that PAR-2 does not inhibit the intrinsic tube-forming capacity of lymphatic endothelial cells, but that PAR-2 actually inhibits cancer cell-induced tube formation. Overall, stromal PAR-2 thus plays a dual role in pancreatic cancer development by potentiating primary tumour growth but limiting lymphangiogenesis and subsequent lymph node metastasis. Our data identify a novel role of PAR-2 in the tumour microenvironment and pinpoint PAR-2 as a negative regulator of lymphangiogenesis.

Gepubliceerd: J Pathol 2014 Jul 26;234(3):398-409  
Impact factor: 7.330

---

**19. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Research Group BOOG**

Smorenburg CH, de Groot SM, van Leeuwen-Stok AE, Hamaker ME, Wymenga AN, de Graaf H, de Jongh FE, Braun JJ, Los M, Maartense E, van Tinteren H, Nortier JW, Seynaeve C

**Background:** Prospective data on chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer (MBC) remain scarce. We compared the efficacy and safety of first-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus capecitabine in MBC patients aged  $\geq 65$  years in a multicentre, phase III trial.

**Patients and Methods:** Patients were randomized to six cycles of PLD (45 mg/m<sup>2</sup> every 4 weeks) or eight cycles of capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> twice daily, day 1-14 every 3 weeks).

**Results:** The study enrolled 78 of the planned 154 patients and was closed prematurely due to slow accrual and supply problems of PLD. Many included

patients were aged  $\geq 75$  years (54%) and vulnerable ( $\geq 1$  geriatric condition: 71%). The median dose intensity was 85% for PLD and 84% for capecitabine, respectively. In both arms, the majority of patients completed at least 12 weeks of treatment (PLD 73%; capecitabine 74%). After a median follow-up of 39 months, 77 patients had progressed and 62 patients had died of MBC. Median progression-free survival was 5.6 versus 7.7 months ( $P = 0.11$ ) for PLD and capecitabine, respectively. Median overall survival was 13.8 months for PLD and 16.8 months for capecitabine ( $P = 0.59$ ). Both treatments were feasible, grade 3 toxicities consisting of fatigue (both arms: 13%), hand-foot syndrome (PLD: 10%; capecitabine: 16%), stomatitis (PLD: 10%; capecitabine: 3%), exanthema (PLD: 5%) and diarrhoea (PLD: 3%; capecitabine: 5%). Only 1 of 10 patients aged  $\geq 80$  years completed chemotherapy, while 3 and 6 patients discontinued treatment due to toxicity or progressive disease, respectively.

**Conclusion:** Both PLD and capecitabine demonstrated comparable efficacy and acceptable tolerance as first-line single-agent chemotherapy in elderly patients with MBC, even in vulnerable patients or patients aged  $\geq 75$  years. However, patients aged  $\geq 80$  years were unlikely to complete chemotherapy successfully. Clinical trial numbers: EudraCT 2006-002046-10; ISRCTN 11114726; CKTO 2006-09; BOOG 2006-02.

Gepubliceerd: Ann Oncol 2014 Mar;25(3):599-605  
Impact factor: 6.578

---

## 20. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients

Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, de Groot JW, Paardekooper G, Muller K, Woutersen D, Legdeur MJ, Fiets WE, Slot A, Beukema JC, Plukker JT, Hospers GA

**Background:** In esophageal cancer (EC) patients who are not eligible for surgery, definitive chemoradiation (dCRT) with curative intent using cisplatin with 5-fluorouracil (5-FU) is the standard chemotherapy regimen. Nowadays carboplatin/paclitaxel is also often used. In this study, we compared survival and toxicity rates between both regimens.

**Patients and methods:** This multicenter study included 102 patients treated in five centers in the Northeast Netherlands from 1996 till 2008. Forty-seven patients received cisplatin/5-FU (75 mg/m<sup>2</sup>) and 1 g/m<sup>2</sup>) and 55 patients carboplatin/paclitaxel (AUC2 and 50 mg/m<sup>2</sup>).

**Results:** Overall survival (OS) was not different between the cisplatin/5-FU and carboplatin/paclitaxel group {[ $P = 0.879$ , hazard ratio (HR) 0.97 [confidence interval (CI) 0.62-1.51]}, with a median survival of 16.1 (CI 11.8-20.5) and 13.8 months (CI 10.8-16.9). Median disease-free survival (DFS) was comparable [ $P = 0.760$ , HR 0.93 (CI 0.60-1.45)] between the cisplatin/5-FU group [11.1 months (CI 6.9-15.3)] and the carboplatin/paclitaxel group [9.7 months (CI 5.1-14.4)]. Groups were comparable except clinical T stage was higher in the carboplatin/paclitaxel group ( $P = 0.008$ ). High clinical T stage (cT4) was not related to OS and DFS in a univariate analysis ( $P = 0.250$  and  $P = 0.201$ ). A higher percentage of patients completed the

carboplatin/paclitaxel regimen (82% versus 57%,  $P = 0.010$ ). Hematological and nonhematological toxicity ( $\geq$ grade 3) in the carboplatin/paclitaxel group (4% and 18%) was significantly lower than in the cisplatinum/5-FU (19% and 38%,  $P = 0.001$ ).

**Conclusions:** In this study, we showed comparable outcome, in terms of DFS and OS for carboplatin/paclitaxel compared with cisplatinum/5-FU as dCRT treatment in EC patients. Toxicity rates were lower in the carboplatin/paclitaxel group together with higher treatment compliance. Carboplatin/paclitaxel as an alternative treatment of cisplatinum/5-FU is a good candidate regimen for further evaluation.

Gepubliceerd: Ann Oncol 2014 Mar;25(3):638-43  
Impact factor: 6.578

---

Totale impact factor: 92.575  
Gemiddelde impact factor: 4.629

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 7  
Totale impact factor: 19.034  
Gemiddelde impact factor: 2.719

# Kindergeneeskunde

## **1. Early Postnatal Calcium and Phosphorus Metabolism in Preterm Infants**

Christmann V, de Grauw AM, Visser R, Matthijsse RP, van Goudoever JB, van Heijst AF

**Objectives:** Bone mineralisation in preterm infants is related to supply of calcium and phosphorus. We increased the amount of minerals in parenteral nutrition for preterm infants and evaluated postnatal calcium and phosphorus metabolism in relation to mineral and vitamin D intake.

**Methods:** Preterm infants, included on their first day of life, received standard parenteral nutrition providing a maximum calcium/phosphorus intake of 3/1.92 mmol/kg/d on day 3. Calcium/phosphorus content of formula was 2.5/1.6 mmol/dl, whereas fortified human milk supplied 2.4/1.95mmol/dl. Parenteral nutrition supplied 80 IU/kg/d vitamin D. Formula and fortified human milk contained 200 IU vitamin D/dl. Over a 5-week period serum concentrations and urinary excretion of calcium/phosphorus were registered and related to intake of minerals and vitamin D.

**Results:** During twelve months 79 infants (mean gestational age: 29.8 +/- 2.2 weeks, mean birth weight: 1248 +/- 371 grams) were included. The recommended intake for minerals was achieved by day 5 and for vitamin D by four weeks. Infants developed hypercalcaemia, hypercalciuria, and hypophosphataemia during the first postnatal week, leading to additional phosphorus supplementation in 49 infants. The renal tubular reabsorption of phosphorus was > 95% until day 9 but decreased below 70% after the second week. Alkaline phosphatase was normal at birth, increased to a maximum of 450 IU/l by day 14 and remained above the normal range for the remaining period.

**Conclusions:** Parenteral intake of phosphorus appeared to be too low leading to mineral imbalances in the early postnatal period, while also vitamin D intake was below recommendations.

Gepubliceerd: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58(4):398-403

Impact factor: 2.873

---

## **2. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children**

van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, Thio BJ

**Rationale:** Previous studies showed that obesity in asthmatic children is associated with more severe exercise-induced bronchoconstriction (EIB), compared with non-obese asthmatic children. This study investigates the effect of weight loss on EIB in overweight and obese asthmatic children.

**Methods:** In this intervention study, children aged 8-18 years with EIB and moderate to severe overweight, followed a diet based on healthy daily intake for 6 weeks. Before and after the diet period they underwent an exercise challenge test in cold air. Primary outcome was change in exercise-induced fall in FEV1 and relation between weight loss and EIB. Secondary outcomes were changes in recovery of

FEV1 ("area under the curve"; AUC), fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) and scores of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) and Asthma Control Questionnaire (ACQ).

**Results:** Twenty children completed the study. After the diet period, weight, and body mass index (BMI) were significantly reduced (changes respectively -2.6% and -1.5 kg/m<sup>2</sup>, P < 0.01). There was a significant improvement of the percentage exercise-induced fall in FEV1 (30.6% vs. 21.8%, P < 0.01), AUC and PAQLQ score. The reduction in BMI z-score was significantly related to the reduction in the percentage exercise-induced fall in FEV1 in children that lost weight (r = 0.53, P = 0.03). There were no changes in FeNO and ACQ.

**Conclusions:** Dietary induced weight loss in overweight and obese asthmatic children leads to significant reduction in severity of EIB and improvement of the quality of life. The reduction in BMI z-score is significantly related to the improvement of EIB. *Pediatr Pulmonol.* (c) 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Gepubliceerd: *Pediatr Pulmonol* 2014;49(12):1155-61

Impact factor: 2.297

---

### 3. Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met chronische hoofdpijn-ervaringen bij 154 kinderen

Hageman G, Leevers KS, Smeets-Schouten JS, Korpershoek J, Tummers RF

**Objective:** To evaluate the prevalence of the different diagnoses and treatment/outcome of an outpatient multidisciplinary headache department for children with chronic headaches.

**Design:** Retrospective observational study.

**Methods:** Data of the multidisciplinary headache clinic of the Medical Spectrum Twente hospital Enschede for children between 5 and 16 years have been analyzed. The team consisted of a paediatrician, child neurologist, physical therapist and clinical psychologist. Between November 2006 and November 2011 data were collected by questionnaire on headache characteristics prior to the initial visit and after 6 and 12 months.

**Results:** The files and questionnaires of 154 children were evaluated. In 92.9% of the children a diagnosis was made. Chronic tension-type headache was the most frequent cause of headaches (28.6%). In 16.9% additional tests were performed and 76.6% received at least one type of treatment. Treatment by a child psychologist was the most frequent intervention (46.1%). A significant reduction in headache intensity and frequency as well as medication intake was seen between the first time point and 6 months and between the first time point and 12 months.

**Conclusions:** This outpatient multidisciplinary headache department is a new method to deal with chronic headaches in children between 5 and 16 years of age. In most cases a diagnosis is made; treatment by a psychologist is often started, because there is less parental resistance against psychological intervention.

Gepubliceerd: *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2014;82:203-11

Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 5.170  
Gemiddelde impact factor: 1.723

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 2  
Totale impact factor: 2.297  
Gemiddelde impact factor: 1.149

# Klinische Chemie

## **1. A new acro-osteolysis syndrome caused by duplications including PTHLH**

Gray MJ, van Kogelenberg M, Beddow R, Morgan T, Wordsworth P, Shears DJ, Robertson SP, Hurst JA

Parathyroid hormone-like hormone (PTH LH, MIM 168470) is a humoral factor, structurally and functionally related to parathyroid hormone, which mediates multiple effects on chondrocyte, osteoblast and osteoclast function. Mutations and copy number imbalances of the PTH LH locus and in the gene encoding its receptor, PTHR1, result in a variety of skeletal dysplasias including brachydactyly type E, Eiken syndrome, Jansen metaphyseal chondrodysplasia and Blomstrand type chondrodysplasia. Here we describe three individuals with duplications of the PTH LH locus, including two who are mosaic for these imbalances, leading to a hitherto unrecognized syndrome characterized by acro-osteolysis, cortical irregularity of long bones and metadiaphyseal enchondromata.

Gepubliceerd: J Hum Genet 2014 Sep;59(9):484-7  
Impact factor: 2.526

---

## **2. Assessment of the relation between initial culprit vessel patency in acute ST-elevation myocardial infarction and endothelial function**

Kandhai-Ragunath JJ, Jorstad HT, de Wagenaar B, de Man FH, Stoel MG, van Es J, Doelman CJ, Doggen CJ, Peters RJ, von Birgelen C

**Aims:** To assess whether better endothelial function increases the likelihood of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) having initially patent culprit vessels. Clinical data on the relation between endothelial function and culprit vessel patency in STEMI patients are scarce.

**Methods and Results:** In this prospective cohort study in 71 patients with STEMI, endothelial function was non-invasively assessed by use of the reactive hyperaemia peripheral artery tonometry (RH-PAT) method at four to six weeks after the primary percutaneous coronary intervention (PPCI). The RH-PAT index measured on average  $1.90 \pm 0.58$ . In patients with patent culprit vessels before PPCI ( $n=33$ , 46.5%), endothelial function was significantly better than in patients with occluded vessels ( $n=38$ , 53.5%) (RH-PAT index  $2.08 \pm 0.34$  vs.  $1.75 \pm 0.35$ ;  $p < 0.007$ ). Compared to patients with normal endothelial function, the patients with severe endothelial dysfunction had a fivefold higher risk of presenting with an occluded culprit vessel (OR 5.1, 95% CI: 1.8-14.2). Logistic regression analysis revealed that this relation between endothelial function and vessel patency became even stronger after adjustment for potential confounders (adjusted OR 7.1, 95% CI: 2.1-23.6).

**Conclusions:** In this series of patients with acute STEMI, better endothelial function was independently associated with a higher likelihood of presenting with an initially patent culprit vessel.

Gepubliceerd: EuroIntervention 2014 Nov 20;10(7):784-91



### **3. Extreme growth failure is a common presentation of ligase IV deficiency**

Murray JE, Bicknell LS, Yigit G, Duker AL, van Kogelenberg M, Haghayegh S, Wiczorek D, Kayserili H, Albert MH, Wise CA, Brandon J, Kleefstra T, Warris A, van der Flier M, Bamforth JS, Doonanco K, Ades L, Ma A, Field M, Johnson D, Shackley F, Firth H, Woods CG, Nurnberg P, Gatti RA, Hurles M, Bober MB, Wollnik B, Jackson AP

Ligase IV syndrome is a rare differential diagnosis for Nijmegen breakage syndrome owing to a shared predisposition to lympho-reticular malignancies, significant microcephaly, and radiation hypersensitivity. Only 16 cases with mutations in LIG4 have been described to date with phenotypes varying from malignancy in developmentally normal individuals, to severe combined immunodeficiency and early mortality. Here, we report the identification of biallelic truncating LIG4 mutations in 11 patients with microcephalic primordial dwarfism presenting with restricted prenatal growth and extreme postnatal global growth failure (average OFC -10.1 s.d., height -5.1 s.d.). Subsequently, most patients developed thrombocytopenia and leucopenia later in childhood and many were found to have previously unrecognized immunodeficiency following molecular diagnosis. None have yet developed malignancy, though all patients tested had cellular radiosensitivity. A genotype-phenotype correlation was also noted with position of truncating mutations corresponding to disease severity. This work extends the phenotypic spectrum associated with LIG4 mutations, establishing that extreme growth retardation with microcephaly is a common presentation of bilallelic truncating mutations. Such growth failure is therefore sufficient to consider a diagnosis of LIG4 deficiency and early recognition of such cases is important as bone marrow failure, immunodeficiency, and sometimes malignancy are long term sequelae of this disorder.

Gepubliceerd: Hum Mutat 2014 Jan;35(1):76-85

Impact factor: 5.122

---

### **4. Respiratory syncytial virus induced type I IFN production by pDC is regulated by RSV-infected airway epithelial cells, RSV-exposed monocytes and virus specific antibodies**

Schijf MA, Lukens MV, Kruijsen D, van Uden NO, Garssen J, Coenjaerts FE, Van't Land B, van Bleek GM

Innate immune responses elicited upon virus exposure are crucial for the effective eradication of viruses, the onset of adaptive immune responses and for establishing proper immune memory. Respiratory syncytial virus (RSV) is responsible for a high disease burden in neonates and immune compromised individuals, causing severe lower respiratory tract infections. During primary infections exuberant innate immune responses may contribute to disease severity. Furthermore, immune memory is often insufficient to protect during RSV re-exposure, which results in frequent

symptomatic reinfections. Therefore, identifying the cell types and pattern recognition receptors (PRRs) involved in RSV-specific innate immune responses is necessary to understand incomplete immunity against RSV. We investigated the innate cellular response triggered upon infection of epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. We show that CD14(+) myeloid cells and epithelial cells are the major source of IL-8 and inflammatory cytokines, IL-6 and TNF-alpha, when exposed to live RSV. Three routes of RSV-induced IFN-alpha production can be distinguished that depend on the cross-talk of different cell types and the presence or absence of virus specific antibodies, whereby pDC are the ultimate source of IFN-alpha. RSV-specific antibodies facilitate direct TLR7 access into endosomal compartments, while in the absence of antibodies, infection of monocytes or epithelial cells is necessary to provide an early source of type I interferons, required to engage the IFN-alpha,beta receptor (IFNAR)-mediated pathway of IFN-alpha production by pDC. However, at high pDC density infection with RSV causes IFN-alpha production without the need for a second party cell. Our study shows that cellular context and immune status are factors affecting innate immune responses to RSV. These issues should therefore be addressed during the process of vaccine development and other interventions for RSV disease.

Gepubliceerd: PLoS One 2013;8(11):e81695  
Impact factor: 3.534

---

### **5. Genetic and in vivo determinants of glucocorticoid sensitivity in relation to clinical outcome of childhood nephrotic syndrome**

Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van den Akker EL, Kersten MC, Boersma E, Krabbe HG, Knoers NV, van der Heijden AJ, Koper JW, Nauta J

Following initial glucocorticoid treatment, the clinical course in children with nephrotic syndrome is highly variable. Intrinsic sensitivity to glucocorticoids might be a determinant of this variability. Functional polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 have been associated with either relatively impaired (GR-9beta) or increased (BclI) glucocorticoid sensitivity. Here, in a prospective, well-defined cohort of children with nephrotic syndrome, we evaluated both carriage of GR-9beta+TthIII-1 and BclI haplotypes in 113 children and a dexamethasone suppression test in 90 children in relation to their clinical outcome over a median follow-up of 4.4 years. Carriers of GR-9beta+TthIII-1 had a significantly higher incidence of steroid dependence 13/25 (52%) compared with noncarriers 19/75 (25%) with a hazard ratio adjusted for gender, age, and descent of 3.04 with 95% confidence interval 1.37-6.74. Both first and frequent relapses happened significantly more often in GR-9beta+TthIII-1 carriers than in noncarriers. There were no significant differences in therapeutic outcomes between carriers and noncarriers of the BclI haplotype. Results of the dexamethasone test showed no associations with clinical outcome. Thus, the GR-9beta+TthIII-1 haplotype of the glucocorticoid receptor gene offers new insights into the clinical course of children with nephrotic syndrome.

Gepubliceerd: Kidney Int 2014 Jun;85(6):1444-53

Impact factor: 8.520

---

**6. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Cardiac and Vascular Function in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus during the Ascent of Mt. Kilimanjaro**

ST de Vries, P de Mo, BD Dikkeschei, MJ Fokkert, JG Krabbe, EJ de Koning, RO Gans, HJ Bilo

Gepubliceerd: J Exerc Sports Orthop 2014, 1(3): 1-6

Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 23.460

Gemiddelde impact factor: 3.91

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 2

Totale impact factor: 6.060

Gemiddelde impact factor: 3.030

# **Klinische Farmacie**

## **1. (111)In-trastuzumab scintigraphy in HER2-positive metastatic breast cancer patients remains feasible during trastuzumab treatment**

Gaykema SB, de Jong JR, Perik PJ, Brouwers AH, Schroder CP, Oude Munnink TH, Bongaerts AH, de Vries EG, Lub-de Hooge MN

Human epidermal growth factor receptor (HER)2 imaging with radiolabeled trastuzumab might support HER2-targeted therapy. It is, however, frequently questioned whether HER2 imaging is also possible during trastuzumab treatment as the receptor might be saturated. We studied the effect of trastuzumab treatment on <sup>111</sup>In-trastuzumab uptake. Patients received trastuzumab weekly and paclitaxel once every 3 weeks. <sup>111</sup>In-trastuzumab was injected on day 1 of cycle 1 and day 15 of cycle 4. Whole-body planar scintigraphy was acquired at different time points postinjection. Tumor uptake and organ distribution between the first and repeated scan series were calculated via residence times. Twenty-five tumor lesions in 12 patients were visualized on both scintigraphy series. Tumor uptake decreased (19.6%;  $p = .03$ ). The residence times of normal organs remained similar except for the cardiac blood pool (+ 16.3%;  $p = .014$ ). Trastuzumab treatment decreases tumor <sup>111</sup>In-trastuzumab uptake around 20%. HER2 imaging is feasible during trastuzumab treatment.

Gepubliceerd: Mol Imaging 2014 Jul;13:1-6  
Impact factor: 2.191

---

## **2. <sup>89</sup>Zr-trastuzumab and <sup>89</sup>Zr-bevacizumab PET to evaluate the effect of the HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in metastatic breast cancer patients**

Gaykema SB, Schroder CP, Vitfell-Rasmussen J, Chua S, Oude Munnink TH, Brouwers AH, Bongaerts AH, Akimov M, Fernandez-Ibarra C, Lub-de Hooge MN, de Vries EG, Swanton C, Banerji U

**Purpose:** HSP90 chaperones have key client proteins that are involved in all hallmarks of breast cancer growth and progression. The primary aim of this clinical trial was to evaluate the feasibility of using (<sup>89</sup>Zr)-trastuzumab PET (for HER2-positive breast cancer) or (<sup>89</sup>Zr)-bevacizumab PET [for estrogen receptor (ER)-positive breast cancer] to determine in vivo degradation of client proteins caused by the novel HSP90 inhibitor NVP-AUY922.

**Experimental Design:** Of note, 70 mg/m<sup>2</sup> NVP-AUY922 was administered intravenously in a weekly schedule to patients with advanced HER2 or ER-positive breast cancer. Biomarker analysis consisted of serial PET imaging with <sup>2</sup>[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), (<sup>89</sup>Zr)-trastuzumab, or (<sup>89</sup>Zr)-bevacizumab. Response evaluation was performed according to RECIST1.0. FDG, (<sup>89</sup>Zr)-trastuzumab, and (<sup>89</sup>Zr)-bevacizumab distributions were scored visually and quantitatively by calculating the maximum standardized uptake values (SUV<sub>max</sub>). In blood samples, serial HSP70 levels, extracellular form of HER2 (HER2-ECD), and pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were measured.

**Results:** Sixteen patients (ten HER2-positive and six ER-positive tumors) were included. One partial response was observed; seven patients showed stable disease. SUVmax change in individual tumor lesions on baseline versus 3 weeks (89)Zr-trastuzumab PET was heterogeneous and related to size change on CT after 8 weeks treatment ( $r(2) = 0.69$ ;  $P = 0.006$ ). Tumor response on (89)Zr-bevacizumab PET and FDG-PET was not correlated with CT response.

**Conclusions:** NVP-AUY922 showed proof-of-concept clinical response in HER2-amplified metastatic breast cancer. Early change on (89)Zr-trastuzumab PET was positively associated with change in size of individual lesions assessed by CT.

Gepubliceerd: Clin Cancer Res 2014 Aug 1;20(15):3945-54  
Impact factor: 8.193

---

### **3. Erlotinib and gastric acid reducing agents: a combination to avoid or to support?**

Oude Munnink T, Schouwink J, Colen H, Movig K

Gepubliceerd: Clin Pharmacol Ther 2014 Aug 13;96:658  
Impact factor: 7.390

---

### **4. Considerations on absence of 68Ga-DOTA-F(ab')<sub>2</sub>-trastuzumab tracer uptake in HER2-overexpressing tumor lesions**

Oude Munnink TH, Brouwers AH, de Vries EG

Gepubliceerd: Nucl Med Commun 2014 Jul;35(7):785-6  
Impact factor: 1.371

---

### **5. Everolimus Reduces 89Zr-Bevacizumab Tumor Uptake in Patients with Neuroendocrine Tumors**

van Asselt SJ, Oosting SF, Brouwers AH, Bongaerts AH, de Jong JR, Lub-de Hooge MN, Oude Munnink TH, Fiebrich HB, Sluiter WJ, Links TP, Walenkamp AM, de Vries EG

**Background:** Everolimus increases progression-free survival in patients with advanced neuroendocrine tumors (NETs). Currently, no biomarkers are available for early selection of patients who will benefit from everolimus. Everolimus can reduce vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) production by tumor cells. Therefore, we aimed to investigate the effect of everolimus on tumor uptake of the radioactive-labeled VEGF-A antibody bevacizumab with PET in NET patients.

**Methods:** Patients with advanced progressive well-differentiated NETs underwent 89Zr-bevacizumab PET scans before and at 2 and 12 wk during everolimus treatment. 89Zr-bevacizumab uptake was quantified by the maximum standardized uptake value (SUVmax). Tumor response and the percentage change in the sum of target lesion diameters were determined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 on CT (3 monthly).

**Results:** In 4 of the 14 patients entered, no tumor lesions were visualized with 89Zr-bevacizumab PET. In the remaining patients, 19% of tumor lesions 1 cm or greater known by CT were visualized. Tumor SUVmax decreased during everolimus treatment, with a median of -7% at 2 wk ( $P = 0.09$ ) and a median of -35% at 12 wk ( $P < 0.001$ ). The difference in SUVmax at 2 and 12 wk with respect to SUVmax at baseline correlated with percentage change on CT at 6 mo ( $r^2 = 0.51$ ,  $P < 0.05$ , and  $r^2 = 0.61$ ,  $P < 0.01$ , respectively).

**Conclusion:** This study demonstrates variable 89Zr-bevacizumab PET tumor uptake in NET patients. 89Zr-bevacizumab tumor uptake diminished during everolimus treatment. Serial 89Zr-bevacizumab PET might be useful as an early predictive biomarker of anti-VEGF-directed treatment in NET patients.

Gepubliceerd: J Nucl Med 2014 May 1;55(7):1087-92

Impact factor: 5.563

---

## **6. Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance**

Vermeer NS, Spierings I, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giezen TJ, Leufkens HG, Egberts TC, De Bruin ML

**Introduction:** Traceability is important in the postmarketing surveillance of biologicals, since changes in the manufacturing process may give rise to product- or batch-specific risks. With the expected expansion of the biosimilar market, there have been concerns about the ability to trace individual products within pharmacovigilance databases.

**Areas covered:** The authors discuss the present challenges in the traceability of biologicals in relation to pharmacovigilance, by exploring the processes involved in ensuring traceability. They explore both the existing systems that are in place for the recording of exposure information in clinical practice, as well as the critical steps involved in the transfer of exposure data to various pharmacovigilance databases.

**Expert opinion:** The existing systems ensure the traceability of biologicals down to the manufacturer within pharmacy records, but do not support the routine recording of batch information. Expected changes in supply chain standards provide opportunities to systematically record detailed exposure information. Spontaneous reporting systems are the most vulnerable link in ensuring traceability, due to the manual nature of data transfer. Efforts to improve the traceability should, in the short term, be focused toward encouraging health professionals and patients to systematically record and report detailed exposure information. Long-term solutions lie in expanding the accessibility to, and increasing the electronic exchange of exposure data.

Gepubliceerd: Expert Opin Drug Saf 2014 Nov 5;1-10

Impact factor: 2.735

---

Totale impact factor: 27.443

Gemiddelde impact factor: 4.574

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 2  
Totale impact factor: 8.761  
Gemiddelde impact factor: 4.381

# Klinische Psychologie

## **1. Gender Differences in Psychological Distress and Quality of Life in Patients with an ICD 1-Year Postimplant**

Starrenburg A, Pedersen S, van den Broek K, Kraaier K, Scholten M, van der Palen J

**Background:** Gender differences in patient-reported outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) have been researched, but findings are inconclusive and mostly based on cross-sectional study designs. To gain a better insight into potential determinants of psychological distress and health-related quality of life (HQOL), we examined the relationship between gender and patient-reported outcomes in patients with an ICD in the first year after ICD implantation.

**Methods:** Consecutive patients (N = 300) receiving an ICD between September 2007 and February 2010 at Medisch Spectrum Twente hospital, the Netherlands, completed several questionnaires to assess psychological distress and HQOL prior to ICD implantation and at 2 months, 5 months, 8 months, and 12 months postimplantation.

**Results:** Correcting for clinical confounders (e.g., left ventricular ejection fraction, ICD indication, comorbidities, ICD shocks), women reported higher levels of anxiety (P = 0.021) and shock-related anxiety (P = 0.047) than men in the course of a year. On most HQOL subscales, no gender differences were found, except for subscale Physical functioning, where women reported higher levels of improvement compared to men (P = 0.008). Gender was independently associated with poorer device-related acceptance, but only on the Florida Patient Acceptance Scale domain Body image concerns (P = 0.043), with women expressing higher levels of concerns about their body image compared to men.

**Conclusions:** Women report higher levels of general and shock-related anxiety, and higher levels of body image concerns than men. Women showed more improvement in physical functioning. Screening patients before and after ICD implantation for general and shock anxiety may help determine patients who could benefit from psychological counseling.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Feb 15;37(7):843-52  
Impact factor: 1.250

---

## **2. Psychological indices as predictors for phantom shocks in implantable cardioverter defibrillator recipients**

Starrenburg A, Kraaier K, Pedersen S, Scholten M, van der Palen J

**Background:** A phantom shock-the sensation of an implantable cardioverter defibrillator (ICD) discharge in the absence of an actual discharge-is a phenomenon that can occur in ICD patients. Little is known about the influence of psychological factors on the incidence of phantom shocks. We evaluated psychological correlates of phantom shocks 2 years post-ICD implant in a cohort of Dutch ICD recipients.



**Methods:** Consecutive patients (N = 300; 87.5% men; mean age = 62.3) willing to participate in a prospective study (Twente ICD Cohort Study) on psychological factors in ICD recipients received an ICD between September 2007 and February 2010. At baseline, patients complete the 36-item Short Form Health Survey, Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Type D Scale. Lifetime presence of anxiety and depression was assessed with the MINI structural interview.

**Results:** During a follow-up of 24 months, 16 patients (5.4%) experienced a phantom shock. Median time to (first) phantom shock was 13 weeks (range 0-48 weeks). In univariable analysis, no significant relationships were found between clinical or psychological indices and the occurrence of phantom shocks, nor was there an association between phantom shocks and type D personality, symptoms of anxiety, or a history of anxiety and depression.

**Conclusions:** Neither symptoms of anxiety and depression nor psychiatric history were associated with the occurrence of phantom shocks. Further studies using more explorative, qualitative research techniques are warranted to examine the correlates of phantom shocks.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Jun;37(6):768-73  
Impact factor: 1.250

---

### **3. Pitfalls in clinical assessment of neurotoxic diseases: Negative effects of repeated diagnostic evaluation, illustrated by a clinical case**

van Hout M, Hageman G, van Valen E

Exposure to different toxic substances can have acute and chronic neurological and neuropsychiatric health effects on humans. Patients often report impaired concentration and memory, irritability, fatigue, instability of affect and difficulties in impulse control. The diagnostic process for neurotoxic diseases is complex and relies heavily on the exclusion of differential diagnosis and substantiating the cognitive complaints by neuropsychological assessment. Diagnostic evaluations have the purpose to help the patient by finding an explanation for the symptoms to guide treatment strategy or prevent further deterioration. But what if the diagnostic process in itself leads to problems that can be quite persistent and difficult to manage? The iatrogenic, or sick-making, side effects of the diagnostic process are the main focus of this case study.

Gepubliceerd: Neurotoxicology 2014 Jan 7;45:247-52  
Impact factor: 3.054

---

### **4. Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met chronische hoofdpijn-ervaringen bij 154 kinderen**

Hageman G, Leever KS, Smeets-Schouten JS, Korpershoek J, Tummers RF

**Objective:** To evaluate the prevalence of the different diagnoses and treatment/outcome of an outpatient multidisciplinary headache department for children with chronic headaches.

**Design:** Retrospective observational study.

**Methods:** Data of the multidisciplinary headache clinic of the Medical Spectrum Twente hospital Enschede for children between 5 and 16 years have been analyzed. The team consisted of a paediatrician, child neurologist, physical therapist and clinical psychologist. Between November 2006 and November 2011 data were collected by questionnaire on headache characteristics prior to the initial visit and after 6 and 12 months.

**Results:** The files and questionnaires of 154 children were evaluated. In 92.9% of the children a diagnosis was made. Chronic tension-type headache was the most frequent cause of headaches (28.6%). In 16.9% additional tests were performed and 76.6% received at least one type of treatment. Treatment by a child psychologist was the most frequent intervention (46.1%). A significant reduction in headache intensity and frequency as well as medication intake was seen between the first time point and 6 months and between the first time point and 12 months.

**Conclusions:** This outpatient multidisciplinary headache department is a new method to deal with chronic headaches in children between 5 and 16 years of age. In most cases a diagnosis is made; treatment by a psychologist is often started, because there is less parental resistance against psychological intervention.

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Kindergeneeskunde 2014;82:203-11  
Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 5.554  
Gemiddelde impact factor: 1.389

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 3  
Totale impact factor: 5.554  
Gemiddelde impact factor: 1.851

# KNO

## 1. Glossopharyngeal neuralgia and syncope

Stijnman LM, Hazewinkel MJ, Hoorweg JJ, van Bolhuis ME, den Hertog HM

**Background:** The causes of neuralgia are usually not known, but the condition can be caused by an underlying condition.

**Case Description:** A 58-year-old man presented at the accident and emergency department with a 6-week history of continuous nagging pain in the region of his right ear, extending to the lower jaw and the right side of his neck; this worsened in progressive attacks, which were sometimes followed by non-rotatory dizziness and loss of consciousness. This clinical picture lead us to suspect glossopharyngeal neuralgia (GPN) because of the distribution of the pain and the secondary syncope, but the continuous nature of the pain was atypical and a reason for further investigation. This revealed metastatic parotid gland carcinoma with compression of the right glossopharyngeal nerve. Following palliative radiotherapy, the pain improved and there were no further episodes of loss of consciousness.

**Conclusion:** When GPN is suspected and there is continuous pain, or neurological investigations reveal abnormalities, an underlying condition should be considered and additional investigations should be carried out.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158(0):A7554

Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 0

Gemiddelde impact factor: 0

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 0

Totale impact factor: 0

Gemiddelde impact factor: 0

# **Laboratorium voor Microbiologie**

## **1. Reply to "Colistin Resistance during Selective Digestive Tract Decontamination Is Uncommon"**

Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls CM

Gepubliceerd: Antimicrob Agents Chemother 2014 Jan;58(1):627

Impact factor: 4.451

---

## **2. Reply to "selective digestive tract decontamination and spread of colistin resistance: antibiotic prophylaxis is not a substitute for hygiene"**

Halaby T, Al Naiemi N, Vandenbroucke-Grauls CM

Gepubliceerd: Antimicrob Agents Chemother 2014 Jun;58(6):3576-8

Impact factor: 4.451

---

Totale impact factor: 8.902

Gemiddelde impact factor: 4.451

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 2

Totale impact factor: 8.902

Gemiddelde impact factor: 4.451

# Longziekten

## **1. Blurred vision and elevated ESR, look beyond giant-cell arteritis. Retinal artery occlusions (RAO)**

Boumans D, Imming LM, van der Valk PD, van de Laar MA

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 May;72(4):227-31

Impact factor: 2.211

---

## **2. Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations**

Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Hendrix R, Kerstjens H, van der Palen J

**Background:** The effectiveness of antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations is still a matter of debate, especially in outpatients with an intermediate probability of bacterial infection.

**Methods:** In this study, 35 COPD outpatients diagnosed by their chest physician with moderately severe COPD exacerbation, but without pneumonia, were randomised in a double blind, placebo-controlled study. Patients had one or two of the following characteristics: a positive Gram's stain of the sputum, 2 or more exacerbations in the previous year, a decrease in lung function of >200 mL and >12%. Patients received amoxicillin clavulanic acid (500/125 mg three times daily) or placebo for 7 days, always combined with a course of prednisolone (30 mg/day) for 7 days. Primary outcome was duration of the exacerbation. Additionally, we measured severity of the exacerbation, health-related quality of life, sputum parameters, number of relapses within 28 days and the number of re-exacerbations within 4 months after the study.

**Results:** There was no difference observed in time to resolution of the exacerbation between the two groups (HR=1.12; (95% CI 0.5 to 2.3; p=0.77)), nor in any other treatment parameter.

**Conclusions:** We detected no evidence for the effectiveness of addition of antibiotics to prednisolone for COPD exacerbations of moderate severity and with intermediate probability of bacterial infection in this underpowered study. More placebo-controlled studies are needed to properly define subgroups of COPD outpatients in which antibiotics are of additional value.

Trials registration number: clinical trial registered with [http://www.trialregister.nl/\(NTR351\)](http://www.trialregister.nl/(NTR351)).

Gepubliceerd: BMJ Open Respir Res 2014;1(1):e000052

Impact factor: 0

---

## **3. Development of a self-treatment approach for patients with COPD and comorbidities: an ongoing learning process**

Effing TW, Lenferink A, Buckman J, Spicer D, Cafarella PA, Burt MG, Bassett KL, van Ommeren C, Anesbury S, van der Valk PD, Frith PA, van der Palen J

**Background:** Patient-initiated action plans are an important component of COPD self-management (SM) interventions. When integrated into SM interventions, these action plans have proven to be effective in reducing exacerbation severity, hospitalisations, and costs and in improving health status in patients with COPD without severe comorbidities. Because of overlap in symptoms, a self-treatment (ST) approach that focuses solely on traditional symptoms of COPD is inadequate for patients with COPD and comorbidities. The COPE-III SM intervention combines (I) patient-initiated action plans that are tailored to the individual's co-morbid disease(s), and (II) ongoing nurse support. In this paper we provide information regarding the integration of information from two previous COPD SM studies (COPE I and II) in the development of the current COPE-III ST approach.

**Material and Methods:** COPE-III ST materials include daily symptom diaries and action plans that take patient's common comorbidities [chronic heart failure (CHF), anxiety, depression, ischaemic heart disease (IHD), and diabetes] into account. The comorbid diary and action plans components were developed in collaboration with multiple disease-experts.

**Results:** Previous SM studies have highlighted some essential topics that need to be considered when developing a SM or ST approach: 'when to initiate ST', 'how to optimize materials and safety', and 'how to achieve behavioural change'. In the COPE-III study, ST is initiated after a significant change in symptoms. This is consistent with the COPE-II approach and was implemented because disease symptoms are often present even when patients are stable. We have tried to ensure patient safety by providing an easily accessible case-manager to patients throughout their involvement in the study. Furthermore, a psychologist has ensured the use of behavioural change techniques throughout the intervention.

**Conclusions:** We should continue to learn from our experiences with SM interventions to further optimize future SM and ST interventions. The use of materials that are suitable for different levels of patient literacy and the training of health care providers are other points of improvement.

Gepubliceerd: J Thorac Dis 2014 Nov;6(11):1597-605  
Impact factor: 0

---

#### **4. Erlotinib and gastric acid reducing agents: a combination to avoid or to support?**

Oude Munnink T, [Schouwink J](#), Colen H, Movig K

Gepubliceerd: Clin Pharmacol Ther 2014 Aug 13;96:658  
Impact factor: 7.390

---

#### **5. A telehealth program for self-management of COPD exacerbations and promotion of an active lifestyle: a pilot randomized controlled trial**

Tabak M, Brusse-Keizer M, [van der Valk PD](#), Hermens H, Vollenbroek-Hutten M

The objective of this pilot study was to investigate the use of and satisfaction with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) telehealth program applied in both primary and secondary care. The program consisted of four modules: 1) activity coach for ambulant activity monitoring and real-time coaching of daily activity behavior, 2) web-based exercise program for home exercising, 3) self-management of COPD exacerbations via a triage diary on the web portal, including self-treatment of exacerbations, and 4) teleconsultation. Twenty-nine COPD patients were randomly assigned to either the intervention group (telehealth program for 9 months) or the control group (usual care). Page hits on the web portal showed the use of the program, and the Client Satisfaction Questionnaire showed satisfaction with received care. The telehealth program with decision support showed good satisfaction (mean 26.4, maximum score 32). The program was accessed on 86% of the treatment days, especially the diary. Patient adherence with the exercise scheme was low (21%). Health care providers seem to play an important role in patients' adherence to telehealth in usual care. Future research should focus on full-scale implementation in daily care and investigating technological advances, like gaming, to increase adherence.

Gepubliceerd: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:935-44  
Impact factor: 2.732

---

## **6. Cross-sectional changes in lung volume measured by electrical impedance tomography are representative for the whole lung in ventilated preterm infants**

van der Burg PS, Miedema M, de Jongh FH, Frerichs I, van Kaam AH

**Objective:** Electrical impedance tomography measures lung volume in a cross-sectional slice of the lung. Whether these cross-sectional volume changes are representative of the whole lung has only been investigated in adults, showing conflicting results. This study aimed to compare cross-sectional and whole lung volume changes using electrical impedance tomography and respiratory inductive plethysmography.

**Design:** A prospective, single-center, observational, nonrandomized study.

**Setting:** The study was conducted in a neonatal ICU in the Netherlands.

**Patients:** High-frequency ventilated preterm infants with respiratory distress syndrome.

**Interventions:** Cross-sectional and whole lung volume changes were continuously and simultaneously measured by, respectively, electrical impedance tomography and respiratory inductive plethysmography during a stepwise recruitment procedure. End-expiratory lung volume changes were assessed by mapping the inflation and deflation limbs using both the pressure/impedance and pressure/inductance pairs and characterized by calculating the inflection points. In addition, oscillatory tidal volume changes were assessed at each pressure step.

**Measurements and Main Results:** Twenty-three infants were included in the study. Of these, eight infants had to be excluded because the quality of the registration was insufficient for analysis (two electrical impedance tomography and six respiratory inductive plethysmography). In the remaining 15 infants (gestational age 28.0 +/- 2.6 wk; birth weight 1,027 +/- 514 g), end-expiratory lung volume changes measured by

electrical impedance tomography were significantly correlated to respiratory inductive plethysmography measurements in 12 patients (mean  $r = 0.93 \pm 0.05$ ). This was also true for the upper inflection point on the inflation ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.01$ ) and deflation limb ( $r = 0.83$ ,  $p < 0.01$ ). In 13 patients, impedance and inductance data also correlated significantly on oscillatory tidal volume/pressure relationships (mean  $r = 0.81 \pm 0.18$ ).

**Conclusions:** This study shows that cross-sectional lung volume changes measured by electrical impedance tomography are representative for the whole lung and that this concept also applies to newborn infants.

Gepubliceerd: Crit Care Med 2014 Jun;42(6):1524-30  
Impact factor: 6.147

---

### **7. Unilateral atelectasis in a preterm infant monitored with electrical impedance tomography: a case report**

van der Burg PS, Miedema M, de Jongh FH, van Kaam AH

Electrical impedance tomography (EIT) is a non-invasive, radiation-free tool to monitor regional changes in ventilation. This report describes, for the first time, that unilateral atelectasis in an extremely low birth weight infant results in a loss of regional ventilation measured by EIT in the affected lung. Conclusion: EIT is currently the most promising technique to monitor regional lung aeration continuously at the bedside in this vulnerable population.

Gepubliceerd: Eur J Pediatr 2014 Aug 23;173(12):1715-7  
Impact factor: 1.983

---

### **8. Author's response**

van der Palen J, van der Valk PD, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M

Gepubliceerd: Expert Opin Drug Deliv 2014 May;11(5):824-5  
Impact factor: 4.116

---

### **9. Stable state MR-proadrenomedullin level is a strong predictor for mortality in COPD patients**

Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer MG, van der Valk PD, van der Palen J, Kerstjens HA, Hendrix MG

**Background:** Midrange-proadrenomedullin (MR-proADM) has been shown to be elevated in patients hospitalized for an acute exacerbation of COPD (AECOPD) and in patients with community acquired pneumonia. MR-proADM when measured during AECOPD has also been shown to be a predictor for mortality, we hypothesized that MR-proADM levels measured in a stable state could also predict mortality.



**Methods:** We included 181 patients in whom we had paired plasma samples for MR-proADM determinations during stable state and at hospitalization for AECOPD when they also produced sputum. Time to death or censoring was compared between patients with MR-proADM above or below the median of 0.71 nmol/L. The predictive value of MR-proADM for survival was determined by calculating the C statistic.

**Results:** COPD patients with MR-proADM levels  $>$  0.71 nmol/L in stable state had a 3-fold higher risk of dying than patients with MR-proADM levels  $\leq$  0.71 nmol/L (HR 2.98 (95% CI 1.51-5.90); C statistic 0.76). The corrected Odds Ratio for one year mortality was 8.90 (95% CI 1.94 - 44.6) in patients with high MR-proADM levels measured in stable state, compared to patients with low levels.

**Conclusions:** MR-proADM measured in stable state showed to be a strong predictor for mortality in COPD patients. MR-proADM is far more convenient to measure than other predictors for mortality in COPD such as the BODE score.

Gepubliceerd: Chest 2014;145(3):534-41

Impact factor: 7.132

---

## 10. Response

Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer MG, van der Palen J, van der Valk PD, Kerstjens HA, Hendrix MG

Gepubliceerd: Chest 2014 Aug;146(2):e65-e66

Impact factor: 7.132

---

## 11. A community-based exercise programme in COPD self-management: Two years follow-up of the COPE-II study

Zwerink M, van der Palen J, Kerstjens HA, van der Valk PD, Brusse-Keizer M, Zielhuis G, Effing T

**Introduction:** It is still unknown how best to maintain effects of exercise programmes in COPD in the long-term. We present the long-term effects of a community-based exercise programme incorporated in a self-management programme, compared to a self-management programme only in patients with COPD.

**Methods:** All included patients participated in four self-management sessions. Additionally, patients in the intervention group participated in an 11-month community-based exercise programme led by physiotherapists. Patients trained three times/week for six months and two times/week during the subsequent five months. To encourage a behavioural change towards exercise, one of these weekly training sessions was home-based (unsupervised). No formal exercise training was offered to intervention patients in the second year.

**Results:** The intervention was assigned to 80 patients, and the control condition to 79 patients. 82.5% and 78.5% of the intervention and control group, respectively, completed 24 months follow-up. Modified intention-to-treat analyses were performed. Although statistically significant after 12 months (35.1 m (95%CI: 8.4-

61.8)), the between-group difference on maximal exercise capacity was not statistically significant after 24 months (12.2 m (95%CI: -16.6 to 41.0). Nevertheless, the between-group difference in daily physical activity was maintained after 24 months (1193 steps/day (95%CI: 203-2182)). A beneficial effect was also found on CRQ dyspnoea score but not on other CRQ domains, CCQ and HADS.

**Conclusions:** Our intervention was effective in achieving a behavioural change reflected by a sustained increase in daily physical activity, not accompanied by a sustained increase in maximal exercise capacity after two years of follow-up (ISRCTN81447311).

Gepubliceerd: Respir Med 2014 Aug 7;108(10):1481-90  
Impact factor: 2.917

---

## 12. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monnikhof EM, van der Palen J, Frith PA, Effing T

**Background:** Self management interventions help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) acquire and practise the skills they need to carry out disease-specific medical regimens, guide changes in health behaviour and provide emotional support to enable patients to control their disease. Since the first update of this review in 2007, several studies have been published. The results of the second update are reported here.

**Objectives:** 1. To evaluate whether self management interventions in COPD lead to improved health outcomes. 2. To evaluate whether self management interventions in COPD lead to reduced healthcare utilisation.

**Search methods:** We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (current to August 2011).

**Selection criteria:** Controlled trials (randomised and non-randomised) published after 1994, assessing the efficacy of self management interventions for individuals with COPD, were included. Interventions with fewer than two contact moments between study participants and healthcare providers were excluded.

**Data collection and analysis:** Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Investigators were contacted to ask for additional information. When appropriate, study results were pooled using a random-effects model. The primary outcomes of the review were health-related quality of life (HRQoL) and number of hospital admissions.

**Main results:** Twenty-nine studies were included. Twenty-three studies on 3189 participants compared self management versus usual care; six studies on 499 participants compared different components of self management on a head-to-head basis. Although we included non-randomised controlled clinical trials as well as RCTs in this review, we restricted the primary analysis to RCTs only and reported these trials in the abstract. In the 23 studies with a usual care control group, follow-up time ranged from two to 24 months. The content of the interventions was diverse. A statistically relevant effect of self management on HRQoL was found (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score, mean difference (MD) -3.51, 95% confidence interval (CI) -5.37 to -1.65, 10 studies, 1413 participants, moderate-

quality evidence). Self management also led to a lower probability of respiratory-related hospitalisation (odds ratio (OR) 0.57, 95% CI 0.43 to 0.75, nine studies, 1749 participants, moderate-quality evidence). Over one year of follow-up, eight (95% CI 5 to 14) participants with a high baseline risk of respiratory-related hospital admission needed to be treated to prevent one participant with at least one hospital admission, and 20 (95% CI 15 to 35) participants with a low baseline risk of hospitalisation needed to be treated to prevent one participant with at least one respiratory-related hospital admission. No statistically significant effect of self management on all-cause hospitalisation (OR 0.77, 95% CI 0.45 to 1.30, 6 studies, 1365 participants, low-quality evidence) or mortality (OR 0.79, 95% CI 0.58 to 1.07, 8 studies, 2134 participants, very low-quality evidence) was detected. Also, dyspnoea measured by the (modified) Medical Research Council Scale ((m)MRC) was reduced in individuals who participated in self management (MD -0.83, 95% CI -1.36 to -0.30, 3 studies, 119 participants, low-quality evidence). The difference in exercise capacity as measured by the six-minute walking test was not statistically significant (MD 33.69 m, 95% CI -9.12 to 76.50, 6 studies, 570 participants, very low-quality evidence). Subgroup analyses depending on the use of an exercise programme as part of the intervention revealed no statistically significant differences between studies with and without exercise programmes in our primary outcomes of HRQoL and respiratory-related hospital admissions. We were unable to pool head-to-head trials because of heterogeneity among interventions and controls; thus results are presented narratively within the review.

**Authors' conclusions:** Self management interventions in patients with COPD are associated with improved health-related quality of life as measured by the SGRQ, a reduction in respiratory-related hospital admissions, and improvement in dyspnoea as measured by the (m)MRC. No statistically significant differences were found in other outcome parameters. However, heterogeneity among interventions, study populations, follow-up time and outcome measures makes it difficult to formulate clear recommendations regarding the most effective form and content of self management in COPD.

Gepubliceerd: Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD002990  
Impact factor: 5.939

---

Totale impact factor: 47.699  
Gemiddelde impact factor: 3.975

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 9  
Totale impact factor: 36.837  
Gemiddelde impact factor: 4.093

## **1. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era**

Berden FA, Kievit W, Baak LC, Bakker CM, Beuers U, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, van Erpecum KJ, van Hoek B, Hoepelman AI, Honkoop P, Kerbert-Dreteler MJ, de Knecht RJ, Koek GH, van Nieuwkerk CM, van Soest H, Tan AC, Vrolijk JM, Drenth JP

**Background:** A new era for the treatment of chronic hepatitis C is about to transpire. With the introduction of the first-generation protease inhibitors the efficacy of hepatitis C treatment improved significantly. Since then, the therapeutic agenda has moved further forward with the recent approval of sofosbuvir and the expected approval of agents such as simeprevir and daclatasvir. This paper, developed parallel to the approval of sofosbuvir, is to serve as a guidance for the therapeutic management of chronic hepatitis C.

**Methods:** We performed a formal search through PubMed, Web of Science and ClinicalTrials.gov to identify all clinical trials that have been conducted with EMA-approved new agents in hepatitis C; for this version (April 2014) we focused on sofosbuvir. For each disease category, the evidence was reviewed and recommendations are based on GRADE.

**Results:** We identified 11 clinical trials with sofosbuvir and for each disease category recommendations for treatment are made. Not all disease categories were studied extensively and therefore in some cases we were unable to provide recommendations.

**Conclusion:** The recent approval of sofosbuvir will most likely change the therapeutic landscape of chronic hepatitis C. The use of sofosbuvir-containing regimens can shorten the duration of therapy, increase efficacy and result in less side effects, compared with standard of care. The efficacy relative to standard of care needs to be weighed against the increased costs of sofosbuvir. With future approval of the other direct-acting antivirals, the outcome of hepatitis C treatment will likely improve further and this guidance will be updated.

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 Oct;72(8):388-400  
Impact factor: 2.211

---

## **2. Retrograde open mesenteric stenting for acute mesenteric ischemia**

Blauw JT, Meerwaldt R, Brusse-Keizer M, Kolkman JJ, Gerrits D, Geelkerken RH

**Objective:** Acute mesenteric ischemia (AMI) encompasses the sequels of end-stage untreated chronic mesenteric ischemia and acute mesenteric artery thrombosis. Percutaneous mesenteric artery stenting (PMAS) is the preferred treatment of patients with AMI but is not always feasible. Retrograde open mesenteric stenting (ROMS) is a hybrid technique that combines the advantages of open surgical and endovascular approaches. The literature on the results of this new

technique is scarce. The aim of this study was to evaluate the results of ROMS in a consecutive series of patients with AMI.

**Methods:** All patients with emergent mesenteric revascularization for AMI between January 2007 and September 2011 were entered in our prospective registry. Technical success, mortality, patency, clinical success, and complication rate at 30 days and 6 and 12 months were assessed.

**Results:** Sixty-eight patients presented with AMI and 54 underwent PMAS, of which four were unsuccessful and followed by ROMS. Eleven patients were directly treated with ROMS, making a total of 15 patients (10 women and five men; median age, 66 years [interquartile range, 54-73 years]). In all patients, only the superior mesenteric artery was revascularized. In nine of the 15 patients, all three mesenteric arteries were severely stenotic or occluded. Technical success was achieved in 14 patients. At ROMS in two patients, the small bowel was severely ischemic. One of these patients needed a partial bowel resection because of irreversible transmural ischemia. At 30 days, the mortality rate was 20% and the primary patency was 92%. Ten patients underwent unplanned relaparotomy, of whom one needed resection of a large part of the small bowel. At 12 months, the mortality rate was still 20%. The primary patency was 83%. Primary assisted patency was 91%, and secondary patency was 100%. Clinical success at 30 days, 6 months, and 12 months, respectively, was 73%, 67%, and 67%.

**Conclusions:** AMI is still a devastating event. If PMAS is not feasible, ROMS is a reliable alternative and is associated with a relatively low mortality and morbidity rate.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Sep;60(3):726-34  
Impact factor: 2.980

---

### 3. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1

de Boer YS, van Gerven NM, Zwieters A, Verwer BJ, van Hoek B, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Vrolijk JM, Kraal G, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Fischer J, Berg T, Stickel F, Sarrazin C, Schramm C, Lohse AW, Weiler-Normann C, Lerch MM, Nauck M, Volzke H, Homuth G, Bloemena E, Verspaget HW, Kumar V, Zernakova A, Wijmenga C, Franke L, Bouma G

**Background & Aims:** Autoimmune hepatitis (AIH) is an uncommon autoimmune liver disease of unknown etiology. We used a genome-wide approach to identify genetic variants that predispose individuals to AIH.

**Methods:** We performed a genome-wide association study of 649 adults in The Netherlands with AIH type 1 and 13,436 controls. Initial associations were further analyzed in an independent replication panel comprising 451 patients with AIH type 1 in Germany and 4103 controls. We also performed an association analysis in the discovery cohort using imputed genotypes of the major histocompatibility complex region.

**Results:** We associated AIH with a variant in the major histocompatibility complex region at rs2187668 ( $P = 1.5 \times 10^{-78}$ ). Analysis of this variant in the discovery

cohort identified HLA-DRB1\*0301 ( $P = 5.3 \times 10^{-49}$ ) as a primary susceptibility genotype and HLA-DRB1\*0401 ( $P = 2.8 \times 10^{-18}$ ) as a secondary susceptibility genotype. We also associated AIH with variants of SH2B3 (rs3184504, 12q24;  $P = 7.7 \times 10^{-8}$ ) and CARD10 (rs6000782, 22q13.1;  $P = 3.0 \times 10^{-6}$ ). In addition, strong inflation of association signal was found with single-nucleotide polymorphisms associated with other immune-mediated diseases, including primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis, but not with single-nucleotide polymorphisms associated with other genetic traits.

**Conclusions:** In a genome-wide association study, we associated AIH type 1 with variants in the major histocompatibility complex region, and identified variants of SH2B3 and CARD10 as likely risk factors. These findings support a complex genetic basis for AIH pathogenesis and indicate that part of the genetic susceptibility overlaps with that for other immune-mediated liver diseases.

Gepubliceerd: Gastroenterology 2014 Aug;147(2):443-52  
Impact factor: 13.926

---

#### **4. Prediction scores or gastroenterologists' Gut Feeling for triaging patients that present with acute upper gastrointestinal bleeding**

de Groot N, van Oijen M, Kessels K, Hemmink M, Weusten B, Timmer R, Hazen W, van Lelyveld N, Vermeijden J, Curvers W, Baak L, Verburg R, Bosman J, de Wijkerslooth L, de Rooij J, Venneman N, Pennings M, van Hee K, Scheffer R, van Eijk R, Meiland R, Siersema P, Bredenoord A

**Introduction:** Several prediction scores for triaging patients with upper gastrointestinal (GI) bleeding have been developed, yet these scores have never been compared to the current gold standard, which is the clinical evaluation by a gastroenterologist. The aim of this study was to assess the added value of prediction scores to gastroenterologists' Gut Feeling in patients with a suspected upper GI bleeding.

**Methods:** we prospectively evaluated gut feeling of senior gastroenterologists and asked them to estimate: (1) the risk that a clinical intervention is needed; (2) the risk of rebleeding; and (3) the risk of mortality in patients presenting with suspected upper GI bleeding, subdivided into low, medium, or high risk. The predictive value of the gastroenterologists' Gut Feeling was compared to the Blatchford and Rockall scores for various outcomes.

**Results:** We included 974 patients, of which 667 patients (68.8%) underwent a clinical intervention. During the 30-day follow up, 140 patients (14.4%) developed recurrent bleeding and 44 patients (4.5%) died. Gut Feeling was independently associated with all studied outcomes, except for the predicted mortality after endoscopy. Predictive power, based on the AUC of the Blatchford and Rockall prediction scores, was higher than the Gut Feeling of the gastroenterologists. However, combining both the Blatchford and Rockall scores and the Gut Feeling yielded the highest predictive power for the need of an intervention (AUC 0.88), rebleeding (AUC 0.73), and mortality (AUC 0.71 predicted before and 0.77 predicted after endoscopy, respectively).

**Conclusions:** Gut Feeling is an independent predictor for the need of a clinical intervention, rebleeding, and mortality in patients presenting with upper GI bleeding; however, the Blatchford and Rockall scores are stronger predictors for these outcomes. Combining Gut Feeling with the Blatchford and Rockall scores resulted in the most optimal prediction.

Gepubliceerd: United European Gastroenterol J 2014 Jun;2(3):197-205  
Impact factor: 0

---

#### **5. Reassessment of the predictive value of the Forrest classification for peptic ulcer rebleeding and mortality: can classification be simplified?**

de Groot NL, van Oijen MG, Kessels K, Hemmink M, Weusten BL, Timmer R, Hazen WL, van Lelyveld N, Vermeijden RR, Curvers WL, Baak BC, Verburg R, Bosman JH, de Wijkerslooth LR, de Rooij J, Venneman NG, Pennings M, van Hee K, Scheffer BC, van Eijk RL, Meiland R, Siersema PD, Bredenoord AJ

**Background and Study Aims:** This study aimed to reassess whether the Forrest classification is still useful for the prediction of rebleeding and mortality in peptic ulcer bleedings and, based on this, whether the classification could be simplified.

**Patients and Methods:** Prospective registry data on peptic ulcer bleedings were collected and categorized according to the Forrest classification. The primary outcomes were 30-day rebleeding and all-cause mortality rates. Receiver operating characteristic curves were used to test whether simplification of the Forrest classification into high risk (Forrest Ia), increased risk (Forrest Ib-IIc), and low risk (Forrest III) classes could be an alternative to the original classification.

**Results:** In total, 397 patients were included, with 18 bleedings (4.5%) being classified as Forrest Ia, 73 (18.4%) as Forrest Ib, 86 (21.7%) as Forrest IIa, 32 (8.1%) as Forrest IIb, 59 (14.9%) as Forrest IIc, and 129 (32.5%) as Forrest III. Rebleeding occurred in 74 patients (18.6%). Rebleeding rates were highest in Forrest Ia peptic ulcers (59%). The odds ratios for rebleeding among Forrest Ib-IIc ulcers were similar. In subgroup analysis, predicting rebleeding using the Forrest classification was more reliable for gastric ulcers than for duodenal ulcers. The simplified Forrest classification had similar test characteristics to the original Forrest classification.

**Conclusion:** The Forrest classification still has predictive value for rebleeding of peptic ulcers, especially for gastric ulcers; however, it does not predict mortality. Based on these results, a simplified Forrest classification is proposed. However, further studies are needed to validate these findings.

Gepubliceerd: Endoscopy 2014 Jan;46(1):46-52  
Impact factor: 5.196

---

#### **6. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI)**

Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, Ponsioen CI, van Dullemen HM, Russel M, van Bodegraven AA, van der Woude CJ

**Objective:** To assess whether a combination of adalimumab and ciprofloxacin is superior to adalimumab alone in the treatment of perianal fistulising Crohn's disease (CD).

**Design:** Randomised, double-blind, placebo controlled trial in eight Dutch hospitals. In total, 76 CD patients with active perianal fistulising disease were enrolled. After adalimumab induction therapy (160/80 mg week 0, 2), patients received 40 mg every other week together with ciprofloxacin 500 mg or placebo twice daily for 12 weeks. After 12 weeks, adalimumab was continued. Follow-up was 24 weeks. Primary endpoint (clinical response) was defined as 50% reduction of fistulas from baseline to week 12. Secondary endpoints included remission (closure of all fistulas), Perianal Crohn's Disease Activity Index, Crohn's Disease Activity Index (CDAI) and Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

**Results:** Clinical response was observed in 71% of patients treated with adalimumab plus ciprofloxacin and in 47% treated with adalimumab plus placebo (p=0.047). Likewise, remission rate at week 12 was significantly higher (p=0.009) in the combination group (65%) compared with adalimumab plus placebo (33%). Combination treatment was associated with a higher mean CDAI change and mean IBDQ change at week 12 (p=0.005 and p=0.009, respectively). At week 24, no difference in clinical response between the two treatment groups was observed (p=0.22). No difference in safety issues was observed.

**Conclusions:** Combination therapy of adalimumab and ciprofloxacin is more effective than adalimumab monotherapy to achieve fistula closure in CD. However, after discontinuation of antibiotic therapy, the beneficial effect of initial coadministration is not maintained. Trial Registration ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00736983.

Gepubliceerd: Gut 2014;63(2):292-9

Impact factor: 13.319

---

#### **7. Decreased muscle mass in nonalcoholic fatty liver disease: new evidence of a link between growth hormone and fatty liver disease?**

Guichelaar MM, Charlton MR

Gepubliceerd: Hepatology 2014 May;59(5):1668-70

Impact factor: 11.190

---

#### **8. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation**

van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, Dijkstra G, van der Woude CJ, Stokkers PC, Russel MG, Oldenburg B, Pierik M, Roos JC, van Hogezaand RA, Dik VK, Oostlander AE, Netelenbos JC, van de Langerijt L, Hommes DW, Lips P



**Objective:** Osteoporosis and fractures are frequently encountered in patients with Crohn's disease. In order to prevent fractures, treatment with bone protecting drugs appears warranted early in the course of bone disease when bone loss is not yet prominent. We therefore aimed to demonstrate a beneficial effect on bone density of the bisphosphonate risedronate in osteopenic Crohn's disease patients.

**Methods:** This double-blind, placebo-controlled randomised trial of risedronate with calcium and vitamin D supplementation was performed in osteopenic Crohn's disease patients. Patients were treated for 2 years with follow-up after 3 and after every 6 months. Disease characteristics and activity and bone turnover markers were assessed at all visits; dual x-ray absorptiometry was performed at baseline, 12 and 24 months; radiographs of the spine at baseline and 24 months.

**Results:** Of 132 consenting patients, 131 were randomised (67 placebo and 64 risedronate). Patient characteristics were similar in both groups, although the risedronate group was slightly heavier (body mass index 24.3 vs 23.0 kg/m<sup>2</sup>). Bone mineral density at lumbar spine increased 0.04 g/cm<sup>2</sup> on average in the risedronate group versus 0.01 g/cm<sup>2</sup> in the placebo group (p=0.007). The mean increase in total hip bone mineral density was 0.03 versus 0.01 g/cm<sup>2</sup>, respectively (p=0.071). Fracture prevalence and incidence were similar. Change of T-scores and concentrations of bone turnover markers were consistent with a beneficial effect of risedronate when compared with placebo. The effect of risedronate was primarily demonstrated in the first 12 months of treatment. No serious unexpected suspected adverse events were observed.

**Conclusions:** A 24-month treatment course with risedronate 35 mg once weekly, concomitant with calcium and vitamin D supplementation, in osteopenic Crohn's disease patients improved bone density at lumbar spine. NTR 163 Dutch Trial Register.

Gepubliceerd: Gut 2014;63(9):1424-30  
Impact factor: 13.319

---

## 9. Treatment of inflammatory bowel disease: what if drug therapy fails?

van der Wiel SK, Kolkman JJ, Russel MG

The treatment of patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD) in accordance with the current guideline is generally successful but there is still a group of patients for whom the medication does not work. If the initially prescribed medication is not sufficiently effective, the tendency is to move on to a 'higher' class of drugs relatively quickly. This is not always necessary. If therapy fails then therapy compliance and dosage should first be examined. Measurement of the metabolites of purine analogues can be helpful in determining the optimal drug dosage. The results sometimes show that a previously-prescribed drug may still be an option. Despite its proven efficacy, methotrexate appears to be being prescribed less often. For those patients who do not respond adequately to the optimum dosage of anti-tumour necrosis factor (TNF), there are new drugs on the way. Vedolizumab, a leukocyte adhesion inhibitor, in particular is showing promising results.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158:A7589

## **10. Epidemiology and clinical characteristics of autoimmune hepatitis in the Netherlands**

van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI, van Erpecum KJ, van Buuren HR, Maijers I, Visscher AP, Verschuren EC, van Hoek B, Coenraad MJ, Beuers UH, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Vrolijk JM, Mulder CJ, van Nieuwkerk CM, Bouma G

**Abstract Background and aims:** Epidemiological data on autoimmune hepatitis (AIH) are scarce. In this study, we determined the clinical and epidemiological characteristics of AIH patients in the Netherlands (16.7 million inhabitants).

**Methods:** Clinical characteristics were collected from 1313 AIH patients (78% females) from 31 centers, including all eight academic centers in the Netherlands. Additional data on ethnicity, family history and symptoms were obtained by the use of a questionnaire.

**Results:** The prevalence of AIH was 18.3 (95% confidential interval [CI]: 17.3-19.4) per 100,000 with an annual incidence of 1.1 (95% CI: 0.5-2) in adults. An incidence peak was found in middle-aged women. At diagnosis, 56% of patients had fibrosis and 12% cirrhosis in liver biopsy. Overall, 1% of patients developed HCC and 3% of patients underwent liver transplantation. Overlap with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis was found in 9% and 6%, respectively. The clinical course did not differ between Caucasian and non-Caucasian patients. Other autoimmune diseases were found in 26% of patients. Half of the patients reported persistent AIH-related symptoms despite treatment with a median treatment period of 8 years (range 1-44 years). Familial occurrence was reported in three cases.

**Conclusion:** This is the largest epidemiological study of AIH in a geographically defined region and demonstrates that the prevalence of AIH in the Netherlands is uncommon. Although familial occurrence of AIH is extremely rare, our twin data may point towards a genetic predisposition. The high percentage of patients with cirrhosis or fibrosis at diagnosis urges the need of more awareness for AIH.

Gepubliceerd: Scand J Gastroenterol 2014 Oct;49(10):1245-54  
Impact factor: 2.329

---

## **11. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow**

van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, Huisman AB, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelkerken RH

**Background:** The mesenteric circulation has an extensive collateral network. Therefore, stenosis in one or more mesenteric arteries does not necessarily lead to symptoms. The objective of this study was to determine the effect of collateral flow on celiac artery (CA) and superior mesenteric artery (SMA) duplex parameters.

**Methods:** Between 1999 and 2007, a cohort of 228 patients analyzed for suspected chronic mesenteric syndrome was studied. Stenosis of the mesenteric vessels and collateral flow patterns were identified on angiography and categorized. The effect of

stenosis in one mesenteric vessel and the presence of collaterals from the other unaffected vessel was examined in both the CA and SMA.

**Results:** Stenosis of the CA resulted in a significantly higher peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity in the normal SMA without stenosis. This was also found for the CA without stenosis in the presence of a stenosis of the SMA. An incremental effect of the severity of the CA stenosis was found with a mean SMA PSV of 158 cm/s when normal and 259 cm/s when occluded. The presence of collaterals had a clear effect on duplex parameters of the angiographically normal SMA. In the presence of collaterals and a 70% CA stenosis, the PSV in the normal SMA was significantly higher ( $P = .025$ ).

**Conclusions:** This study shows that stenosis in either the CA or SMA increases flow velocities in the other unaffected mesenteric artery. This increase was correlated with the presence of collaterals. Collaterals and stenoses in one of the mesenteric arteries may lead to mimicking or overgrading of stenosis in the other mesenteric artery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jul;60(1):111-9  
Impact factor: 2.980

---

Totale impact factor: 67.450  
Gemiddelde impact factor: 6.132

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 3  
Totale impact factor: 14.170  
Gemiddelde impact factor: 4.723

# Medical School Twente

## **1. A cause of dilated cardiomyopathy in a child: primary carnitine deficiency**

Baragou S, Pio M, Di Bernardo S, Ksontini TB, Dommange SJ, Bonafe L, Meijboom E, Sekarski N

**Aim:** The aim of this case report was to show the importance to research metabolic etiology, especially a carnitine deficiency in dilated cardiomyopathy of children.

**Case report:** A three years old Togolese child presented muscular hypotonia, dyspnea. Examination showed left galop murmur and systolic murmur 2/6. Chest X-ray showed cardiomegaly (CTI: 0.66), electrocardiogram, a sinus rhythm, left ventricle hypertrophy and T wave abnormalities. Echocardiogram showed a markedly dilated left ventricle with reduced systolic function (EF: 0.43; reference range 0.55-0.80) and moderate mitral regurgitation. The inflammatory signs were negatives. Magnetic resonance imaging don't show signs of ischemic or myocarditis. The levels of free and total plasmatic carnitine decreased: 3µmol/L (N: 18-48µmol/L) and 5µmol/l (N: 29-70µmol/L) respectively. Mutation analysis of the gene SLC22A5 confirms the diagnosis of primary systemic carnitine deficiency. Treatment with oral carnitine was started at 200mg/kg per day. Within three weeks of treatment, we observed the decrease of all symptoms and the left ventricular size and function normalized (EF: 0.62). He has now been on oral carnitine for live.

**Conclusion:** Primary carnitine deficiency is a cause of dilated cardiomyopathy in child. It must systematically be suspected when a child presents a primitive cardiomyopathy. The treatment with oral carnitine for live is simple, with excellent prognosis.

Gepubliceerd: Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2014 Apr;63(2):107-10

Impact factor: 0.302

---

## **2. Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport((R)) ) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study**

Berkel AE, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM

**Aim:** Nitric oxide donors, such as isosorbide dinitrate ointment (ISDN), are considered as first-choice agents in the treatment of chronic anal fissure. Injection with botulinum toxin A in the internal anal sphincter is often used as a second-line therapy, although it may give better results and fewer side effects than nitric oxide donors. The aim of this randomized clinical trial was to investigate whether botulinum toxin A (Dysport((R)) ) is more effective than ISDN in the primary treatment of chronic anal fissure.

**Method:** From April 2005 until October 2009, 60 patients (32 men) with a median age of 42 (25-82) years were randomized to receive either ISDN 10 mg/ml (1%) (n = 33) or injection with 60 units of Dysport((R)) (n = 27). The primary end-point was the percentage of complete fissure healing after 8 weeks.

**Results:** After a median of 9 weeks complete fissure healing was noted in 18 of 27 patients in the Dysport((R)) group and in 11 of 33 patients in the ISDN group (P =

0.010). Absolute improvement of pain scores after 9 weeks was similar in both groups ( $P = 0.733$ ). Patients treated with Dysport((R)) had fewer side effects than patients treated with ISDN ( $P = 0.028$ ). Of the patients with a healed fissure, 28% of the Dysport((R)) group and 50% of the ISDN group had a recurrence within 1 year ( $P = 0.286$ ; hazard ratio 2.08; 95% CI = 0.54-7.97).

**Conclusion:** Dysport((R)) is more effective than ISDN ointment and has fewer side effects in the primary treatment of chronic anal fissure. The recurrence rate within 1 year in both treatment groups is high.

Gepubliceerd: Colorectal Dis 2014 Oct;16(10):O360-O366  
Impact factor: 2.017

---

### 3. Prognostic factors for postoperative morbidity and tumour response after neoadjuvant chemoradiation followed by resection for rectal cancer

Berkel AE, Woutersen DP, van der Palen J, Klaase JM

**Background and Purpose:** In patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection, postoperative morbidity is a significant clinical problem. Pathologic complete tumour response seems to give the best prognosis in the long term. Little is known about the factors that are associated with postoperative complications and pathologic complete response. The aim of this retrospective study was to identify and describe these factors.

**Methods:** Ninety-nine consecutive patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation (50 Gy and capecitabine) followed by surgery at our institute between January 2007 and May 2012 were identified. Postoperative complications were graded according to the Clavien-Dindo classification. Pathologic tumour response was categorized as complete response or no/partial response.

**Results:** Postoperative complications occurred in 68 patients (69 %) and grade 3-5 complications in 25 patients (25 %). The 30-day and 90-day mortality were 1 % ( $n = 1$ ) and 2 % ( $n = 2$ ), respectively. A young age ( $p = 0.021$ ) and a preoperative or postoperative blood transfusion ( $p = 0.015$ ) independently predicted complications. Intraoperative or postoperative blood transfusion ( $p = 0.007$ ) and ypT0-1 stage ( $p = 0.037$ ) were independent predictors for grade 3-5 complications. Complete response rate was 22 % ( $n = 22$ ); 4 % ( $n = 4$ ) of patients showed no response. No independent factors predicting complete response were found.

**Conclusions:** Neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection is associated with significant postoperative morbidity but minimal postoperative mortality. A complete response rate of 22 % was achieved.

Gepubliceerd: J Gastrointest Surg 2014 Sep;18(9):1648-57  
Impact factor: 2.391

---

### 4. Retrograde open mesenteric stenting for acute mesenteric ischemia

Blauw JT, Meerwaldt R, Brusse-Keizer M, Kolkman JJ, Gerrits D, Geelkerken RH

**Objective:** Acute mesenteric ischemia (AMI) encompasses the sequels of end-stage untreated chronic mesenteric ischemia and acute mesenteric artery thrombosis. Percutaneous mesenteric artery stenting (PMAS) is the preferred treatment of patients with AMI but is not always feasible. Retrograde open mesenteric stenting (ROMS) is a hybrid technique that combines the advantages of open surgical and endovascular approaches. The literature on the results of this new technique is scarce. The aim of this study was to evaluate the results of ROMS in a consecutive series of patients with AMI.

**Methods:** All patients with emergent mesenteric revascularization for AMI between January 2007 and September 2011 were entered in our prospective registry. Technical success, mortality, patency, clinical success, and complication rate at 30 days and 6 and 12 months were assessed.

**Results:** Sixty-eight patients presented with AMI and 54 underwent PMAS, of which four were unsuccessful and followed by ROMS. Eleven patients were directly treated with ROMS, making a total of 15 patients (10 women and five men; median age, 66 years [interquartile range, 54-73 years]). In all patients, only the superior mesenteric artery was revascularized. In nine of the 15 patients, all three mesenteric arteries were severely stenotic or occluded. Technical success was achieved in 14 patients. At ROMS in two patients, the small bowel was severely ischemic. One of these patients needed a partial bowel resection because of irreversible transmural ischemia. At 30 days, the mortality rate was 20% and the primary patency was 92%. Ten patients underwent unplanned relaparotomy, of whom one needed resection of a large part of the small bowel. At 12 months, the mortality rate was still 20%. The primary patency was 83%. Primary assisted patency was 91%, and secondary patency was 100%. Clinical success at 30 days, 6 months, and 12 months, respectively, was 73%, 67%, and 67%.

**Conclusions:** AMI is still a devastating event. If PMAS is not feasible, ROMS is a reliable alternative and is associated with a relatively low mortality and morbidity rate.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Sep;60(3):726-34  
Impact factor: 2.980

---

## 5. Necessity of amoxicillin clavulanic acid in addition to prednisolone in mild-to-moderate COPD exacerbations

Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Hendrix R, Kerstjens H, van der Palen J

**Background:** The effectiveness of antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations is still a matter of debate, especially in outpatients with an intermediate probability of bacterial infection.

**Methods:** In this study, 35 COPD outpatients diagnosed by their chest physician with moderately severe COPD exacerbation, but without pneumonia, were randomised in a double blind, placebo-controlled study. Patients had one or two of the following characteristics: a positive Gram's stain of the sputum, 2 or more exacerbations in the previous year, a decrease in lung function of >200 mL and >12%. Patients received amoxicillin clavulanic acid (500/125 mg three times daily)

or placebo for 7 days, always combined with a course of prednisolone (30 mg/day) for 7 days. Primary outcome was duration of the exacerbation. Additionally, we measured severity of the exacerbation, health-related quality of life, sputum parameters, number of relapses within 28 days and the number of re-exacerbations within 4 months after the study.

**Results:** There was no difference observed in time to resolution of the exacerbation between the two groups (HR=1.12; (95% CI 0.5 to 2.3; p=0.77)), nor in any other treatment parameter.

**Conclusions:** We detected no evidence for the effectiveness of addition of antibiotics to prednisolone for COPD exacerbations of moderate severity and with intermediate probability of bacterial infection in this underpowered study. More placebo-controlled studies are needed to properly define subgroups of COPD outpatients in which antibiotics are of additional value.

Trials registration number: clinical trial registered with [http://www.trialregister.nl/\(NTR351\)](http://www.trialregister.nl/(NTR351)).

Gepubliceerd: BMJ Open Respir Res 2014;1(1):e000052  
Impact factor: 0

---

## 6. Aortic valve dysfunction and aortic dilation in adults with coarctation of the aorta

Clair M, Fernandes SM, Khairy P, Graham DA, Krieger EV, Opatowsky AR, Singh MN, Colan SD, Meijboom EJ, Landzberg MJ

**Objectives:** To determine the prevalence of aortic valve dysfunction, aortic dilation, and aortic valve and ascending aortic intervention in adults with coarctation of the aorta (CoA).

**Background:** Aortic valve dysfunction and aortic dilation are rare among children and adolescents with CoA. With longer follow-up, adults may be more likely to have progressive disease.

**Methods:** We retrospectively reviewed all adults with CoA, repaired or unrepaired, seen at our center between 2004 and 2010.

**Results:** Two hundred sixteen adults (56.0% male) with CoA were identified. Median age at last evaluation was 28.3 (range 18.0 to 75.3) years. Bicuspid aortic valve (BAV) was present in 65.7%. At last follow-up, 3.2% had moderate or severe aortic stenosis, and 3.7% had moderate or severe aortic regurgitation. Dilation of the aortic root or ascending aorta was present in 28.0% and 41.6% of patients, respectively. Moderate or severe aortic root or ascending aortic dilation (z-score > 4) was present in 8.2% and 13.7%, respectively. Patients with BAV were more likely to have moderate or severe ascending aortic dilation compared with those without BAV (19.5% vs. 0%; P < 0.001). Age was associated with ascending aortic dilation (P = 0.04). At most recent follow-up, 5.6% had undergone aortic valve intervention, and 3.2% had aortic root or ascending aortic replacement.

**Conclusion:** In adults with CoA, significant aortic valve dysfunction and interventions during early adulthood were uncommon. However, aortic dilation was prevalent, especially of the ascending aorta, in patients with BAV.

### **7. Alexithymia in patients with substance use disorders: State or trait?**

de Haan HA, [van der Palen J](#), Wijdeveld TG, Buitelaar JK, De Jong CA

Previous research on substance use disorders (SUD) has yielded conflicting results concerning whether alexithymia is a state or trait, raising the question of how alexithymia should be addressed in the treatment of SUD-patients. The absolute and relative stabilities of alexithymia were assessed using the Toronto Alexithymia Scale (TAS-20) and its subscales. In total, 101 patients with SUD were assessed twice during a 3-week inpatient detoxification period while controlling for withdrawal symptoms and personality disorder traits. The relative stability of the total TAS-20 and subscales was moderate to high but showed remarkable differences between baseline low, moderate, and high alexithymic patients. A small reduction in the mean levels of the total TAS-20 scores and those of one subscale revealed the absence of absolute stability. The levels of alexithymia were unrelated to changes in withdrawal symptoms, including anxiety- and depression-like symptoms. The differences between low, moderate, and high alexithymic patients in terms of the change in alexithymia scores between baseline and follow-up indicated a strong regression to the mean. The findings suggest that alexithymia in SUD patients as measured using the TAS-20 is both a state and trait phenomenon and does not appear to be related to changes in anxiety- and depression-like symptoms.

Gepubliceerd: Psychiatry Res 2014 Jan 10;216(1):137-45  
Impact factor: 3.175

---

### **8. Education in COPD self-management: only part of the game**

Effing T, [van der Palen J](#), Frith P

Gepubliceerd: Respirology 2014;19:151-2  
Impact factor: 3.495

---

### **9. Development of a self-treatment approach for patients with COPD and comorbidities: an ongoing learning process**

Effing TW, Lenferink A, Buckman J, Spicer D, Cafarella PA, Burt MG, Bassett KL, van Ommeren C, Anesbury S, van der Valk PD, Frith PA, [van der Palen J](#)

**Background:** Patient-initiated action plans are an important component of COPD self-management (SM) interventions. When integrated into SM interventions, these action plans have proven to be effective in reducing exacerbation severity, hospitalisations, and costs and in improving health status in patients with COPD without severe comorbidities. Because of overlap in symptoms, a self-treatment (ST) approach that focuses solely on traditional symptoms of COPD is inadequate for patients with COPD and comorbidities. The COPE-III SM intervention combines (I)



patient-initiated action plans that are tailored to the individual's co-morbid disease(s), and (II) ongoing nurse support. In this paper we provide information regarding the integration of information from two previous COPD SM studies (COPE I and II) in the development of the current COPE-III ST approach.

**Material and Methods:** COPE-III ST materials include daily symptom diaries and action plans that take patient's common comorbidities [chronic heart failure (CHF), anxiety, depression, ischaemic heart disease (IHD), and diabetes] into account. The comorbid diary and action plans components were developed in collaboration with multiple disease-experts.

**Results:** Previous SM studies have highlighted some essential topics that need to be considered when developing a SM or ST approach: 'when to initiate ST', 'how to optimize materials and safety', and 'how to achieve behavioural change'. In the COPE-III study, ST is initiated after a significant change in symptoms. This is consistent with the COPE-II approach and was implemented because disease symptoms are often present even when patients are stable. We have tried to ensure patient safety by providing an easily accessible case-manager to patients throughout their involvement in the study. Furthermore, a psychologist has ensured the use of behavioural change techniques throughout the intervention.

**Conclusions:** We should continue to learn from our experiences with SM interventions to further optimize future SM and ST interventions. The use of materials that are suitable for different levels of patient literacy and the training of health care providers are other points of improvement.

Gepubliceerd: J Thorac Dis 2014 Nov;6(11):1597-605

Impact factor: 0

---

#### **10. Reply to "Colistin Resistance during Selective Digestive Tract Decontamination Is Uncommon"**

Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, [van der Palen J](#), Vandenbroucke-Grauls CM

Gepubliceerd: Antimicrob Agents Chemother 2014 Jan;58(1):627

Impact factor: 4.451

---

#### **11. The effect of upper eyelid blepharoplasty on eyebrow position**

Huijing MA, [van der Palen J](#), van der Lei B

**Background:** Although upper eyelid blepharoplasty is one of the most frequently performed facial plastic surgical procedures, there is no consensus of opinion about the effect of an upper eyelid blepharoplasty on the position of the eyebrows in a general population.

**Objectives:** This study was undertaken to determine this effect and to investigate whether preoperative compensatory rhytidosis of the forehead may cause a significantly greater postoperative lowering of the eyebrows.

**Methods:** An evaluation of 140 consecutive patients with complaints of visual impairment was performed, who underwent an upper eyelid blepharoplasty. The position of the eyebrows was measured pre- and postoperatively at three positions

for each eye. In addition, the role of compensatory rhytidosis on eyebrow position was determined by classifying horizontal forehead lines.

**Results:** The mean drop in eyebrow position for all patients ranged from 0.35% to 1.23%. In females (n = 126), there was no significant postoperative drop in eyebrow position. In males (n = 14), however, one out of six measured distances (centre of pupil, lateral iris and lateral canthus) displayed a significant lowering of the eyebrow (p = 0.005).

**Conclusions:** Our results show that the position of the eyebrow is not lowered significantly after an upper eyelid blepharoplasty performed among women with dermatochalasis and functional complaints of visual impairment. Male patients showed a slight trend of lowering of the eyebrows postoperatively. Preoperative lifting of the eyebrows by means of frontalis muscle activity did not influence the position of the eyebrows postoperatively, although forehead lines did seem to diminish significantly.

Gepubliceerd: J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014 Sep;67(9):1242-7

Impact factor: 1.474

---

## 12. Pattern of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy

Jobsen J, van der Palen J, Riemersma S, Heijmans H, Ong F, Struikmans H

**Purpose:** To analyze the incidence and prognostic factors of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving therapy (BCT) in a large, population-based, single-center study with long-term follow-up.

**Methods and Materials:** We analyzed 3595 cases in which BCT was performed in 3824 women with stage I or II breast cancer. The incidence of IBTR was analyzed over time and was based on IBTR as first event.

**Results:** The 15-year local relapse-free survival was 90.9%. The hazard estimates for IBTR showed a time course with 2 peaks, the first at approximately 5 years and the second, twice as high, at 12 years. Stratifying subjects by age and margin status showed that, for women  $\leq 40$  years old with negative margins, adjuvant systemic therapy led to a 5-fold reduced risk of recurrence compared to none, and the presence of lymph vascular space invasion (LVSI) had a 3-fold increased risk compared to its absence. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI (hazard ratio [HR] 2.5) and the presence of lobular carcinoma in situ in the lumpectomy specimen (HR 2.3) were the only 2 risk factors.

**Conclusions:** We demonstrated a pattern in risk of IBTR over time, with 2 peaks, first at approximately 5 years and a second, much higher peak at approximately 12 years, especially for women  $\leq 40$  years old. For women  $\leq 40$  years old with tumor-free resection margins, we noted that the absence of adjuvant systemic therapy and the presence of LVSI were independent prognostic factors of IBTR. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI and the presence of lobular carcinoma in situ were independent risk factors.

Gepubliceerd: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 Aug 1;89(5):1006-14

Impact factor: 4.176

---

---

### 13. Towards tailoring of self-management for patients with chronic heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a protocol for an individual patient data meta-analysis

Jonkman NH, Westland H, Trappenburg JC, Groenwold RH, Effing-Tijdhof TW, Troosters T, [van der Palen J](#), Bourbeau J, Jaarsma T, Hoes AW, Schuurmans MJ

**Introduction:** Self-management interventions in patients with chronic conditions have received increasing attention over the past few years, yet the meta-analyses encountered considerable heterogeneity in results. This suggests that the effectiveness of self-management interventions must be assessed in the context of which components are responsible for eliciting the effect and in which subgroups of patients the intervention works best. The aim of the present study is to identify condition-transcending determinants of success of self-management interventions in two parallel individual patient data meta-analyses of self-management trials in patients with congestive heart failure (CHF) and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Methods and Analysis:** Investigators of 53 randomised trials (32 in CHF and 21 in COPD) will be requested to share their de-identified individual patient data. Data will be analysed using random effects models, taking clustering within studies into account. Effect modification by age, sex, disease severity, symptom status, comorbid conditions and level of education will be assessed. Sensitivity analyses will be conducted to assess the robustness of the findings.

**Ethics and Dissemination:** The de-identified individual patient data are used only for the purpose for which they were originally collected and for which ethical approval has been obtained by the original investigators. Knowledge on the effective ingredients of self-management programmes and identification of subgroups of patients in which those interventions are most effective will guide the development of evidence-based personalised self-management interventions for patients with CHF and COPD as well as with other chronic diseases. Trial registration number prospero: CRD42013004698.

Gepubliceerd: BMJ Open 2014;4(5):e005220  
Impact factor: 2.063

---

### 14. Relation between B-mode Gray-scale Median and Clinical Features of Carotid Stenosis Vulnerability

Kolkert JL, Meerwaldt R, Loonstra J, Schenk M, [van der Palen J](#), van den Dungen JJ, Zeebregts CJ

**Background:** Vulnerability of the carotid plaque might be useful as a predictor for ischemic stroke risk. The gray-scale median (GSM) of the carotid plaque at B-mode imaging has been described as an objective tool to quantify vulnerability. However, its use is disputed in the published literature. This study sought to validate the GSM as a predictor for carotid plaque vulnerability.

**Methods:** We included 89 consecutive patients (64 men; mean +/- SD age: 68 +/- 1 years) who were evaluated for carotid endarterectomy. The GSM was derived from preoperative B-mode images and related to the presence of clinical symptoms, the presence of ipsilateral infarction on neuroimaging, and to the number of intraoperative ipsilateral microemboli (ME) detected by transcranial Doppler ultrasonography. In addition, we combined the GSM with its standard deviation (GSM-SD), which we hypothesized to be a measure for plaque heterogeneity and thereby vulnerability.

**Results:** B-mode imaging revealed a wide variety in GSM among all plaques (median: 36; range: 6-89). The GSM could not be related to cardiovascular risk factors and was not different between symptomatic and asymptomatic patients (37.8 +/- 8.9 vs 37.6 +/- 17.1; P = 0.97). The GSM of plaques in patients with ipsilateral ischemic lesions on neuroimaging did also not differ from plaques in patients without (36.0 +/- 14.6 vs 37.8 +/- 16.9; P = 0.64). Finally, no relation between GSM and the presence of intraoperative ME (Spearman correlation; n = 73; rho = 0.039; P = 0.75) was found. Combining GSM with its GSM-SD also could not identify more vulnerable plaques.

**Conclusions:** No relation was found between the GSM and any clinical, radiologic, or intra- and postoperative neurologic phenomena. These data showed no additional value of the use of GSM in evaluating plaque vulnerability.

Gepubliceerd: Ann Vasc Surg 2014 Feb;28(2):404-10  
Impact factor: 1.029

---

### 15. Scar tissue and microvolt T-wave alternans

Kraaier K, Olimulder MA, Galjee MA, van Dessel PF, van der Palen J, Wilde AA, Scholten MF

Microvolt T-wave alternans (MTWA) is an electrocardiographic marker for predicting sudden cardiac death. In this study, we aimed to study the relation between MTWA and scar assessed with cardiac magnetic resonance imaging (CMR) in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) or dilated cardiomyopathy (DCM). Sixty-eight patients with positive or negative MTWA and analysable CMR examination were included. Using CMR and the delayed enhancement technique, left ventricular ejection fraction (LVEF), volumes, wall motion and scar characteristics were assessed. Overall, positive MTWA (n = 40) was related to male gender (p = 0.04), lower LVEF (p = 0.04) and increased left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) (p < 0.01). After multivariate analysis, male gender (p = 0.01) and lower LVEF remained significant (p = 0.02). Scar characteristics (presence, transmural, and scar score) were not related to MTWA (all p > 0.5). In the patients with ICM (n = 40) scar was detected in 38. Positive MTWA (n = 18) was related to higher LVEDV (p = 0.05). In patients with DCM (n = 28), scar was detected in 11. Trends were found between positive MTWA (n = 15) and male gender (p = 0.10), lower LVEF (p = 0.10), and higher LVEDV (p = 0.09). In both subgroups, the presence, transmural, or extent of scar was not related to MTWA (all p > 0.45). In this small study, neither in patients with ICM or DCM a relation was found between the occurrence of MTWA

and the presence, transmural or extent of myocardial scar. Overall there was a significant relation between heart failure remodeling parameters and positive MTWA.

Gepubliceerd: Int J Cardiovasc Imaging 2014 Feb 23;30(4):773-9  
Impact factor: 2.322

---

**16. Comparison of 3 biodegradable polymer and durable polymer-based drug-eluting stents in all-comers (BIO-RESORT): Rationale and study design of the randomized TWENTE III multicenter trial**

Lam MK, Sen H, Tandjung K, van Houwelingen KG, de Vries AG, Danse PW, Schotborgh CE, Scholte M, Lowik MM, Linssen GC, IJzerman MJ, van der Palen J, Doggen CJ, von Birgelen C

**Aim:** To evaluate the safety and efficacy of 2 novel drug-eluting stents (DES) with biodegradable polymer-based coatings versus a durable coating DES.

**Methods and Results:** BIO-RESORT is an investigator-initiated, prospective, patient-blinded, randomized multicenter trial in 3540 Dutch all-comers with various clinical syndromes, requiring percutaneous coronary interventions (PCI) with DES implantation. Randomization (stratified for diabetes mellitus) is being performed in a 1:1:1 ratio between ORSIRO sirolimus-eluting stent with circumferential biodegradable coating, SYNERGY everolimus-eluting stent with abluminal biodegradable coating, and RESOLUTE INTEGRITY zotarolimus-eluting stent with durable coating. The primary endpoint is the incidence of the composite endpoint target vessel failure at 1 year, consisting of cardiac death, target vessel-related myocardial infarction, or clinically driven target vessel revascularization. Power calculation assumes a target vessel failure rate of 8.5% with a 3.5% non-inferiority margin, giving the study a power of 85% (alpha level .025 adjusted for multiple testing). The impact of diabetes mellitus on post-PCI outcome will be evaluated. The first patient was enrolled on December 21, 2012.

**Conclusions:** BIO-RESORT is a large, prospective, randomized, multicenter trial with three arms, comparing two DES with biodegradable coatings versus a reference DES with a durable coating in 3540 all-comers. The trial will provide novel insights into the clinical outcome of modern DES and will address the impact of known and so far undetected diabetes mellitus on post-PCI outcome.

Gepubliceerd: Am Heart J 2014 Apr;167(4):445-51  
Impact factor: 4.555

---

**17. Identifying key domains of health-related quality of life for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the patient perspective**

Paap M, Bode C, Lenferink L, Groen LC, Terwee CB, Ahmed S, Eilayyan O, van der Palen J

**Background:** Numerous instruments are available to measure HRQoL in patients with COPD, covering a wide array of domains ranging from symptoms such as dyspnea, cough and wheezing, to social and emotional functioning. Currently no

information or guide is available yet to aid the selection of domains for a particular study or disease population. The aim of this paper is to identify which domains of health-related quality of life (HRQoL) are most important with respect to Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), from the patient perspective.

**Methods:** Twenty-one Dutch patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) were asked to describe important domains impacted by COPD freely; second, they were presented with cues (domains from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) framework) and were asked to select the domains that were most relevant to them. During the interview, the patients were asked to indicate in which way the selected domains impact their lives. Both the answers to the open question, and the patient statements motivating nomination of PROMIS domains were coded into themes.

**Results:** The most relevant (sub)domains of HRQoL for patients with COPD were: physical health (fatigue, physical functioning), social health (instrumental support, ability to participate in social roles and activities, companionship, and emotional support), and coping with COPD.

**Conclusion:** We identified which domains of HRQoL are most important to patients with COPD. One of these (coping with COPD) is not explicitly covered by PROMIS, or by traditional questionnaires that are used to measure HRQoL in COPD.

Gepubliceerd: Health Qual Life Outcomes 2014 Jul 9;12(1):106  
Impact factor: 2.099

---

### 18. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease in a regional controlled case study

Rossier MC, Mivelaz Y, Addor MC, Sekarski N, Meijboom EJ, Vial Y

**Aims:** This study evaluated the evolution of the prenatal diagnosis of congenital heart disease (CHD) between 2003 and 2008 and its repercussion for the CHD prevalence rate at birth in a well-defined population (Canton of Vaud, Switzerland).

**Methods and Results:** All 572 cases of CHD reported in the Eurocat Registry of Vaud-Switzerland between 1.5.2003 and 31.12.2008 were analysed and compared with the cases in our clinical database. CHD cases were divided into five different groups according to heart disease severity. The prenatal detection rates increased significantly between 2003 and 2008, with a mean detection rate of 25.2%. There was a significantly higher rate of prenatal diagnosis in the first four groups of CHD severity, with the highest detection rate (87.5%) found in the group with the most severe CHD (group 1). In this group, 85.7% of cases resulted in a termination of pregnancy, and there was a consequent 75% reduction in the prevalence of severe major cardiac malformation at birth. Detection rates were 66% in group 2, 68.6% in group 3, and the lowest in groups 4 and 5, with rates of 25.9% and 12.9%, respectively.

**Conclusion:** This study shows that the prenatal detection rate for CHD increased in a well-defined population over the study period. Prenatal diagnosis thus has had a major impact on patients with the most severe types of CHD and has resulted in a significant reduction in severe CHD at birth.

### 19. Perinatal arrhythmias

Sekarski N, Meijboom EJ, Di Bernardo S, Ksontini TB, Mivelaz Y

Cardiac arrhythmias are very frequent in fetuses and newborns. The prognosis depends on the nature of the arrhythmias but is most often either spontaneously benign or following short-term medication administration. A correct diagnosis is essential for both management and prognosis. It is based on echocardiography during the fetal period and mainly on history, physical exam, and electrocardiogram after birth, but other modalities are available to record transient arrhythmic events. Irregular rhythms are mostly benign and rarely require therapy. In most fetuses and infants, tachyarrhythmias resolve spontaneously or require short-term administration of antiarrhythmics. Approximately one third of these may recur later on, especially during adolescence. Persistent bradyarrhythmias might require pacemaker implantation when associated with failure to thrive or with risk of sudden death.

**Conclusion:** Arrhythmias in fetuses and infants are very common and mostly benign. History, physical exam, and recording of the arrhythmia are essential to make a correct diagnosis and establish an appropriate management for the rare potentially harmful arrhythmias.

Gepubliceerd: Eur J Pediatr 2014 Aug;173(8):983-96  
Impact factor: 1.983

---

### 20. Clinical outcome following second-generation drug-eluting stent use for off-label versus on-label indications: insights from the two-year outcome of the TWENTE trial

Sen H, Lam MK, Tandjung K, Basalus MW, de Man FH, Louwerenburg JH, Stoel MG, van Houwelingen GK, Lowik MM, Linssen GC, Said SA, Nienhuis MB, Verhorst PM, van der Palen J, von Birgelen C

**Aims:** Drug-eluting stents (DES) were first used on-label - in simple patients with low clinical risk and easily accessible lesions. Currently, DES are increasingly used off-label - in complex patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) with historically higher event risk. Therefore, our aim was to investigate whether patients with off-label indications for DES use had similar outcomes compared to patients who were treated for on-label indications only. We analysed two-year follow-up data of 1,387 TWENTE trial patients, treated with second-generation everolimus-eluting XIENCE V or zotarolimus-eluting Resolute stents, and compared off-label vs. on-label DES use with regard to the following clinical endpoints: cardiac death, myocardial infarction (MI), periprocedural MI ( $\leq 48$  hrs), and target vessel revascularisation (TVR). Patients with off-label DES use ( $n=1,033$ ; 74.5%) had more diabetes (22.9% vs. 17.5%;  $p=0.032$ ), previous MI (35.9% vs. 22.3%;  $p<0.001$ ), type B2/C lesions (84.7% vs. 62.7%;  $p<0.001$ ), and acute coronary syndromes (57.8% vs. 33.3%;  $p<0.001$ ). Nevertheless, cardiac death and TVR rates were similar to

those of patients with on-label DES use ( $p>0.8$ ). Following off-label DES use, there was a higher incidence of PMI (5.0% vs. 1.4%;  $p=0.003$ ), of which only 1.1% reached creatine kinase levels  $>5\times$  the upper limit of normal (ULN). Despite differences in risk profile, patients with off-label DES use did not differ from patients with on-label DES use in clinical endpoints other than periprocedural MI. These largely positive findings underline the favourable safety profile of second-generation DES.

Gepubliceerd: EuroIntervention 2014 Oct 22;10(6):664-71  
Impact factor: 3.758

---

## 21. Gender Differences in Psychological Distress and Quality of Life in Patients with an ICD 1-Year Postimplant

Starrenburg A, Pedersen S, van den Broek K, Kraaier K, Scholten M, van der Palen J

**Background:** Gender differences in patient-reported outcomes in patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) have been researched, but findings are inconclusive and mostly based on cross-sectional study designs. To gain a better insight into potential determinants of psychological distress and health-related quality of life (HQOL), we examined the relationship between gender and patient-reported outcomes in patients with an ICD in the first year after ICD implantation.

**Methods:** Consecutive patients ( $N = 300$ ) receiving an ICD between September 2007 and February 2010 at Medisch Spectrum Twente hospital, the Netherlands, completed several questionnaires to assess psychological distress and HQOL prior to ICD implantation and at 2 months, 5 months, 8 months, and 12 months postimplantation.

**Results:** Correcting for clinical confounders (e.g., left ventricular ejection fraction, ICD indication, comorbidities, ICD shocks), women reported higher levels of anxiety ( $P = 0.021$ ) and shock-related anxiety ( $P = 0.047$ ) than men in the course of a year. On most HQOL subscales, no gender differences were found, except for subscale Physical functioning, where women reported higher levels of improvement compared to men ( $P = 0.008$ ). Gender was independently associated with poorer device-related acceptance, but only on the Florida Patient Acceptance Scale domain Body image concerns ( $P = 0.043$ ), with women expressing higher levels of concerns about their body image compared to men.

**Conclusions:** Women report higher levels of general and shock-related anxiety, and higher levels of body image concerns than men. Women showed more improvement in physical functioning. Screening patients before and after ICD implantation for general and shock anxiety may help determine patients who could benefit from psychological counseling.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Feb 15;37(7):843-52  
Impact factor: 1.250

---



## 22. Psychological indices as predictors for phantom shocks in implantable cardioverter defibrillator recipients

Starrenburg A, Kraaier K, Pedersen S, Scholten M, van der Palen J

**Background:** A phantom shock-the sensation of an implantable cardioverter defibrillator (ICD) discharge in the absence of an actual discharge-is a phenomenon that can occur in ICD patients. Little is known about the influence of psychological factors on the incidence of phantom shocks. We evaluated psychological correlates of phantom shocks 2 years post-ICD implant in a cohort of Dutch ICD recipients.

**Methods:** Consecutive patients (N = 300; 87.5% men; mean age = 62.3) willing to participate in a prospective study (Twente ICD Cohort Study) on psychological factors in ICD recipients received an ICD between September 2007 and February 2010. At baseline, patients complete the 36-item Short Form Health Survey, Hospital Anxiety and Depression Scale, and the Type D Scale. Lifetime presence of anxiety and depression was assessed with the MINI structural interview.

**Results:** During a follow-up of 24 months, 16 patients (5.4%) experienced a phantom shock. Median time to (first) phantom shock was 13 weeks (range 0-48 weeks). In univariable analysis, no significant relationships were found between clinical or psychological indices and the occurrence of phantom shocks, nor was there an association between phantom shocks and type D personality, symptoms of anxiety, or a history of anxiety and depression.

**Conclusions:** Neither symptoms of anxiety and depression nor psychiatric history were associated with the occurrence of phantom shocks. Further studies using more explorative, qualitative research techniques are warranted to examine the correlates of phantom shocks.

Gepubliceerd: Pacing Clin Electrophysiol 2014 Jun;37(6):768-73

Impact factor: 1.250

---

## 23. A telehealth program for self-management of COPD exacerbations and promotion of an active lifestyle: a pilot randomized controlled trial

Tabak M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Hermens H, Vollenbroek-Hutten M

The objective of this pilot study was to investigate the use of and satisfaction with a chronic obstructive pulmonary disease (COPD) telehealth program applied in both primary and secondary care. The program consisted of four modules: 1) activity coach for ambulant activity monitoring and real-time coaching of daily activity behavior, 2) web-based exercise program for home exercising, 3) self-management of COPD exacerbations via a triage diary on the web portal, including self-treatment of exacerbations, and 4) teleconsultation. Twenty-nine COPD patients were randomly assigned to either the intervention group (telehealth program for 9 months) or the control group (usual care). Page hits on the web portal showed the use of the program, and the Client Satisfaction Questionnaire showed satisfaction with received care. The telehealth program with decision support showed good satisfaction (mean 26.4, maximum score 32). The program was accessed on 86% of the treatment days, especially the diary. Patient adherence with the exercise scheme was low (21%). Health care providers seem to play an important role in

patients' adherence to telehealth in usual care. Future research should focus on full-scale implementation in daily care and investigating technological advances, like gaming, to increase adherence.

Gepubliceerd: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2014;9:935-44  
Impact factor: 2.732

---

#### **24. Inpatient treatment of children and adolescents with severe obesity in the Netherlands: a randomized clinical trial**

van der Baan-Slootweg O, Benninga MA, Beelen A, van der Palen J, Tamminga-Smeulders C, Tijssen JG, van Aalderen WM

**Importance:** Severe childhood obesity has become a major health problem, and effective, evidence-based interventions are needed. The relative effectiveness of inpatient compared with ambulatory treatment remains unknown.

**Objective:** To determine whether an inpatient treatment program is more effective than an ambulatory treatment program at achieving a sustained weight loss in children and adolescents with severe obesity.

**Design, Setting, and Participants:** We conducted a randomized clinical trial with a 2-year follow-up at a tertiary referral center for pediatric obesity in the Netherlands. We recruited 90 children and adolescents aged 8 to 18 years with severe obesity (body mass index [BMI] z score,  $\geq 3.0$  or  $>2.3$  with obesity-related health problems).

**Interventions:** Patients were randomly assigned to an inpatient (6 months of hospitalization on working days) or an ambulatory (12 days of hospital visits at increasing intervals during a 6-month period) treatment program. Both treatment programs involved an intensive, family-based, lifestyle intervention, including exercise, nutritional education, and behavior modification for the patients and their caregiver(s).

**Main Outcome and Measures:** Change in BMI z score. Secondary outcomes included fasting insulin, fasting plasma glucose, 2-hour plasma glucose, and lipid levels, insulin sensitivity, liver function test results, waist circumference, blood pressure, body composition, and aerobic fitness (peak oxygen consumption, Vo<sub>2</sub>). Outcomes were analyzed by intention to treat.

**Results:** Immediately after treatment, reductions in the BMI z score were significantly larger for the inpatient than the ambulatory groups (mean [SE] difference, -0.26 [0.12; 95% CI, -0.59 to -0.01];  $P = .04$ ). Change from baseline for the BMI z score in the inpatient group was -18.0% ( $P = .001$ ) immediately after treatment, -8.5% ( $P = .008$ ) at 18 months, and -6.3% ( $P = .38$ ) at 30 months; in the ambulatory group, changes from baseline were -10.5% ( $P = .001$ ), -6.2% ( $P = .39$ ), and -1.5% ( $P > .99$ ), respectively. The favorable outcomes of the inpatient group could not be sustained at 12 and 24 months after treatment. In addition, significant differences in favor of the inpatient group immediately after treatment were found for levels of fasting insulin (-6.37 IU/L;  $P = .02$ ), total cholesterol (-19.51 mg/dL;  $P = .01$ ), low-density lipoprotein cholesterol (-13.48 mg/dL;  $P = .03$ ), and triglycerides (-25.39 mg/dL;  $P = .01$ ), and insulin sensitivity (-1.37;  $P = .02$ ), fat mass (-3.31%;  $P = .03$ ), and peak Vo<sub>2</sub> (378.2 mL/min;  $P = .01$ ).

**Conclusions and relevance:** In severely obese children and adolescents, inpatient treatment was superior to ambulatory treatment immediately after treatment, but effects were not sustained at long-term follow-up. These findings stress the need to further study maintenance strategies for sustainable weight loss. Trial Registration trialregister.nl Identifier: NTR1172.

Gepubliceerd: JAMA Pediatr 2014 Sep 1;168(9):807-14  
Impact factor: 4.252

---

## 25. In response

van der Meer S, Trippolini M, [van der Palen J](#), Verhoeven J, Reneman M

Gepubliceerd: Spine (Phila Pa 1976 ) 2014 Mar 15;39(6):529  
Impact factor: 2.447

---

## 26. Relationship between self-reported disability and functional capacity in patients with whiplash associated disorder

van der Meer S, Reneman MF, Verhoeven J, [van der Palen J](#)

**Purpose:** Patients with chronic Whiplash Associated Disorders (WAD) report symptoms and disability. Neither the relationship between self-reported disability and functional capacity, nor its predictors have been investigated in patients with WAD. This was the purpose of this study.

**Method:** This was a cross-sectional study. Participants were patients with WAD on sick leave. Self-reported disability was assessed with the Neck Disability Index (NDI). Functional capacity was assessed with a six-item neck functional capacity evaluation (FCE). Correlation coefficients were used to express the relationship between NDI (total and items) and FCE. Multivariate linear regression analyses were performed to identify independent predictors of NDI and FCE.

**Results:** Forty patients were measured, of whom 18 (45 %) were male. Mean age was 33 years, median duration of complaints was 12 months, and 75 % had a pending insurance claim. Correlations between NDI and FCE tests varied from -0.39 to -0.70. Independent predictors of NDI were pain intensity and a pending claim, explaining 43 % of the variance. independent predictors of fce were ndi, gender, and pain intensity, explaining 20-55 % of the variance.

**Conclusions:** Self-reported disability and functional capacity are related but different. Both can part be predicted by pain intensity. A pending claim can predict higher self-reported disability. Both constructs are complementary and are recommended to determine disability in patients with WAD comprehensively.

Gepubliceerd: J Occup Rehabil 2014 Sep;24(3):419-24  
Impact factor: 1.917

---

## 27. Author's response

van der Palen J, van der Valk PD, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M

Gepubliceerd: Expert Opin Drug Deliv 2014 May;11(5):824-5  
Impact factor: 4.116

---

**28. Genuair((R)) in chronic obstructive pulmonary disease: a novel, user-friendly, multidose, dry-powder inhaler**

van der Palen J

Inhaled corticosteroids and bronchodilators, which are pivotal to the management of respiratory diseases, are delivered by numerous devices, including pressurized metered-dose inhalers and dry-powder inhalers. However, patient adherence to these medications is suboptimal and incorrect inhaler technique is endemic, meaning that insufficient drug quantities are frequently delivered to the lungs. Genuair((R)) (Almirall SA, Spain) is a novel, breath-actuated, multidose dry-powder inhaler designed to achieve reliable and effective delivery of inhaled medicines - including aclidinium bromide - to patients with chronic obstructive pulmonary disease. In addition to describing Genuair's design, which incorporates multiple feedback mechanisms in order to confirm effective medication uptake, this article discusses the performance characteristics of the inhaler, its efficiency in terms of drug deposition and the results of recent patient preference and satisfaction studies.

Gepubliceerd: Ther Deliv 2014 Jul;5(7):795-806  
Impact factor: 0

---

**29. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow**

van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, Huisman AB, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelkerken RH

**Background:** The mesenteric circulation has an extensive collateral network. Therefore, stenosis in one or more mesenteric arteries does not necessarily lead to symptoms. The objective of this study was to determine the effect of collateral flow on celiac artery (CA) and superior mesenteric artery (SMA) duplex parameters.

**Methods:** Between 1999 and 2007, a cohort of 228 patients analyzed for suspected chronic mesenteric syndrome was studied. Stenosis of the mesenteric vessels and collateral flow patterns were identified on angiography and categorized. The effect of stenosis in one mesenteric vessel and the presence of collaterals from the other unaffected vessel was examined in both the CA and SMA.

**Results:** Stenosis of the CA resulted in a significantly higher peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity in the normal SMA without stenosis. This was also found for the CA without stenosis in the presence of a stenosis of the SMA. An incremental effect of the severity of the CA stenosis was found with a mean SMA PSV of 158 cm/s when normal and 259 cm/s when occluded. The presence of collaterals had a clear effect on duplex parameters of the angiographically normal

SMA. In the presence of collaterals and a 70% CA stenosis, the PSV in the normal SMA was significantly higher ( $P = .025$ ).

**Conclusions:** This study shows that stenosis in either the CA or SMA increases flow velocities in the other unaffected mesenteric artery. This increase was correlated with the presence of collaterals. Collaterals and stenoses in one of the mesenteric arteries may lead to mimicking or overgrading of stenosis in the other mesenteric artery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jul;60(1):111-9  
Impact factor: 2.980

---

### 30. Stable state MR-proadrenomedullin level is a strong predictor for mortality in COPD patients

Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer MG, van der Valk PD, van der Palen J, Kerstjens HA, Hendrix MG

**Background:** Midrange-proadrenomedullin (MR-proADM) has been shown to be elevated in patients hospitalized for an acute exacerbation of COPD (AECOPD) and in patients with community acquired pneumonia. MR-proADM when measured during AECOPD has also been shown to be a predictor for mortality, we hypothesized that MR-proADM levels measured in a stable state could also predict mortality.

**Methods:** We included 181 patients in whom we had paired plasma samples for MR-proADM determinations during stable state and at hospitalization for AECOPD when they also produced sputum. Time to death or censoring was compared between patients with MR-proADM above or below the median of 0.71 nmol/L. The predictive value of MR-proADM for survival was determined by calculating the C statistic.

**Results:** COPD patients with MR-proADM levels  $> 0.71$  nmol/L in stable state had a 3-fold higher risk of dying than patients with MR-proADM levels  $\leq 0.71$  nmol/L (HR 2.98 (95% CI 1.51-5.90); C statistic 0.76). The corrected Odds Ratio for one year mortality was 8.90 (95% CI 1.94 - 44.6) in patients with high MR-proADM levels measured in stable state, compared to patients with low levels.

**Conclusions:** MR-proADM measured in stable state showed to be a strong predictor for mortality in COPD patients. MR-proADM is far more convenient to measure than other predictors for mortality in COPD such as the BODE score.

Gepubliceerd: Chest 2014;145(3):534-41  
Impact factor: 7.132

---

### 31. Response

Zuur-Telgen MC, Brusse-Keizer MG, van der Palen J, van der Valk PD, Kerstjens HA, Hendrix MG

Gepubliceerd: Chest 2014 Aug;146(2):e65-e66  
Impact factor: 7.132

---

### 32. A community-based exercise programme in COPD self-management: Two years follow-up of the COPE-II study

Zwerink M, van der Palen J, Kerstjens HA, van der Valk PD, Brusse-Keizer M, Zielhuis G, Effing T

**Introduction:** It is still unknown how best to maintain effects of exercise programmes in COPD in the long-term. We present the long-term effects of a community-based exercise programme incorporated in a self-management programme, compared to a self-management programme only in patients with COPD.

**Methods:** All included patients participated in four self-management sessions. Additionally, patients in the intervention group participated in an 11-month community-based exercise programme led by physiotherapists. Patients trained three times/week for six months and two times/week during the subsequent five months. To encourage a behavioural change towards exercise, one of these weekly training sessions was home-based (unsupervised). No formal exercise training was offered to intervention patients in the second year.

**Results:** The intervention was assigned to 80 patients, and the control condition to 79 patients. 82.5% and 78.5% of the intervention and control group, respectively, completed 24 months follow-up. Modified intention-to-treat analyses were performed. Although statistically significant after 12 months (35.1 m (95%CI: 8.4-61.8)), the between-group difference on maximal exercise capacity was not statistically significant after 24 months (12.2 m (95%CI: -16.6 to 41.0)). Nevertheless, the between-group difference in daily physical activity was maintained after 24 months (1193 steps/day (95%CI: 203-2182)). A beneficial effect was also found on CRQ dyspnoea score but not on other CRQ domains, CCQ and HADS.

**Conclusions:** Our intervention was effective in achieving a behavioural change reflected by a sustained increase in daily physical activity, not accompanied by a sustained increase in maximal exercise capacity after two years of follow-up (ISRCTN81447311).

Gepubliceerd: Respir Med 2014 Aug 7;108(10):1481-90  
Impact factor: 2.917

---

### 33. Self management for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, Zielhuis GA, Monnikhof EM, van der Palen J, Frith PA, Effing T

**Background:** Self management interventions help patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) acquire and practise the skills they need to carry out disease-specific medical regimens, guide changes in health behaviour and provide emotional support to enable patients to control their disease. Since the first update of this review in 2007, several studies have been published. The results of the second update are reported here.

**Objectives:** 1. To evaluate whether self management interventions in COPD lead to improved health outcomes. 2. To evaluate whether self management interventions in COPD lead to reduced healthcare utilisation.

**Search methods:** We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials (current to August 2011).

**Selection criteria:** Controlled trials (randomised and non-randomised) published after 1994, assessing the efficacy of self management interventions for individuals with COPD, were included. Interventions with fewer than two contact moments between study participants and healthcare providers were excluded.

**Data collection and analysis:** Two review authors independently assessed trial quality and extracted data. Investigators were contacted to ask for additional information. When appropriate, study results were pooled using a random-effects model. The primary outcomes of the review were health-related quality of life (HRQoL) and number of hospital admissions.

**Main results:** Twenty-nine studies were included. Twenty-three studies on 3189 participants compared self management versus usual care; six studies on 499 participants compared different components of self management on a head-to-head basis. Although we included non-randomised controlled clinical trials as well as RCTs in this review, we restricted the primary analysis to RCTs only and reported these trials in the abstract. In the 23 studies with a usual care control group, follow-up time ranged from two to 24 months. The content of the interventions was diverse. A statistically relevant effect of self management on HRQoL was found (St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score, mean difference (MD) -3.51, 95% confidence interval (CI) -5.37 to -1.65, 10 studies, 1413 participants, moderate-quality evidence). Self management also led to a lower probability of respiratory-related hospitalisation (odds ratio (OR) 0.57, 95% CI 0.43 to 0.75, nine studies, 1749 participants, moderate-quality evidence). Over one year of follow-up, eight (95% CI 5 to 14) participants with a high baseline risk of respiratory-related hospital admission needed to be treated to prevent one participant with at least one hospital admission, and 20 (95% CI 15 to 35) participants with a low baseline risk of hospitalisation needed to be treated to prevent one participant with at least one respiratory-related hospital admission. No statistically significant effect of self management on all-cause hospitalisation (OR 0.77, 95% CI 0.45 to 1.30, 6 studies, 1365 participants, low-quality evidence) or mortality (OR 0.79, 95% CI 0.58 to 1.07, 8 studies, 2134 participants, very low-quality evidence) was detected. Also, dyspnoea measured by the (modified) Medical Research Council Scale ((m)MRC) was reduced in individuals who participated in self management (MD -0.83, 95% CI -1.36 to -0.30, 3 studies, 119 participants, low-quality evidence). The difference in exercise capacity as measured by the six-minute walking test was not statistically significant (MD 33.69 m, 95% CI -9.12 to 76.50, 6 studies, 570 participants, very low-quality evidence). Subgroup analyses depending on the use of an exercise programme as part of the intervention revealed no statistically significant differences between studies with and without exercise programmes in our primary outcomes of HRQoL and respiratory-related hospital admissions. We were unable to pool head-to-head trials because of heterogeneity among interventions and controls; thus results are presented narratively within the review.

**Authors' conclusions:** Self management interventions in patients with COPD are associated with improved health-related quality of life as measured by the SGRQ, a

reduction in respiratory-related hospital admissions, and improvement in dyspnoea as measured by the (m)MRC. No statistically significant differences were found in other outcome parameters. However, heterogeneity among interventions, study populations, follow-up time and outcome measures makes it difficult to formulate clear recommendations regarding the most effective form and content of self management in COPD.

Gepubliceerd: Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD002990

Impact factor: 5.939

---

Totale impact factor: 89.413

Gemiddelde impact factor: 2.709

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 17

Totale impact factor: 50.787

Gemiddelde impact factor: 2.822



# Neurochirurgie

## **1. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy**

de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MW, de Ridder D

**Objective:** Spinal cord stimulation (SCS) is used for treating intractable neuropathic pain. Generally, it induces paresthesia in the area covered by SCS. Burst SCS was introduced as a new stimulation paradigm with good pain relief without causing paresthesia. Good results have been obtained in patients who were naive to SCS. In this study we assess the effectiveness of burst stimulation in three groups of chronic pain patients who are already familiar with SCS and the accompanying paresthesia.

**Methods:** Forty-eight patients with at least six months of conventional, tonic stimulation tested burst stimulation for a period of two weeks. They were classified in three different groups: a cross-section of our population with painful diabetic neuropathy (PDN), a cross-section of our population with failed back surgery syndrome (FBSS), and FBSS patients who over time had become poor responders (PR) to SCS. Visual analog scale scores for pain were assessed prior to implantation, with tonic stimulation, and after two weeks of burst stimulation.

**Results:** Burst stimulation reduced pain significantly for almost all patients. When compared with tonic stimulation, burst stimulation led to a significant additional pain reduction of on average 44% in patients with PDN ( $p < 0.001$ ) and 28% in patients with FBSS ( $p < 0.01$ ). Patients from the PR group benefitted less from burst stimulation on average. In addition, burst stimulation caused little or no paresthesia whereas tonic stimulation did induce paresthesia. Most patients preferred burst stimulation, but several preferred tonic stimulation because the paresthesia assured them that the SCS was working.

**Conclusion:** About 60% of the patients with tonic SCS experienced further pain reduction upon application of burst stimulation.

Gepubliceerd: Neuromodulation 2014 Feb;17(2):152-9

Impact factor: 1.785

---

## **2. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: A multicentre randomized clinical trial**

de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW

Painful diabetic neuropathy (PDN) is a peripheral neuropathic pain condition that is often difficult to relieve. Spinal cord stimulation (SCS) is a proven effective therapy for various types of mixed neuropathic conditions, yet effectiveness of SCS treatment for PDN is not well established. To our knowledge, ours is the first multicentre randomized controlled trial investigating the effectiveness of SCS in patients with PDN. Sixty patients with PDN in the lower extremities refractory to conventional medical therapy were enrolled and followed for 6 months. They were randomized 2:1 to best conventional medical practice with (SCS group) or without

(control group) additional SCS therapy, and both groups were assessed at regular intervals. At each follow-up visit, the EuroQoL 5D, the short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) and a visual analogue scale (VAS, ranging 0-100) to measure pain intensity were recorded. The average VAS score for pain intensity was 73 in the SCS group and 67 in the control group at baseline. After 6 months of treatment, the average VAS score was significantly reduced to 31 in the SCS group ( $P < .001$ ) and remained 67 ( $P = .97$ ) in the control group. The SF-MPQ and EuroQoL 5D questionnaires also showed that patients in the SCS group, unlike those in the control group, experienced reduced pain and improved health and quality of life after 6 months of treatment. In patients with refractory painful diabetic neuropathy, spinal cord stimulation therapy significantly reduced pain and improved quality of life.

Gepubliceerd: Pain 2014 Aug 29;155(11):2426-31  
Impact factor: 5.836

---

### **3. Dr. Spaans and colleagues reply**

Spaans HP, Verwijk E, Sienaert P, Stek ML, Bouckaert F, Comijs HC, Kok RM, Scherder EJ, [Kho KH](#)

Gepubliceerd: J Clin Psychiatry 2014 Jul;75(7):777-8  
Impact factor: 5.139

---

### **4. The saddle and the horse's tail: cauda equina syndrome**

Theys T, [Kho KH](#)

Gepubliceerd: JAMA Neurol 2014 Jul 1;71(7):914-5  
Impact factor: 7.008

---

### **5. Uw diagnose: Neuro-imaging- Multiple afwijkingen in cerebro: cerebrale metastasen myxoma cordis**

Heidemans-Hazelaar C, [Boomstra S](#), Bezooijen R, Toes GJ, Hageman G

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 2014;115:47-8  
Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 19.768  
Gemiddelde impact factor: 3.954

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 5  
Totale impact factor: 19.768  
Gemiddelde impact factor: 3.954

# Neurologie

## **1. Observational Dutch Young Symptomatic Stroke study (ODYSSEY): study rationale and protocol of a multicentre prospective cohort study**

Arntz RM, van Alebeek ME, Synhaeve NE, Brouwers PJ, van Dijk GW, Gons RA, den Heijer T, de Kort PL, de Laat KF, van Norden AG, Vermeer SE, van der Vlugt MJ, Kessels RP, van Dijk EJ, de Leeuw FE

**Background:** The proportion of strokes occurring in younger adults has been rising over the past decade. Due to the far longer life expectancy in the young, stroke in this group has an even larger socio-economic impact. However, information on etiology and prognosis remains scarce.

**Methods/Design:** ODYSSEY is a multicentre prospective cohort study on the prognosis and risk factors of patients with a first-ever TIA, ischemic stroke or intracerebral hemorrhage aged 18 to 49 years. Our aim is to include 1500 patients. Primary outcome will be all cause mortality and risk of recurrent vascular events. Secondary outcome will be the risk of post-stroke epilepsy and cognitive impairment. Patients will complete structured questionnaires on outcome measures and risk factors. Both well-documented and less well-documented risk factors and potentially acute trigger factors will be investigated. Patients will be followed every 6 months for at least 3 years. In addition, an extensive neuropsychological assessment will be administered both at baseline and 1 year after the stroke/TIA. Furthermore we will include 250 stroke-free controls, who will complete baseline assessment and one neuropsychological assessment.

**Discussion:** ODYSSEY is designed to prospectively determine prognosis after a young stroke and get more insight into etiology of patients with a TIA, ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in patients aged 18 to 49 years old in a large sample size.

Gepubliceerd: BMC Neurol 2014;14:55

Impact factor: 2.486

---

## **2. Mobile EEG in epilepsy**

Askamp J, van Putten MJ

The sensitivity of routine EEG recordings for interictal epileptiform discharges in epilepsy is limited. In some patients, inpatient video-EEG may be performed to increase the likelihood of finding abnormalities. Although many agree that home EEG recordings may provide a cost-effective alternative to these recordings, their use is still not introduced everywhere. We surveyed Dutch neurologists and patients and evaluated a novel mobile EEG device (Mobita, TMSi). Key specifications were compared with three other current mobile EEG devices. We shortly discuss algorithms to assist in the review process. Thirty percent (33 out of 109) of Dutch neurologists reported that home EEG recordings are used in their hospital. The majority of neurologists think that mobile EEG can have additional value in investigation of unclear paroxysms, but not in the initial diagnosis after a first

seizure. Poor electrode contacts and signal quality, limited recording time and absence of software for reliable and effective assistance in the interpretation of EEGs have been important constraints for usage, but in recent devices discussed here, many of these problems have been solved. The majority of our patients were satisfied with the home EEG procedure and did not think that our EEG device was uncomfortable to wear, but they did feel uneasy wearing it in public.

Gepubliceerd: Int J Psychophysiol 2014;91(1):30-5  
Impact factor: 2.648

---

### **3. Small-world characteristics of EEG patterns in post-anoxic encephalopathy** Beudel M, Tjepkema-Cloostermans MC, Boersma JH, [van Putten MJ](#)

Post-anoxic encephalopathy (PAE) has a heterogenous outcome which is difficult to predict. At present, it is possible to predict poor outcome using somatosensory evoked potentials in only a minority of the patients at an early stage. In addition, it remains difficult to predict good outcome at an early stage. Network architecture, as can be quantified with continuous electroencephalography (cEEG), may serve as a candidate measure for predicting neurological outcome. Here, we explore whether cEEG monitoring can be used to detect the integrity of neural network architecture in patients with PAE after cardiac arrest. From 56 patients with PAE treated with mild therapeutic hypothermia, 19-channel cEEG data were recorded starting as soon as possible after cardiac arrest. Adjacency matrices of shared frequencies between 1 and 25 Hz of the EEG channels were obtained using Fourier transformations. Number of network nodes and connections, clustering coefficient (C), average path length (L), and small-world index (SWI) were derived. Outcome was quantified by the best cerebral performance category (CPC)-score within 6 months. Compared to non-survivors, survivors showed significantly more nodes and connections. L was significantly higher and C and SWI were significantly lower in the survivor group than in the non-survivor group. The number of nodes, connections, and the L were negatively correlated with the CPC-score. C and SWI correlated positively with the CPC-score. The combination of number of nodes, connections, C, and L showed the most significant difference and correlation between survivors and non-survivors and CPC-score. Our data might implicate that non-survivors have insufficient distribution and differentiation of neural activity for regaining normal brain function. These network differences, already present during hypothermia, might be further developed as early prognostic markers. The predictive values are however still inferior to current practice parameters.

Gepubliceerd: Front Neurol 2014;5:97  
Impact factor: 0

---

### **4. Balance asymmetry in Parkinson's disease and its contribution to freezing of gait** Boonstra TA, [van Vugt JP](#), van der Kooij H, Bloem BR

Balance control (the ability to maintain an upright posture) is asymmetrically controlled in a proportion of patients with Parkinson's disease. Gait asymmetries have been linked to the pathophysiology of freezing of gait. We speculate that asymmetries in balance could contribute to freezing by a) hampering the unloading of the stepping leg and/or b) leading to a preferred stance leg during gait, which then results in asymmetric gait. To investigate this, we examined the relationship between balance control and weight-bearing asymmetries and freezing. We included 20 human patients with Parkinson (tested OFF medication; nine freezers) and nine healthy controls. Balance was perturbed in the sagittal plane, using continuous multi-sine perturbations, applied by a motion platform and by a force at the sacrum. Applying closed-loop system identification techniques, relating the body sway angle to the joint torques of each leg separately, determined the relative contribution of each ankle and hip joint to the total amount of joint torque. We also calculated weight-bearing asymmetries. We determined the 99-percent confidence interval of weight-bearing and balance-control asymmetry using the responses of the healthy controls. Freezers did not have larger asymmetries in weight bearing ( $p = 0.85$ ) nor more asymmetrical balance control compared to non-freezers ( $p = 0.25$ ). The healthy linear one-to-one relationship between weight bearing and balance control was significantly different for freezers and non-freezers ( $p = 0.01$ ). Specifically, non-freezers had a significant relationship between weight bearing and balance control ( $p = 0.02$ ), whereas this relation was not significant for freezers ( $p = 0.15$ ). Balance control is asymmetrical in most patients (about 75 percent) with Parkinson's disease, but this asymmetry is not related to freezing. The relationship between weight bearing and balance control seems to be less pronounced in freezers, compared to healthy controls and non-freezers. However, this relationship should be investigated further in larger groups of patients.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(7):e102493  
Impact factor: 3.534

---

### **5. Parkinson's disease patients compensate for balance control asymmetry**

Boonstra TA, Schouten AC, [van Vugt JP](#), Bloem BR, van der Kooij H

In Parkinson's disease (PD) subtle balance abnormalities can already be detected in early stage patients. One feature of impaired balance control in PD is asymmetry: one leg produces more corrective joint torque than the other. We hypothesize that in mild to moderately affected PD patients, the least impaired leg compensates for the more impaired leg. 20 PD patients and eleven healthy matched controls participated. Clinical asymmetry was determined by the difference between the left and right body side scores on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Balance was perturbed using two independent continuous multisine perturbations in the forward-backward direction. Subsequently, we applied closed-loop system identification, that determined the spectral estimate of the stabilizing mechanisms, for each leg. Balance control behaviour was similar in PD patients and controls at the ankle, but at the hip stiffness was increased. Controls exhibited symmetrical balance control, but in PD patients the balance contribution of the leg of the clinically least affected body side was higher, whereas the leg of the clinically most affected body side

contributed less. The ratio between both legs helped to preserve a normal motor output at the ankle. Our results suggest that PD patients compensate for balance control asymmetries by increasing the relative contribution of the leg of their least affected body side. This compensation appears to be successful at the ankle, but is accompanied by an increased stiffness at the hip. We discuss the possible implications of these findings for postural stability and fall risk in PD patients.

Gepubliceerd: J Neurophysiol 2014 Sep 24;112(12):3227-39  
Impact factor: 3.041

---

## **6. Aerotoxic syndrome: fact or fiction?**

de Graaf LJ, Hageman G, Gouders BC, Mulder MF

Although the air from the turbine engines of commercial jet aircraft is used chiefly for propulsion some is also used to refresh and replenish air in the cabin. As a result of oil-seal leakage, pyrolysed engine oil or lubricating oil can contaminate cabin air via the aircraft's ventilation system, and flight crew and passengers can then inhale the combusted fumes. Exposure to emissions from cabin air, whether polluted or not, is associated with certain health risks. This phenomenon is known as the aerotoxic syndrome or 'cabin contamination'. The symptoms are non-specific, consisting predominantly of fatigue and mild cognitive impairment. Possible adverse health effects are attributed factors including organophosphate tricresyl phosphate, a component of aircraft engine oil that is potently neurotoxic.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158:A6912  
Impact factor: 0

---

## **7. Occurrence and predictors of persistent impaired glucose tolerance after acute ischemic stroke or transient ischemic attack**

Fonville S, den Hertog HM, Zandbergen AA, Koudstaal PJ, Lingsma HF

**Background:** Impaired glucose tolerance is often present in patients with a transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke and doubles the risk of recurrent stroke. This impaired glucose tolerance can be transient, reflecting an acute stress response, or persistent, representing undiagnosed impaired glucose metabolism possibly requiring treatment. We aimed to assess the occurrence of persistent impaired glucose tolerance after a stroke or TIA and to develop a prediction model to identify patients at risk of persistent impaired glucose tolerance.

**Methods:** Patients admitted to the stroke unit or TIA clinic of the Erasmus Medical Center with ischemic stroke or TIA and impaired glucose tolerance (2-hour postload glucose level of 7.8-11.0 mmol/L) were consecutively enrolled between July 2009 and June 2012. The oral glucose tolerance test was repeated after 3 months and patients were classified as having transient impaired glucose tolerance or persistent impaired glucose tolerance. We developed a prediction model by means of a multivariable logistic regression model. We calculated the area under the receiver

operating characteristic curve (AUC) to quantify the performance of the model and the internal validity by bootstrapping.

**Results:** Of the 101 patients included, 53 (52%) had persistent impaired glucose tolerance or progression to diabetes. These patients were older and more often had hypertension and used statins. A prediction model including age, current smoking, statin use, triglyceride, hypertension, previous ischemic cardiovascular disease, body mass index, and fasting plasma glucose accurately predicted persistent impaired glucose tolerance (bootstrapped AUC, .777), with statin use, triglyceride, and fasting plasma glucose as the most important predictors.

**Conclusions:** Half of the patients with impaired glucose tolerance after a TIA or ischemic stroke have persistent impaired glucose tolerance. We provide a prediction model to identify patients at risk of persistent impaired glucose tolerance, with statin use, triglyceride, and fasting plasma glucose as the most important predictors, which after external validation might be used to optimize secondary prevention.

Gepubliceerd: J Stroke Cerebrovasc Dis 2014 Jul;23(6):1669-75

Impact factor: 1.993

---

### **8. Prediabetes in patients with stroke or transient ischemic attack: prevalence, risk and clinical management**

Fonville S, Zandbergen AA, Koudstaal PJ, [den Hertog HM](#)

**Background:** The prevalence of diabetes is emerging worldwide and is an important modifiable risk factor for stroke. People with prediabetes, an intermediate metabolic state between normal glucose metabolism and diabetes, have a tenfold increased risk of developing diabetes compared to those with a normal glucose metabolism. Prediabetes is comprised of impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance and/or disturbed glycosylated hemoglobin levels. Prediabetes is highly prevalent in nondiabetic patients with transient ischemic attack (TIA) or ischemic stroke and nearly doubles their risk of stroke. This offers new options for secondary stroke prevention. **SUMMARY:** Several detection methods exist for identifying (pre)diabetes, including fasting plasma glucose, 2-hour postload glucose and glycosylated hemoglobin levels. The concordance between these tests is not 100%, and they seem to be complementary. Screening for (pre)diabetes after stroke with fasting plasma glucose levels alone is insufficient, and 2-hour postload glucose and/or glycosylated hemoglobin levels should be determined as well. The prevalence of prediabetes in previously nondiabetic patients with a recent TIA or stroke ranges from 23 to 53%. This high prevalence in the acute phase after stroke can be transient or persistent, representing undiagnosed abnormal glucose metabolism. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have different pathophysiological mechanisms, including hepatic insulin resistance and muscle insulin resistance, respectively. Prediabetes seems to be a modest predictor for stroke, but doubles the risk for recurrent stroke. The relation between prediabetes after stroke and functional outcome is still unknown. However, it is most likely that prediabetes is a risk factor for a poor clinical outcome after stroke. There is a growing recognition that patients with prediabetes should be treated more aggressively. Both lifestyle and pharmacological interventions are possible treatment

strategies. They are at least equally effective in preventing progression to diabetes. Lifestyle changes are difficult to maintain over a long period. The evidence of pharmacological interventions on stroke or other cardiovascular diseases is limited though and is still subject of several clinical trials.

**Conclusions:** As the prevalence of prediabetes is growing rapidly, prediabetes might become one of the most important modifiable therapeutic targets in both primary and secondary prevention. (c) 2014 S. Karger AG, Basel.

Gepubliceerd: Cerebrovasc Dis 2014;37(6):393-400  
Impact factor: 3.698

---

### **9. Event-related mu-rhythm desynchronization during movement observation is impaired in Parkinson's disease**

Heida T, Poppe NR, de Vos CC, [van Putten MJ](#), [van Vugt JP](#)

**Objective:** Patients with Parkinson's disease often experience difficulties in adapting movements and learning alternative movements to compensate for symptoms. Since observation of movement has been demonstrated to lead to the formation of a lasting specific motor memory that resembled that elicited by physical training we hypothesize that mu-rhythm desynchronization in response to movement observation is impaired in Parkinson's disease.

**Method:** In a pilot study with nine patients with Parkinson's disease at a Hoehn and Yahr stage of I or II and eleven age-matched controls, we tested this hypothesis by comparing the event related desynchronization (ERD) patterns from the EEG recorded during the observation of hand action and baseline videos.

**Results:** Healthy subjects showed normal bilateral ERD of the mu-rhythm. In patients with Parkinson's disease this distinct ERD pattern was lacking.

**Conclusion:** The results of this study suggest that event-related mu-rhythm desynchronization is impaired in Parkinson's disease, even at early stages of the disease. **SIGNIFICANCE:** Studying event-related mu-rhythm desynchronization dysfunction in Parkinson's disease patients may enhance our understanding of symptoms as impaired motor learning.

Gepubliceerd: Clin Neurophysiol 2014 Feb 2;125(9):1819-25  
Impact factor: 2.979

---

### **10. Intra-cortical propagation of EEG alpha oscillations**

Hindriks R, [van Putten MJ](#), Deco G

The most salient feature of spontaneous human brain activity as recorded with electroencephalography (EEG) are rhythmic fluctuations around 10Hz. These alpha oscillations have been reported to propagate over the scalp with velocities in the range of 5-15m/s. Since these velocities are in the range of action potential velocities through cortico-cortical axons, it has been hypothesized that the observed scalp waves reflect cortico-cortically mediated propagation of cortical oscillations. The reported scalp velocities however, appear to be inconsistent with those



estimated from local field potential recordings in dogs, which are <1m/s and agree with the propagation velocity of action potentials in intra-cortical axons. In this study, we resolve these diverging findings using a combination of EEG data-analysis and biophysical modeling. In particular, we demonstrate that the observed scalp velocities can be accounted for by slow traveling oscillations, which provides support for the claim that spatial propagation of alpha oscillations is mediated by intra-cortical axons.

Gepubliceerd: Neuroimage 2014 Aug 27;103:444-53  
Impact factor: 6.132

---

### **11. Burst-suppression with identical bursts: A distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma**

Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, [van Putten MJ](#)

**Objective:** To assess the incidence, quantified EEG characteristics, and prognostic significance of "burst-suppression with identical bursts" and to discuss potential pathophysiological mechanisms.

**Methods:** Burst-suppression EEGs were identified from a cohort of 101 comatose patients after cardiac arrest, and from our complete database of 9600 EEGs, since 2005. Patterns with and without identical bursts were classified visually by two observers. Of patients after cardiac arrest, outcomes were assessed at three and six months. Identical and non-identical burst-suppression patterns were compared for quantified EEG characteristics and clinical outcome. Cross correlation of burstshape was applied to the first 500ms of each burst.

**Results:** Of 9701 EEGs, 240 showed burst-suppression, 22 with identical bursts. Identical bursts were observed in twenty (20%) of 101 comatose patients after cardiac arrest between a median of 12 and 36h after the arrest, but not in the six patients with other pathology than cerebral ischemia, or the 183 with anesthesia induced burst suppression. Inter-observer agreement was 0.8 and disagreement always resulted from sampling error. Burst-suppression with identical bursts was always bilateral synchronous, amplitudes were higher (128 vs. 25µV, p=0.0001) and correlation coefficients of burstshapes were higher (95% >0.75 vs. 0% >0.75, p<0.0001) than in burst-suppression without identical bursts. All twenty patients with identical bursts after cardiac arrest had a poor outcome versus 10 (36%) without identical bursts.

**Conclusion:** "Burst-suppression with identical bursts" is a distinct pathological EEG pattern, which in this series only occurred after diffuse cerebral ischemia and was invariably associated with poor outcome. **SIGNIFICANCE:** In comatose patients after cardiac arrest, "burst-suppression with identical bursts" predicts a poor outcome with a high specificity.

Gepubliceerd: Clin Neurophysiol 2014;125(5):947-54  
Impact factor: 2.979

---

### **12. Mild hypoxia affects synaptic connectivity in cultured neuronal networks**

Eighty percent of patients with chronic mild cerebral ischemia/hypoxia resulting from chronic heart failure or pulmonary disease have cognitive impairment. Overt structural neuronal damage is lacking and the precise cause of neuronal damage is unclear. As almost half of the cerebral energy consumption is used for synaptic transmission, and synaptic failure is the first abrupt consequence of acute complete anoxia, synaptic dysfunction is a candidate mechanism for the cognitive deterioration in chronic mild ischemia/hypoxia. Because measurement of synaptic functioning in patients is problematic, we use cultured networks of cortical neurons from new born rats, grown over a multi-electrode array, as a model system. These were exposed to partial hypoxia (partial oxygen pressure of 150Torr lowered to 40-50Torr) during 3 (n=14) or 6 (n=8) hours. Synaptic functioning was assessed before, during, and after hypoxia by assessment of spontaneous network activity, functional connectivity, and synaptically driven network responses to electrical stimulation. Action potential heights and shapes and non-synaptic stimulus responses were used as measures of individual neuronal integrity. During hypoxia of 3 and 6h, there was a statistically significant decrease of spontaneous network activity, functional connectivity, and synaptically driven network responses, whereas direct responses and action potentials remained unchanged. These changes were largely reversible. Our results indicate that in cultured neuronal networks, partial hypoxia during 3 or 6h causes isolated disturbances of synaptic connectivity.

Gepubliceerd: Brain Res 2014 Apr 4;1557:180-9  
Impact factor: 2.828

---

### **13. Unstandardized treatment of electroencephalographic status epilepticus does not improve outcome of comatose patients after cardiac arrest**

Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, [van Putten MJ](#)

**Objective:** Electroencephalographic status epilepticus occurs in 9-35% of comatose patients after cardiac arrest. Mortality is 90-100%. It is unclear whether (some) seizure patterns represent a condition in which anti-epileptic treatment may improve outcome, or severe ischemic damage, in which treatment is futile. We explored current treatment practice and its effect on patients' outcome.

**Methods:** We retrospectively identified patients that were treated with anti-epileptic drugs from our prospective cohort study on the value of continuous electroencephalography (EEG) in comatose patients after cardiac arrest. Outcome at 6 months was dichotomized between "good" [cerebral performance category (CPC) 1 or 2] and "poor" (CPC 3, 4, or 5). EEG analyses were done at 24 h after cardiac arrest and during anti-epileptic treatment. Unequivocal seizures and generalized periodic discharges during more than 30 min were classified as status epilepticus.

**Results:** Thirty-one (22%) out of 139 patients were treated with anti-epileptic drugs (phenytoin, levetiracetam, valproate, clonazepam, propofol, midazolam), of whom 24 had status epilepticus. Dosages were moderate, barbiturates were not used, medication induced burst-suppression not achieved, and treatment improved

electroencephalographic status epilepticus patterns temporarily (<6 h). Twenty-three patients treated for status epilepticus (96%) died. In patients with status epilepticus at 24 h, there was no difference in outcome between those treated with and without anti-epileptic drugs.

**Conclusion:** In comatose patients after cardiac arrest complicated by electroencephalographic status epilepticus, current practice includes unstandardized, moderate treatment with anti-epileptic drugs. Although widely used, this does probably not improve patients' outcome. A randomized controlled trial to estimate the effect of standardized, aggressive treatment, directed at complete suppression of epileptiform activity during at least 24 h, is needed and in preparation.

Gepubliceerd: Front Neurol 2014;5:39

Impact factor: 0

---

#### **14. Mechanical ventilation-induced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions\***

Lansdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M, van Swieten H, Lemson J, van Putten MJ, van der Hoeven JG, Pickkers P

**Objective:** Mechanical ventilation causes cyclic changes in the heart's preload and afterload, thereby influencing the circulation. However, our understanding of the exact physiology of this cardiopulmonary interaction is limited. We aimed to thoroughly determine airway pressure distribution, how this is influenced by tidal volume and chest compliance, and its interaction with the circulation in humans during mechanical ventilation.

**Design:** Intervention study.

**Setting:** ICU of a university hospital.

**Patients:** Twenty mechanically ventilated patients following coronary artery bypass grafting surgery.

**Intervention:** Patients were monitored during controlled mechanical ventilation at tidal volumes of 4, 6, 8, and 10 mL/kg with normal and decreased chest compliance (by elastic binding of the thorax).

**Measurements and Main Results:** Central venous pressure, airway pressure, pericardial pressure, and pleural pressure; pulse pressure variations, systolic pressure variations, and stroke volume variations; and cardiac output were obtained during controlled mechanical ventilation at tidal volume of 4, 6, 8, and 10 mL/kg with normal and decreased chest compliance. With increasing tidal volume (4, 6, 8, and 10 mL/kg), the change in intrathoracic pressures increased linearly with  $0.9 \pm 0.2$ ,  $0.5 \pm 0.3$ ,  $0.3 \pm 0.1$ , and  $0.3 \pm 0.1$  mm Hg/mL/kg for airway pressure, pleural pressure, pericardial pressure, and central venous pressure, respectively. At 8 mL/kg, a decrease in chest compliance (from  $0.12 \pm 0.07$  to  $0.09 \pm 0.03$  L/cm H<sub>2</sub>O) resulted in an increase in change in airway pressure, change in pleural pressure, change in pericardial pressure, and change in central venous pressure of  $1.1 \pm 0.7$ ,  $1.1 \pm 0.8$ ,  $0.7 \pm 0.4$ , and  $0.8 \pm 0.4$  mm Hg, respectively. Furthermore, increased tidal volume and decreased chest compliance decreased stroke volume and increased arterial pressure variations. Transmural pressure of the superior vena

cava decreased during inspiration, whereas the transmural pressure of the right atrium did not change.

**Conclusions:** Increased tidal volume and decreased chest wall compliance both increase the change in intrathoracic pressures and the value of the dynamic indices during mechanical ventilation. Additionally, the transmural pressure of the vena cava is decreased, whereas the transmural pressure of the right atrium is not changed.

Gepubliceerd: Crit Care Med 2014 Sep;42(9):1983-90

Impact factor: 6.147

---

### **15. A self-adapting system for the automated detection of inter-ictal epileptiform discharges**

Lodder SS, [van Putten MJ](#)

**Purpose:** Scalp EEG remains the standard clinical procedure for the diagnosis of epilepsy. Manual detection of inter-ictal epileptiform discharges (IEDs) is slow and cumbersome, and few automated methods are used to assist in practice. This is mostly due to low sensitivities, high false positive rates, or a lack of trust in the automated method. In this study we aim to find a solution that will make computer assisted detection more efficient than conventional methods, while preserving the detection certainty of a manual search.

**Methods:** Our solution consists of two phases. First, a detection phase finds all events similar to epileptiform activity by using a large database of template waveforms. Individual template detections are combined to form "IED nominations", each with a corresponding certainty value based on the reliability of their contributing templates. The second phase uses the ten nominations with highest certainty and presents them to the reviewer one by one for confirmation. Confirmations are used to update certainty values of the remaining nominations, and another iteration is performed where ten nominations with the highest certainty are presented. This continues until the reviewer is satisfied with what has been seen. Reviewer feedback is also used to update template accuracies globally and improve future detections.

**Key Findings:** Using the described method and fifteen evaluation EEGs (241 IEDs), one third of all inter-ictal events were shown after one iteration, half after two iterations, and 74%, 90%, and 95% after 5, 10 and 15 iterations respectively. Reviewing fifteen iterations for the 20-30 min recordings 1 took approximately 5 min.

**Significance:** The proposed method shows a practical approach for combining automated detection with visual searching for inter-ictal epileptiform activity. Further evaluation is needed to verify its clinical feasibility and measure the added value it presents.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(1):e85180

Impact factor: 3.534

---

### **16. Computer-assisted interpretation of the EEG background pattern: a clinical evaluation**

Lodder SS, Askamp J, [van Putten MJ](#)

**Objective:** Interpretation of the EEG background pattern in routine recordings is an important part of clinical reviews. We evaluated the feasibility of an automated analysis system to assist reviewers with evaluation of the general properties in the EEG background pattern.

**Methods:** Quantitative eeg methods were used to describe the following five background properties: posterior dominant rhythm frequency and reactivity, anterior-posterior gradients, presence of diffuse slow-wave activity and asymmetry. Software running the quantitative methods were given to ten experienced electroencephalographers together with 45 routine EEG recordings and computer-generated reports. Participants were asked to review the EEGs by visual analysis first, and afterwards to compare their findings with the generated reports and correct mistakes made by the system. Corrected reports were returned for comparison.

**Results:** Using a gold-standard derived from the consensus of reviewers, inter-rater agreement was calculated for all reviewers and for automated interpretation. Automated interpretation together with most participants showed high ( $\kappa > 0.6$ ) agreement with the gold standard. In some cases, automated analysis showed higher agreement with the gold standard than participants. When asked in a questionnaire after the study, all participants considered computer-assisted interpretation to be useful for every day use in routine reviews.

**Conclusions:** Automated interpretation methods proved to be accurate and were considered to be useful by all participants. **SIGNIFICANCE:** Computer-assisted interpretation of the EEG background pattern can bring consistency to reviewing and improve efficiency and inter-rater agreement.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(1):e85966  
Impact factor: 3.534

---

### 17. Intensive care unit depth of sleep: proof of concept of a simple electroencephalography index in the non-sedated

Reinke L, van der Hoeven JH, van Putten MJ, Dieperink W, Tulleken JE

**Introduction:** Intensive care unit (ICU) patients are known to experience severely disturbed sleep, with possible detrimental effects on short- and long- term outcomes. Investigation into the exact causes and effects of disturbed sleep has been hampered by cumbersome and time consuming methods of measuring and staging sleep. We introduce a novel method for ICU depth of sleep analysis, the ICU depth of sleep index (IDOS index), using single channel electroencephalography (EEG) and apply it to outpatient recordings. A proof of concept is shown in non-sedated ICU patients.

**Methods:** Polysomnographic (PSG) recordings of five ICU patients and 15 healthy outpatients were analyzed using the IDOS index, based on the ratio between gamma and delta band power. Manual selection of thresholds was used to classify data as either wake, sleep or slow wave sleep (SWS). This classification was compared to visual sleep scoring by Rechtschaffen & Kales criteria in normal outpatient recordings and ICU recordings to illustrate face validity of the IDOS index.

**Results:** When reduced to two or three classes, the scoring of sleep by IDOS index and manual scoring show high agreement for normal sleep recordings. The obtained overall agreements, as quantified by the kappa coefficient, were 0.84 for sleep/wake classification and 0.82 for classification into three classes (wake, non-SWS and SWS). Sensitivity and specificity were highest for the wake state (93% and 93%, respectively) and lowest for SWS (82% and 76%, respectively). For ICU recordings, agreement was similar to agreement between visual scorers previously reported in literature.

**Conclusions:** Besides the most satisfying visual resemblance with manually scored normal PSG recordings, the established face-validity of the IDOS index as an estimator of depth of sleep was excellent. This technique enables real-time, automated, single channel visualization of depth of sleep, facilitating the monitoring of sleep in the ICU.

Gepubliceerd: Crit Care 2014;18(2):R66  
Impact factor: 5.035

---

### **18. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial**

Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, Blans MJ, Beishuizen A, van Rootselaar AF, Hofmeijer J

**Background:** Electroencephalographic (EEG) status epilepticus is described in 10 to 35% of patients with postanoxic encephalopathy after successful cardiopulmonary resuscitation and is associated with case fatality rates of 90 to 100%. It is unclear whether these EEG patterns represent a condition to be treated with anticonvulsants to improve outcome, or an expression of severe ischemic damage, in which treatment is futile.

**Methods:** TELSTAR is a multicenter clinical trial with two parallel groups, randomized treatment allocation, open label treatment, and blinded endpoint evaluation (PROBE design). We aim to enroll 172 adult patients with postanoxic encephalopathy and electroencephalographic status epilepticus after successful cardiopulmonary resuscitation, admitted to the ICU, in whom continuous EEG monitoring is started within 24 hours after admission. Patients are randomly assigned to either medical treatment to suppress all electrographic seizure activity, or no treatment of electroencephalographic status epilepticus. Antiepileptic treatment is based on guidelines for treatment of overt status epilepticus and is started within 3 hours after the diagnosis. If status epilepticus returns during tapering of sedative medication after suppression of all epileptiform activity for 2 x 24 hours, it will be considered refractory. The primary outcome measure is neurological outcome defined as the Cerebral Performance Category (CPC) score at 3 months, dichotomized into 'good' (CPC 1 to 2 = no or moderate neurological disability) and 'poor' (CPC 3 to 5 = severe disability, coma, or death). Secondary outcome measures include mortality and, for patients surviving up to 12 months, cognitive functioning, health related quality of life, and depression. Trial registration: Clinicaltrials.gov; NCT02056236. Date of registration: 4 February 2014.

### **19. Clinical characteristics and outcome of intracerebral hemorrhage in young adults**

Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, [Dorresteijn LD](#), van Dijk EJ, de Leeuw FE

Data on determinants of prognosis after intracerebral hemorrhage (ICH) in young adults are scarce. Our aim was to identify clinical determinants of prognosis after ICH in adults aged 18-50. We investigated 98 consecutive patients with an ICH, aged 18-50 years, admitted to our hospital between 1980 and 2010. Collected ICH characteristics included presenting symptoms, etiology, location, severity and Glasgow Coma Scale (GCS). Outcomes were case-fatality (death within 30 days), poor functional outcome (modified Rankin Scale >2), long-term mortality and recurrent ICH. We assessed discriminatory power of factors associated with case-fatality [area under receiver operating curve (AUC)]. Case-fatality was 20.4 % (n = 20) and well predicted by the GCS (AUC 0.83). Among 30-day survivors, a poor functional outcome at discharge was present in 51.3 %. During a mean follow-up of 11.3 years mortality was only increased in patients aged 40-50 years [standardized mortality ratio 4.8 (95 % CI 2.3-8.6)], but not in patients aged 18-40 years. Recurrent ICH occurred in 6 patients [10-year cumulative incidence 12.2 % (95 % CI 1.5-22.9 %)], all with the index ICH attributable to structural vascular malformations. Prognosis after ICH in young adults is poor, mainly due to high case-fatality, that is well predicted by the GCS. An exception is 30-day survivors <40 years, who have a similar risk of dying as the general population. Recurrence risk is especially present in patients with structural vascular malformations, whereas risk seems to be very low in other patients.

Gepubliceerd: J Neurol 2014 Aug 20;261(11):2143-9  
Impact factor: 3.841

---

### **20. High incidence of diabetes after stroke in young adults and risk of recurrent vascular events: the FUTURE study**

Rutten-Jacobs LC, Keurlings PA, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, [Dorresteijn LD](#), van der Vlugt MJ, van Dijk EJ, de Leeuw FE

**Background:** Diabetes diagnosed prior to stroke in young adults is strongly associated with recurrent vascular events. The relevance of impaired fasting glucose (IFG) and incidence of diabetes after young stroke is unknown. We investigated the long-term incidence of diabetes after young stroke and evaluated the association of diabetes and impaired fasting glucose with recurrent vascular events.

**Methods:** This study was part of the FUTURE study. All consecutive patients between January 1, 1980, and November 1, 2010 with TIA or ischemic stroke, aged 18-50, were recruited. A follow-up assessment was performed in survivors between

November 1, 2009 and January 1, 2012 and included an evaluation for diabetes, fasting venous plasma glucose and recurrent vascular events. The association of diabetes and IFG with recurrent vascular events was assessed by logistic regression analysis, adjusted for age, sex and follow-up duration.

**Results:** 427 survivors without a medical history of diabetes were included in the present analysis (mean follow-up of 10.1 (SD 8.4) years; age 40.3 (SD 7.9) years). The incidence rate of diabetes was 7.9 per 1000 person-years and the prevalence of IFG was 21.1%. Patients with diabetes and IFG were more likely to have experienced any vascular event than those with normal fasting glucose values (OR 3.5 (95%CI 1.5-8.4) for diabetes and OR 2.5 (95%CI 1.3-4.8) for IFG).

**Conclusions:** Diabetes or IFG in young stroke survivors is frequent and is associated with recurrent vascular events. Regular screening for IFG and diabetes in this population, yields potential for secondary prevention.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(1):e87171  
Impact factor: 3.534

---

### **21. First patho-anatomical investigation of the brain of a SCA19 patient**

Seidel K, Kusters B, den Dunnen WF, Bouzrou M, Hageman G, Korf HW, Schelhaas HJ, Verbeek D, Rub U

Gepubliceerd: Neuropathol Appl Neurobiol 2014 Aug;40(5):640-4  
Impact factor: 1.796

---

### **22. Subcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline**

Sheorajpanday RV, Marien P, Nagels G, Weeren AJ, Saerens J, van Putten MJ, De Deyn PP

**Background and Purpose:** Vascular cognitive impairment, no dementia (vCIND) is a prevalent and potentially preventable disorder. Clinical presentation of the small-vessel subcortical subtype may be insidious, and differential difficulties can arise with mild cognitive impairment. We investigated EEG parameters in subcortical vCIND in comparison with amnesic multidomain mild cognitive impairment to determine the additional diagnostic value of quantitative EEG in this setting.

**Methods:** Fifty-seven community-residing patients with an uneventful central neurologic history and first presentation of cognitive decline without dementia were included. Neuropsychological test results were correlated with EEG parameters. Predictive values for vCIND and amnesic multidomain mild cognitive impairment were calculated using receiver operating characteristic curves and logistic regression modeling.

**Results:** Vascular cognitive impairment, no dementia and amnesic multidomain mild cognitive impairment differed with regard to the EEG (delta + theta)/(alpha + beta) ratio (DTABR) and pairwise derived brain symmetry index. We found statistically significant correlations between pairwise derived brain symmetry index



and immediate verbal memory, immediate global memory, verbal recognition, working memory, and mean memory score in vCIND. Verbal fluency (odds ratio: 1.54, 95% confidence interval: 1.04-2.28, P = 0.033) and (delta + theta)/(alpha + beta) ratio (odds ratio: 2.28, 95% confidence interval: 1.06-4.94, P = 0.036) emerged as independent diagnostic predictors for vCIND with an overall correct classification rate of 95.0%.

**Conclusion:** Our data indicate that EEG is of additional value in the differential diagnosis and follow-up of patients presenting with cognitive decline. These findings may have an impact on memory care.

Gepubliceerd: J Clin Neurophysiol 2014 Oct;31(5):422-8  
Impact factor: 2.979

---

### 23. Glossopharyngeal neuralgia and syncope

Stijnman LM, Hazewinkel MJ, Hoorweg JJ, van Bolhuis ME, den Hertog HM

**Background:** The causes of neuralgia are usually not known, but the condition can be caused by an underlying condition.

**Case Description:** A 58-year-old man presented at the accident and emergency department with a 6-week history of continuous nagging pain in the region of his right ear, extending to the lower jaw and the right side of his neck; this worsened in progressive attacks, which were sometimes followed by non-rotatory dizziness and loss of consciousness. This clinical picture lead us to suspect glossopharyngeal neuralgia (GPN) because of the distribution of the pain and the secondary syncope, but the continuous nature of the pain was atypical and a reason for further investigation. This revealed metastatic parotid gland carcinoma with compression of the right glossopharyngeal nerve. Following palliative radiotherapy, the pain improved and there were no further episodes of loss of consciousness.

**Conclusion:** When GPN is suspected and there is continuous pain, or neurological investigations reveal abnormalities, an underlying condition should be considered and additional investigations should be carried out.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158(0):A7554  
Impact factor: 0

---

### 24. Poor long-term functional outcome after stroke among adults aged 18 to 50 years: Follow-Up of Transient Ischemic Attack and Stroke Patients and Unelucidated Risk Factor Evaluation (FUTURE) study

Synhaeve NE, Arntz RM, Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, de Kort PL, van Dijk EJ, de Leeuw FE

**Background and Purpose:** Stroke in young adults has a dramatic effect on life; therefore, we investigated the long-term functional outcome after transient ischemic attack, ischemic stroke, or intracerebral hemorrhage in adults aged 18 to 50 years.

**Methods:** We studied 722 young patients with first-ever stroke admitted between January 1, 1980, and November 1, 2010. Functional outcome was assessed by

stroke subtype with the modified Rankin Scale and Instrumental Activities of Daily Living scale.

**Results:** After a mean follow-up of 9.1 (SD, 8.2) years, 32.0% of all patients had a poor functional outcome (modified Rankin Scale, >2); for ischemic stroke, this was 36.5%, for intracerebral hemorrhage 49.3%, and for transient ischemic attack 16.8%. At follow-up, 10.8% of transient ischemic attack, 14.6% of ischemic stroke, and 18.2% of intracerebral hemorrhage patients had a poor outcome as assessed by Instrumental Activities of Daily Living (<8).

**Conclusions:** Ten years after ischemic stroke or intracerebral hemorrhage in young adults, 1 of 8 survivors is still dependent in daily life.

Gepubliceerd: Stroke 2014 Apr;45(4):1157-60  
Impact factor: 6.018

---

## 25. Classification of motor imagery performance in acute stroke

Tangwiriyasakul C, Mocioiu V, [van Putten MJ](#), Rutten WL

**Objective:** Effective motor imagery performance, seen as strong suppression of the sensorimotor rhythm, is the key element in motor imagery therapy. Therefore, optimization of methods to classify whether the subject is performing the imagery task is a prerequisite. An optimal classification method should have high performance accuracy and use a small number of channels. We investigated the additional benefit of the common spatial pattern filtering (CSP) to a linear discriminant analysis (LDA) classifier, for different channel configurations.

**Method:** Ten hemispheric acute stroke patients and 11 healthy subjects were included. EEGs were recorded using 60 channels. The classifier was trained with a motor execution task. For both healthy controls and patients, analysis of recordings was initially limited to 3 and 11 electrodes recording from the motor cortex area, and later repeated using 45 electrodes.

**Results:** No significant improvement on the addition of CSP to LDA was found (in both cases, the area under the receiving operating characteristic (AU-ROC) approximately 0.70 (acceptable)). We then repeated the LDA+CSP method on recordings of 45 electrodes, since the use of imagery neuronal circuits may well extend beyond the motor area. AU-ROC rose to 0.90, but no virtual 'most responsible' electrode was observed. Finally, in mild-to-moderate stroke patients we could successfully use the EEG data recorded from the healthy hemisphere to train the classifier (AU-ROC approximately 0.70).

**Significance:** Including only the channels on the unaffected motor cortex is sufficient to train a classifier.

Gepubliceerd: J Neural Eng 2014 Jun;11(3):036001  
Impact factor: 3.415

---

## 26. Temporal evolution of event-related desynchronization in acute stroke: A pilot study

Tangwiriyasakul C, Verhagen R, Rutten WL, [van Putten MJ](#)

**Objective:** Assessment of event-related desynchronization (ERD) may assist in predicting recovery from stroke and rehabilitation, for instance in BCI applications. Here, we explore the temporal evolution of ERD during stroke recovery.

**Methods:** Ten stroke patients and eleven healthy controls were recruited to participate in a hand movement task while EEG was being recorded. Four measurements were conducted in eight patients within four months. We quantified changes of ERD using a modulation strength measure, Sm, which represents an area and amplitude of ERD.

**Results:** 7/8 patients showed good recovery. Absence-or-reduction of ipsilesional modulation was initially found in stroke patients but not in the healthy controls. In the patient group, two evolutions were found in 6/8 patients: a significant increase in ipsilesional Sm; and a decreasing trend in contralesional Sm. In the only non-recovery patient, absence of ipsilesional modulation was observed, while his contralesional Sm increased with time after stroke.

**Conclusion:** The two evolutions presumably reflect the reorganization of brain networks and functional recovery after acute stroke. The significant increase of ipsilesional Sm in patients with a good recovery suggests an important role of this hemisphere during recovery. **SIGNIFICANCE:** Improved understanding of ERD in acute stroke may assist in prognostication and rehabilitation.

Gepubliceerd: Clin Neurophysiol 2014;125(6):1112-20  
Impact factor: 2.979

---

## 27. Generalized periodic discharges after acute cerebral ischemia: Reflection of selective synaptic failure?

Tjepkema-Cloostermans MC, Hindriks R, Hofmeijer J, [van Putten MJ](#)

**Objectives:** Generalized periodic discharges (GPDs) can be observed in the electroencephalogram (EEG) of patients after acute cerebral ischemia and reflect pathological neuronal synchronization. Whether GPDs represent ictal activity, which can be treated with anti-epileptic drugs, or severe ischemic damage, in which treatment is futile, is unknown. We hypothesize that GPDs result from selective ischemic damage of glutamatergic synapses, which are known to be relatively vulnerable to effects of ischemia.

**Methods:** We employed a macroscopic model of cortical dynamics in which we increasingly eliminated glutamatergic synapses. We compared the output of the model with clinical EEG recordings in patients showing GPDs after cardiac arrest.

**Results:** Selective elimination of glutamatergic synapses from pyramidal cells to inhibitory interneurons led to simulated GPDs whose waveshape and frequency matched those of patients showing GPDs after cardiac arrest. Mere reduction of glutamatergic synapses between pyramidal cells themselves did not result in GPDs.

**Conclusions:** Selective ischemic damage of glutamatergic synapses on inhibitory cortical interneurons leads to the generation of ischemia induced GPDs. Disinhibition of cortical pyramidal neurons is a candidate mechanism.

**Significance:** This study increases the insight in the pathophysiological mechanisms underlying the generation GPDS after acute cerebral ischemia.

## **28. Reliability and agreement of intramuscular coherence in tibialis anterior muscle**

van Asseldonk EH, Campfens SF, Verwer SJ, van Putten MJ, Stegeman DF

**Background:** Neuroplasticity drives recovery of walking after a lesion of the descending tract. Intramuscular coherence analysis provides a way to quantify corticomotor drive during a functional task, like walking and changes in coherence serve as a marker for neuroplasticity. Although intramuscular coherence analysis is already applied and rapidly growing in interest, the reproducibility of variables derived from coherence is largely unknown. The purpose of this study was to determine the test-retest reliability and agreement of intramuscular coherence variables obtained during walking in healthy subjects.

**Methodology/Principal Findings:** Ten healthy participants walked on a treadmill at a slow and normal speed in three sessions. Area of coherence and peak coherence were derived from the intramuscular coherence spectra calculated using rectified and non-rectified M. tibialis anterior Electromyography (EMG). Reliability, defined as the ability of a measurement to differentiate between subjects and established by the intra-class correlation coefficient, was on the limit of good for area of coherence and peak coherence when derived from rectified EMG during slow walking. Yet, the agreement, defined as the degree to which repeated measures are identical, was low as the measurement error was relatively large. The smallest change to exceed the measurement error between two repeated measures was 66% of the average value. For normal walking and/or other EMG-processing settings, not rectifying the EMG and/or high-pass filtering with a high cutoff frequency (100 Hz) the reliability was only moderate to poor and the agreement was considerably lower.

**Conclusions/Significance:** Only for specific conditions and EMG-processing settings, the derived coherence variables can be considered to be reliable measures. However, large changes (>66%) are needed to indicate a real difference. So, although intramuscular coherence is an easy to use and a sufficiently reliable tool to quantify intervention-induced neuroplasticity, the large effects needed to reveal a real change limit its practical use.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(2):e88428  
Impact factor: 3.534

---

## **29. Pitfalls in clinical assessment of neurotoxic diseases: Negative effects of repeated diagnostic evaluation, illustrated by a clinical case**

van Hout M, Hageman G, van Valen E

Exposure to different toxic substances can have acute and chronic neurological and neuropsychiatric health effects on humans. Patients often report impaired concentration and memory, irritability, fatigue, instability of affect and difficulties in

impulse control. The diagnostic process for neurotoxic diseases is complex and relies heavily on the exclusion of differential diagnosis and substantiating the cognitive complaints by neuropsychological assessment. Diagnostic evaluations have the purpose to help the patient by finding an explanation for the symptoms to guide treatment strategy or prevent further deterioration. But what if the diagnostic process in itself leads to problems that can be quite persistent and difficult to manage? The iatrogenic, or sick-making, side effects of the diagnostic process are the main focus of this case study.

Gepubliceerd: Neurotoxicology 2014 Jan 7;45:247-52  
Impact factor: 3.054

---

### **30. High frequency oscillations in intra-operative electrocorticography before and after epilepsy surgery**

van Klink NE, Van't Klooster MA, Zelmann R, Leijten FS, Ferrier CH, Braun KP, van Rijen PC, van Putten MJ, Huiskamp GJ, Zijlmans M

**Objective:** Removal of brain tissue showing high frequency oscillations (HFOs; ripples: 80-250Hz and fast ripples: 250-500Hz) in preresection electrocorticography (preECoG) in epilepsy patients seems a predictor of good surgical outcome. We analyzed occurrence and localization of HFOs in intra-operative preECoG and postresection electrocorticography (postECoG).

**Methods:** HFOs were automatically detected in one-minute epochs of intra-operative ECoG sampled at 2048Hz of fourteen patients. Ripple, fast ripple, spike, ripples on a spike (RoS) and not on a spike (RnoS) rates were analyzed in pre- and postECoG for resected and nonresected electrodes.

**Results:** Ripple, spike and fast ripple rates decreased after resection. RnoS decreased less than RoS (74% vs. 83%;  $p=0.01$ ). Most fast ripples in preECoG were located in resected tissue. PostECoG fast ripples occurred in one patient with poor outcome. Patients with good outcome had relatively high postECoG RnoS rates, specifically in the sensorimotor cortex.

**Conclusions:** Our observations show that fast ripples in intra-operative ECoG, compared to ripples, may be a better biomarker for epileptogenicity. Further studies have to determine the relation between resection of epileptogenic tissue and physiological ripples generated by the sensorimotor cortex. SIGNIFICANCE: Fast ripples in intra-operative ECoG can help identify the epileptogenic zone, while ripples might also be physiological.

Gepubliceerd: Clin Neurophysiol 2014 Mar 13;125(11):2212-9  
Impact factor: 2.979

---

### **31. Neural mass modeling for predicting seizures**

van Putten MJ, Zandt BJ

Gepubliceerd: Clin Neurophysiol 2014;125(5):867-8  
Impact factor: 2.979

---

### **32. Long term cerebral and vascular complications after irradiation of the neck in head and neck cancer patients: a prospective cohort study: study rationale and protocol**

Wilbers J, Kappelle AC, Kessels RP, Steens SC, Meijer FJ, Kaanders JH, Haast RA, Versteeg LE, Tuladhar AM, de Korte CL, Hansen HH, Hoebbers FJ, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hart G, Bartelink H, Dorresteijn LD, van Dijk EJ

**Background:** Successful treatment options for cancer result in more young long-term survivors prone for long-term complications. Carotid artery vasculopathy is a potential long-term complication after radiotherapy of the neck, resulting in cerebrovascular events and probably deficits in cognitive and motor functioning. Better insight into the underlying pathophysiology of radiotherapy induced carotid artery vasculopathy is needed for prognostic purposes and to develop preventive strategies.

**Methods/Design:** The current study is a prospective cohort study on the long-term cerebral and vascular complications after radiotherapy of the neck, in 103 patients treated for head and neck cancer, included in our study database between 2002 and 2008. Baseline protocol (before radiotherapy) included screening for cerebrovascular risk factors and intima media thickness measurement of carotid arteries by ultrasonography. Follow-up assessment more than 5 years after radiotherapy included screening of cerebrovascular risk factors, cerebrovascular events, neurological examination with gait and balance tests, extensive neuropsychological examination, self-report questionnaires, ultrasonography of the carotid arteries with measurement of intima media thickness and elastography, magnetic resonance imaging of the brain and magnetic resonance angiography of the carotid arteries.

**Discussion:** The current study adds to the understanding of the causes and consequences of long-term cerebral and vascular changes after radiotherapy of the neck. These data will be helpful to develop a protocol for diagnostic and preventive strategies for long-term neurological complications in future head and neck cancer patients with anticipated radiotherapy treatment.

Gepubliceerd: BMC Neurol 2014;14:132  
Impact factor: 2.486

---

### **33. Progression of carotid intima media thickness after radiotherapy: A long-term prospective cohort study**

Wilbers J, Dorresteijn LD, Haast R, Hoebbers FJ, Kaanders JH, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hansen HH, de Korte CL, Kappelle AC, van Dijk EJ

**Background and Purpose:** Carotid artery vasculopathy is a long-term complication of radiotherapy (RT) of the neck. We investigated the change in carotid intima media thickness (IMT) and the incidence of ischemic stroke in the first 7years after radiotherapy (RT) of the neck.

**Material and Methods:** A multicentre prospective cohort study among patients treated for Head and Neck Cancer (HNC) assessed carotid IMT at baseline (before RT) and after a median of 7years follow-up. We also screened for cerebrovascular risk factors and events.

**Results:** 48 patients underwent IMT measurement at baseline and follow-up (median age 61years, range 29-87). Mean IMT of the irradiated common carotid arteries was 0.64mm at baseline and 0.74mm at follow-up ( $p=0.002$ ). Mean delta IMT in the irradiated and non-irradiated common carotid arteries were 0.11 and 0.02mm ( $p=0.03$ ). Incidence rate of stroke in our cohort, compared to the Dutch population was 8.9 versus 1.5 per 1.000 person years.

**Conclusions:** IMT in irradiated carotid arteries was significantly increased in the first 7years after RT. The incidence rate of stroke was six fold increased. Patients treated with RT for HNC have sustained risk for developing atherosclerosis of the carotid arteries and future stroke.

Gepubliceerd: Radiother Oncol 2014 Dec;113(3):359-63

Impact factor: 4.857

---

#### **34. Prospective Cohort Study of Carotid Intima-media Thickness after Irradiation**

Wilbers J, Hoebbers FJ, Boogerd W, van Werkhoven ED, Nowee ME, Hart G, Bartelink H, van Dijk EJ, Kappelle AC, [Dorresteijn LD](#)

**Background:** Carotid artery vasculopathy is a potential long-term complication after radiotherapy (RT) of the neck, resulting in cerebrovascular events. The underlying pathophysiology is not well understood and early markers are lacking. We aimed to study whether RT of the neck is associated with increase in carotid intima-media thickness (IMT) and stroke in the first 2 years after RT in patients with head and neck cancer (HNC).

**Methods:** In this prospective cohort study patients treated with RT of the neck were assessed for measurement of IMT before and 2 years after RT. Endpoints were changed in IMT and incidence of first-ever stroke.

**Results:** Between 2003 and 2008 we included 69 patients (median age, 57 years [25%-75% quartile, 51-64 years], median dose of RT 66 Gy [interquartile range, 60-70]) with baseline and follow-up measurement of IMT. Median IMT at baseline and follow-up was .60 and .62 mm (ratio of geometric means 1.01; 95% confidence interval, .96-1.08;  $P = .63$ ). Four of 69 patients suffered from a stroke. Mean interval from RT to stroke was 6.8 months.

**Conclusions:** Our study showed no increase of carotid IMT in the first 2 years after RT of the neck in patients treated for HNC. This indicates that the IMT is not a reliable early marker for postirradiation vasculopathy. However, a high rate of strokes was observed. A longer follow-up period is needed to find the starting point of RT-induced vascular changes.

Gepubliceerd: J Stroke Cerebrovasc Dis 2014 Oct 7;23(10):2701-7

Impact factor: 1.993

---

### **35. A neural mass model based on single cell dynamics to model pathophysiology**

Zandt BJ, Visser S, [van Putten MJ](#), Ten Haken B

Neural mass models are successful in modeling brain rhythms as observed in macroscopic measurements such as the electroencephalogram (EEG). While the synaptic current is explicitly modeled in current models, the single cell electrophysiology is not taken into account. To allow for investigations of the effects of channel pathologies, channel blockers and ion concentrations on macroscopic activity, we formulate neural mass equations explicitly incorporating the single cell dynamics by using a bottom-up approach. The mean and variance of the firing rate and synaptic input distributions are modeled. The firing rate curve (F(I)-curve) is used as link between the single cell and macroscopic dynamics. We show that this model accurately reproduces the behavior of two populations of synaptically connected Hodgkin-Huxley neurons, also in non-steady state.

Gepubliceerd: J Comput Neurosci 2014 Aug 19;37(3):549-68  
Impact factor: 2.087

---

### **36. Uw diagnose: Neuro-imaging- Multiple afwijkingen in cerebro: cerebrale metastasen myxoma cordis**

[Heidemans-Hazelaar C](#), Boomstra S, Bezooijen R, Toes GJ, [Hageman G](#)

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 2014;115:47-8  
Impact factor: 0

---

### **37. Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met chronische hoofdpijn-ervaringen bij 154 kinderen**

[Hageman G](#), Leeveer KS, Smeets-Schouten JS, Korpershoek J, Tummers RF

**Objective:** To evaluate the prevalence of the different diagnoses and treatment/outcome of an outpatient multidisciplinary headache department for children with chronic headaches.

**Design:** Retrospective observational study.

**Methods:** Data of the multidisciplinary headache clinic of the Medical Spectrum Twente hospital Enschede for children between 5 and 16 years have been analyzed. The team consisted of a paediatrician, child neurologist, physical therapist and clinical psychologist. Between November 2006 and November 2011 data were collected by questionnaire on headache characteristics prior to the initial visit and after 6 and 12 months.

**Results:** The files and questionnaires of 154 children were evaluated. In 92.9% of the children a diagnosis was made. Chronic tension-type headache was the most frequent cause of headaches (28.6%). In 16.9% additional tests were performed and 76.6% received at least one type of treatment. Treatment by a child psychologist was the most frequent intervention (46.1%). A significant reduction in headache



intensity and frequency as well as medication intake was seen between the first time point and 6 months and between the first time point and 12 months.

**Conclusions:** This outpatient multidisciplinary headache department is a new method to deal with chronic headaches in children between 5 and 16 years of age. In most cases a diagnosis is made; treatment by a psychologist is often started, because there is less parental resistance against psychological intervention.

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Kindergeneeskunde 2014;82:203-11

Impact factor: 0

---

**38. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial**

Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YB, Majoie CB, Dippel DW, Brouwer PA, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Kapelle LJ, Schonewille WJ, Vos JA, Hofmeijer J, den Hertog HM, Gerrits DG, Fleitour NM

**Background:** Endovascular or intra-arterial treatment (IAT) increases the likelihood of recanalization in patients with acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial arterial occlusion. However, a beneficial effect of IAT on functional recovery in patients with acute ischemic stroke remains unproven. The aim of this study is to assess the effect of IAT on functional outcome in patients with acute ischemic stroke. Additionally, we aim to assess the safety of IAT, and the effect on recanalization of different mechanical treatment modalities.

**Methods/Design:** A multicenter randomized clinical trial with blinded outcome assessment. The active comparison is IAT versus no IAT. IAT may consist of intra-arterial thrombolysis with alteplase or urokinase, mechanical treatment or both. Mechanical treatment refers to retraction, aspiration, sonolysis, or use of a retrievable stent (stent-retriever). Patients with a relevant intracranial proximal arterial occlusion of the anterior circulation, who can be treated within 6 hours after stroke onset, are eligible. Treatment effect will be estimated with ordinal logistic regression (shift analysis); 500 patients will be included in the trial for a power of 80% to detect a shift leading to a decrease in dependency in 10% of treated patients. The primary outcome is the score on the modified Rankin scale at 90 days. Secondary outcomes are the National Institutes of Health stroke scale score at 24 hours, vessel patency at 24 hours, infarct size on day 5, and the occurrence of major bleeding during the first 5 days.

**Discussion:** If IAT leads to a 10% absolute reduction in poor outcome after stroke, careful implementation of the intervention could save approximately 1% of all new stroke cases from death or disability annually. Trial Registration: NTR1804 (7 May 2009)/ISRCTN10888758 (24 July 2012).

Gepubliceerd: Trials 2014;15:343

Impact factor: 2.117

---

### 39. Development and validation of intracranial thrombus segmentation on CT angiography in patients with acute ischemic stroke

Santos EM, Marquering HA, Berkhemer OA, van Zwam WH, van der Lugt A, Majoie CB, Niessen WJ, Dippel DW, Brouwer PA, Roos YB, Majoie CB, van Oostenbrugge RJ, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Schonewille WJ, Vos JA, Hofmeijer J, Kapelle L, den Hertog HM, Gerrits DG, Fleitour NM

**Background and purpose:** Thrombus characterization is increasingly considered important in predicting treatment success for patients with acute ischemic stroke. The lack of intensity contrast between thrombus and surrounding tissue in CT images makes manual delineation a difficult and time consuming task. Our aim was to develop an automated method for thrombus measurement on CT angiography and validate it against manual delineation.

**Material and Methods:** Automated thrombus segmentation was achieved using image intensity and a vascular shape prior derived from the segmentation of the contralateral artery. In 53 patients with acute ischemic stroke due to proximal intracranial arterial occlusion, automated length and volume measurements were performed. Accuracy was assessed by comparison with inter-observer variation of manual delineations using intraclass correlation coefficients and Bland-Altman analyses.

**Results:** The automated method successfully segmented the thrombus for all 53 patients. The intraclass correlation of automated and manual length and volume measurements were 0.89 and 0.84. Bland-Altman analyses yielded a bias (limits of agreement) of -0.4 (-8.8, 7.7) mm and 8 (-126, 141) mm<sup>3</sup> for length and volume, respectively. This was comparable to the best interobserver agreement, with an intraclass correlation coefficients of 0.90 and 0.85 and a bias (limits of agreement) of -0.1 (-11.2, 10.9) mm and -17 (-216, 185) mm<sup>3</sup>.

**Conclusions:** The method facilitates automated thrombus segmentation for accurate length and volume measurements, is relatively fast and requires minimal user input, while being insensitive to high hematocrit levels and vascular calcifications. Furthermore, it has the potential to assess thrombus characteristics of low-density thrombi.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(7):e101985  
Impact factor: 3.534

---

Totale impact factor: 109.846  
Gemiddelde impact factor: 2.817

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 22  
Totale impact factor: 51.989  
Gemiddelde impact factor: 2.363

# **Orthopedie**

## **1. Mutilating rheumatoid arthritis in Larsen classification (stage 5)**

Hoornenborg D, Somford MP, Staal KP, Poll R

Gepubliceerd: JBR -BTR 2014 May;97(3):152-3

Impact factor: 0.261

---

## **2. Proximal tibiofibular dislocation: a case report and review of literature**

Nieuwe Weme RA, Somford MP, Schepers T

An isolated dislocation of the proximal tibiofibular joint is uncommon. The mechanism of this injury is usually sports related. We present a case where initial X-rays did not show the tibiofibular joint dislocation conclusively. It was diagnosed after comparative bilateral AP X-rays of the knees were obtained. A closed reduction was performed and followed by unrestricted mobilization after 1 week of rest. A review of the literature was conducted on PubMed MEDLINE. Thirty cases of isolated acute proximal tibiofibular joint dislocations were identified in a search from 1974. The most common direction of the dislocation was anterolateral, and common causes were sports injury or high velocity accident related. More than 75 % of the cases were successfully treated by closed reduction. Complaints, if any, at the last follow-up (averaging 10 months, range 0-108) were, in the worst cases, pain during sporting activities. We advise comparative knee X-rays if there is a presentation of lateral knee pain after injury and diagnosis is uncertain. Closed reduction is usually successful if a dislocation of the proximal tibiofibular joint is diagnosed. There is no standard for after-care, but early mobilization appears safe if there are no other knee injuries.

Gepubliceerd: Strategies Trauma Limb Reconstr 2014 Dec 20;9(3):185-9

Impact factor: 0

---

## **3. Kager's "Bermuda" Triangle**

Somford MP, Hoornenborg D, Wiegerinck JJ

Gepubliceerd: J Foot Ankle Surg 2014 Jul;53(4):503-4

Impact factor: 0.979

---

## **4. The effect of pisiform excision on wrist function**

van Eijzeren J, Karthaus RP

**Purpose:** To investigate the effect of pisiform excision on wrist function compared with age- and sex-matched control subjects.

**Methods:** The authors evaluated the charts of 11 consecutive patients who had undergone pisiform excision. Nine of these patients could be included and clinically

examined, and results were compared with 9 matched controls. Measurements included range of motion, strength measurements, neurological examination, and questionnaires.

**Results:** Extension in the operated wrist was reduced in patients compared with controls. The Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand and Michigan Hand Outcomes Questionnaires were significantly different between patients and controls. All other entities were equal between groups. Subjectively, patients experienced impairments in function of the operated wrist, but these could not be identified objectively.

**Conclusions:** Although great care must be taken in handling the surrounding soft tissue, pisiform excision is a well-tolerated, safe treatment for pain in the pisotriquetral joint resulting from arthrosis and not controlled by nonsurgical means.

**Type of Study/Level of Evidence:** Therapeutic III.

Gepubliceerd: J Hand Surg Am 2014 Jul;39(7):1258-63

Impact factor: 1.655

---

Totale impact factor: 2.895

Gemiddelde impact factor: 0.724

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 4

Totale impact factor: 2.895

Gemiddelde impact factor: 0.724

# **Pathologie**

## **1. Variably protease-sensitive prionopathy, a unique prion variant with inefficient transmission properties**

Diack AB, Ritchie DL, Peden AH, Brown D, Boyle A, Morabito L, MacLennan D, Burgoyne P, Jansen C, Knight RS, Piccardo P, Ironside JW, Manson JC

Variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr) can occur in persons of all codon 129 genotypes in the human prion protein gene (PRNP) and is characterized by a unique biochemical profile when compared with other human prion diseases. We investigated transmission properties of VPSPr by inoculating transgenic mice expressing human PRNP with brain tissue from 2 persons with the valine-homozygous (VV) and 1 with the heterozygous methionine/valine codon 129 genotype. No clinical signs or vacuolar pathology were observed in any inoculated mice. Small deposits of prion protein accumulated in the brains of inoculated mice after challenge with brain material from VV VPSPr patients. Some of these deposits resembled microplaques that occur in the brains of VPSPr patients. Comparison of these transmission properties with those of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the same lines of mice indicated that VPSPr has distinct biological properties. Moreover, we established that VPSPr has limited potential for human-to-human transmission.

Gepubliceerd: Emerg Infect Dis 2014 Dec;20(12):1969-79  
Impact factor: 7.327

---

## **2. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor**

Groenveld RL, Raber MH, Oosterhof-Berktaş R, Eijken E, Klaase JM

A 28-year-old woman was referred to our hospital because of abdominal pain, weight loss and a palpable intra-abdominal mass. A CT scan revealed a tumor with a diameter of 7 cm with sharp margins, intra-tumoral fatty components and enhancing soft tissue. After initial workup, which suggested an inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), she underwent laparotomy with complete resection. Pathological examination indeed revealed IMT. IMT is a rare benign neoplasm and has been described in nearly the entire body. It presents with nonspecific symptoms. The therapy of abdominal IMT consists of radical surgery because of high local recurrence rates. In this case report clinical, surgical, radiological and histological features with a review of the relevant literature are described.

Gepubliceerd: Case Rep Gastroenterol 2014 Jan;8(1):67-71  
Impact factor: 13.926

---

## **3. Pattern of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy**

Jobsen J, van der Palen J, Riemersma S, Heijmans H, Ong F, Struikmans H

**Purpose:** To analyze the incidence and prognostic factors of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving therapy (BCT) in a large, population-based, single-center study with long-term follow-up.

**Methods and Materials:** We analyzed 3595 cases in which BCT was performed in 3824 women with stage I or II breast cancer. The incidence of IBTR was analyzed over time and was based on IBTR as first event.

**Results:** The 15-year local relapse-free survival was 90.9%. The hazard estimates for IBTR showed a time course with 2 peaks, the first at approximately 5 years and the second, twice as high, at 12 years. Stratifying subjects by age and margin status showed that, for women  $\leq 40$  years old with negative margins, adjuvant systemic therapy led to a 5-fold reduced risk of recurrence compared to none, and the presence of lymph vascular space invasion (LVSI) had a 3-fold increased risk compared to its absence. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI (hazard ratio [HR] 2.5) and the presence of lobular carcinoma in situ in the lumpectomy specimen (HR 2.3) were the only 2 risk factors.

**Conclusions:** We demonstrated a pattern in risk of IBTR over time, with 2 peaks, first at approximately 5 years and a second, much higher peak at approximately 12 years, especially for women  $\leq 40$  years old. For women  $\leq 40$  years old with tumor-free resection margins, we noted that the absence of adjuvant systemic therapy and the presence of LVSI were independent prognostic factors of IBTR. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI and the presence of lobular carcinoma in situ were independent risk factors.

Gepubliceerd: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014 Aug 1;89(5):1006-14  
Impact factor: 4.176

---

#### **4. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014**

Kraaij-Dirkzwager M, Timen A, Dirksen K, Gelinck L, Leyten E, Groeneveld P, Jansen C, Jonges M, Raj S, Thurkow I, van Gageldonk-Lafeber R, van der Eijk A, Koopmans M

Two patients, returning to the Netherlands from pilgrimage in Medina and Mecca, Kingdom of Saudi Arabia, were diagnosed with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection in May 2014. The source and mode of transmission have not yet been determined. Hospital-acquired infection and community-acquired infection are both possible.

Gepubliceerd: Euro Surveill 2014;19(21)  
Impact factor: 4.659

---

#### **5. Uw diagnose: Neuro-imaging- Multiple afwijkingen in cerebro: cerebrale metastasen myxoma cordis**

Heidemans-Hazelaar C, Boomstra S, Bezooijen R, Toes GJ, Hageman G

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 2014;115:47-8  
Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 30.088  
Gemiddelde impact factor: 6.018

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 0  
Totale impact factor: 0  
Gemiddelde impact factor: 0

# Radiologie

## **1. Spilled gallstones with surrounding inflammation**

Kichari JR, Gielkens HA, Bezooijen R

Gepubliceerd: JBR -BTR 2014 May;97(3):156-7

Impact factor: 0.261

---

## **2. Results of the Anaconda endovascular graft in abdominal aortic aneurysm with a severe angulated infrarenal neck**

Rodel SG, Zeebregts CJ, Huisman AB, Geelkerken RH

**Objective:** Proximal neck anatomy of an abdominal aortic aneurysm (AAA), especially a severe angulated neck of more than 60 degrees, predicts adverse outcome in endovascular aneurysm repair. In the present study, we evaluate the feasibility of the use of the Anaconda endovascular graft (Vascutech, Terumo, Inchinnan, Scotland) for treating infrarenal AAA with a severe angulated neck (>60 degrees) and report the midterm outcomes.

**Methods:** In total, nine Dutch hospitals participated in this prospective cohort study. From December 2005 to January 2011, a total of 36 AAA patients, 30 men and six women, were included. Mean and median follow-up were both 40 months.

**Results:** Mean infrarenal neck angulation was 82 degrees. Successful deployment was reached in 34 of 36 patients. Primary technical success was achieved in 30 of 36 patients (83%). There was no aneurysm-related death. Four-year primary clinical success was 69%. In the first year, eight clinical failures were reported including four leg occlusions which could be solved using standard procedures. After the first year, three patients with additional failures occurred; two of them were leg occlusions. Four patients needed conversion to open AAA exclusion. In six of 36 patients, one or more reinterventions were necessary. Three of them were performed for occlusion of one Anaconda leg and two were for occlusion of the body.

**Conclusions:** The use of the Anaconda endovascular graft in AAA with a severe angulated infrarenal neck is feasible but has its side effects. Most clinical failures occur in the first year. Thereafter, few problems occur, and midterm results are acceptable. Summarizing the present experiences, we conclude that open AAA repair is still a preferable option in patients with challenging aortic neck anatomy and fit for open surgery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jun;59(6):1495-501

Impact factor: 2.980

---

## **3. Glossopharyngeal neuralgia and syncope**

Stijnman LM, Hazewinkel MJ, Hoorweg JJ, van Bolhuis ME, den Hertog HM

**Background:** The causes of neuralgia are usually not known, but the condition can be caused by an underlying condition.



**Case Description:** A 58-year-old man presented at the accident and emergency department with a 6-week history of continuous nagging pain in the region of his right ear, extending to the lower jaw and the right side of his neck; this worsened in progressive attacks, which were sometimes followed by non-rotatory dizziness and loss of consciousness. This clinical picture lead us to suspect glossopharyngeal neuralgia (GPN) because of the distribution of the pain and the secondary syncope, but the continuous nature of the pain was atypical and a reason for further investigation. This revealed metastatic parotid gland carcinoma with compression of the right glossopharyngeal nerve. Following palliative radiotherapy, the pain improved and there were no further episodes of loss of consciousness.

**Conclusion:** When GPN is suspected and there is continuous pain, or neurological investigations reveal abnormalities, an underlying condition should be considered and additional investigations should be carried out.

Gepubliceerd: Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158(0):A7554  
Impact factor: 0

---

#### **4. Diagnostic accuracy and patient acceptance of MRI in children with suspected appendicitis**

Thieme ME, Leeuwenburgh MM, Valdehueza ZD, Bouman DE, de Bruin IG, Schreurs WH, Houdijk AP, Stoker J, Wiarda BM

**Objective:** To compare magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound in children with suspected appendicitis.

**Methods:** In a single-centre diagnostic accuracy study, children with suspected appendicitis were prospectively identified at the emergency department. All underwent abdominal ultrasound and MRI within 2 h, with the reader blinded to other imaging findings. An expert panel established the final diagnosis after 3 months. We evaluated the diagnostic accuracy of three imaging strategies: ultrasound only, conditional MRI after negative or inconclusive ultrasound, and MRI only. Significance between sensitivity and specificity was calculated using McNemar's test statistic.

**Results:** Between April and December 2009 we included 104 consecutive children (47 male, mean age 12). According to the expert panel, 58 patients had appendicitis. The sensitivity of MRI only and conditional MRI was 100 % (95 % confidence interval 92-100), that of ultrasound was significantly lower (76 %; 63-85,  $P < 0.001$ ). Specificity was comparable among the three investigated strategies; ultrasound only 89 % (77-95), conditional MRI 80 % (67-89), MRI only 89 % (77-95) ( $P$  values 0.13, 0.13 and 1.00).

**Conclusion:** In children with suspected appendicitis, strategies with MRI (MRI only, conditional MRI) had a higher sensitivity for appendicitis compared with a strategy with ultrasound only, while specificity was comparable. **KEY POINTS:** \* In children, MRI has a higher sensitivity for appendicitis than ultrasound. \* Ultrasound followed by MRI in negative or inconclusive findings is accurate. \* The tolerance for ultrasound and MRI in children is comparable. \* MRI can be performed in children in an emergency setting.

### **5. Mesenteric stenosis, collaterals, and compensatory blood flow**

van Petersen AS, Kolkman JJ, Meerwaldt R, Huisman AB, van der Palen J, Zeebregts CJ, Geelkerken RH

**Background:** The mesenteric circulation has an extensive collateral network. Therefore, stenosis in one or more mesenteric arteries does not necessarily lead to symptoms. The objective of this study was to determine the effect of collateral flow on celiac artery (CA) and superior mesenteric artery (SMA) duplex parameters.

**Methods:** Between 1999 and 2007, a cohort of 228 patients analyzed for suspected chronic mesenteric syndrome was studied. Stenosis of the mesenteric vessels and collateral flow patterns were identified on angiography and categorized. The effect of stenosis in one mesenteric vessel and the presence of collaterals from the other unaffected vessel was examined in both the CA and SMA.

**Results:** Stenosis of the CA resulted in a significantly higher peak systolic velocity (PSV) and end-diastolic velocity in the normal SMA without stenosis. This was also found for the CA without stenosis in the presence of a stenosis of the SMA. An incremental effect of the severity of the CA stenosis was found with a mean SMA PSV of 158 cm/s when normal and 259 cm/s when occluded. The presence of collaterals had a clear effect on duplex parameters of the angiographically normal SMA. In the presence of collaterals and a 70% CA stenosis, the PSV in the normal SMA was significantly higher ( $P = .025$ ).

**Conclusions:** This study shows that stenosis in either the CA or SMA increases flow velocities in the other unaffected mesenteric artery. This increase was correlated with the presence of collaterals. Collaterals and stenoses in one of the mesenteric arteries may lead to mimicking or overgrading of stenosis in the other mesenteric artery.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Jul;60(1):111-9  
Impact factor: 2.980

---

### **6. Hepatocellular carcinoma after danazol treatment for hereditary angio-oedema**

Berkel AE, Bouman DE, Schaafsma MR, Verhoef C, Klaase JM

Hereditary angio-oedema is characterised by recurrent episodes of laryngeal, intra-abdominal, facial or peripheral oedema. Danazol can be used as prophylaxis for recurrent attacks. Hepatotoxicity is a recognised adverse effect of danazol. We report an exceptional case of a danazol-induced hepatocellular carcinoma in a 75-year-old patient with hereditary angio-oedema.

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 Sep;72(7):380-2  
Impact factor: 2.211

---

## 7. Retrograde open mesenteric stenting for acute mesenteric ischemia

Blauw JT, Meerwaldt R, Brusse-Keizer M, Kolkman JJ, Gerrits D, Geelkerken RH

**Objective:** Acute mesenteric ischemia (AMI) encompasses the sequels of end-stage untreated chronic mesenteric ischemia and acute mesenteric artery thrombosis. Percutaneous mesenteric artery stenting (PMAS) is the preferred treatment of patients with AMI but is not always feasible. Retrograde open mesenteric stenting (ROMS) is a hybrid technique that combines the advantages of open surgical and endovascular approaches. The literature on the results of this new technique is scarce. The aim of this study was to evaluate the results of ROMS in a consecutive series of patients with AMI.

**Methods:** All patients with emergent mesenteric revascularization for AMI between January 2007 and September 2011 were entered in our prospective registry. Technical success, mortality, patency, clinical success, and complication rate at 30 days and 6 and 12 months were assessed.

**Results:** Sixty-eight patients presented with AMI and 54 underwent PMAS, of which four were unsuccessful and followed by ROMS. Eleven patients were directly treated with ROMS, making a total of 15 patients (10 women and five men; median age, 66 years [interquartile range, 54-73 years]). In all patients, only the superior mesenteric artery was revascularized. In nine of the 15 patients, all three mesenteric arteries were severely stenotic or occluded. Technical success was achieved in 14 patients. At ROMS in two patients, the small bowel was severely ischemic. One of these patients needed a partial bowel resection because of irreversible transmural ischemia. At 30 days, the mortality rate was 20% and the primary patency was 92%. Ten patients underwent unplanned relaparotomy, of whom one needed resection of a large part of the small bowel. At 12 months, the mortality rate was still 20%. The primary patency was 83%. Primary assisted patency was 91%, and secondary patency was 100%. Clinical success at 30 days, 6 months, and 12 months, respectively, was 73%, 67%, and 67%.

**Conclusions:** AMI is still a devastating event. If PMAS is not feasible, ROMS is a reliable alternative and is associated with a relatively low mortality and morbidity rate.

Gepubliceerd: J Vasc Surg 2014 Sep;60(3):726-34

Impact factor: 2.980

---

## 8. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor

Groenveld RL, Raber MH, Oosterhof-Berktas R, Eijken E, Klaase JM

A 28-year-old woman was referred to our hospital because of abdominal pain, weight loss and a palpable intra-abdominal mass. A CT scan revealed a tumor with a diameter of 7 cm with sharp margins, intra-tumoral fatty components and enhancing soft tissue. After initial workup, which suggested an inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), she underwent laparotomy with complete resection. Pathological examination indeed revealed IMT. IMT is a rare benign neoplasm and has been described in nearly the entire body. It presents with nonspecific symptoms.

The therapy of abdominal IMT consists of radical surgery because of high local recurrence rates. In this case report clinical, surgical, radiological and histological features with a review of the relevant literature are described.

Gepubliceerd: Case Rep Gastroenterol 2014 Jan;8(1):67-71  
Impact factor: 13.926

---

**9. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial**

Fransen PS, Beumer D, Berkhemer OA, van den Berg LA, Lingsma H, van der Lugt A, van Zwam WH, van Oostenbrugge RJ, Roos YB, Majoie CB, Dippel DW, Brouwer PA, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Kapelle LJ, Schonewille WJ, Vos JA, Hofmeijer J, den Hertog HM, Gerrits DG, Fleitour NM

**Background:** Endovascular or intra-arterial treatment (IAT) increases the likelihood of recanalization in patients with acute ischemic stroke caused by a proximal intracranial arterial occlusion. However, a beneficial effect of IAT on functional recovery in patients with acute ischemic stroke remains unproven. The aim of this study is to assess the effect of IAT on functional outcome in patients with acute ischemic stroke. Additionally, we aim to assess the safety of IAT, and the effect on recanalization of different mechanical treatment modalities.

**Methods/Design:** A multicenter randomized clinical trial with blinded outcome assessment. The active comparison is IAT versus no IAT. IAT may consist of intra-arterial thrombolysis with alteplase or urokinase, mechanical treatment or both. Mechanical treatment refers to retraction, aspiration, sonolysis, or use of a retrievable stent (stent-retriever). Patients with a relevant intracranial proximal arterial occlusion of the anterior circulation, who can be treated within 6 hours after stroke onset, are eligible. Treatment effect will be estimated with ordinal logistic regression (shift analysis); 500 patients will be included in the trial for a power of 80% to detect a shift leading to a decrease in dependency in 10% of treated patients. The primary outcome is the score on the modified Rankin scale at 90 days. Secondary outcomes are the National Institutes of Health stroke scale score at 24 hours, vessel patency at 24 hours, infarct size on day 5, and the occurrence of major bleeding during the first 5 days.

**Discussion:** If IAT leads to a 10% absolute reduction in poor outcome after stroke, careful implementation of the intervention could save approximately 1% of all new stroke cases from death or disability annually. Trial Registration: NTR1804.

Gepubliceerd: Trials 2014;15:343  
Impact factor: 2.117

---

**10. Development and validation of intracranial thrombus segmentation on CT angiography in patients with acute ischemic stroke**

Santos EM, Marquering HA, Berkhemer OA, van Zwam WH, van der Lugt A, Majoie CB, Niessen WJ, Dippel DW, Brouwer PA, Roos YB, Majoie CB, van Oostenbrugge

RJ, Boiten J, Lycklama à Nijeholt GJ, Schonewille WJ, Vos JA, Hofmeijer J, Kapelle L, den Hertog HM, Gerrits DG, Fleitour NM

**Background and purpose:** Thrombus characterization is increasingly considered important in predicting treatment success for patients with acute ischemic stroke. The lack of intensity contrast between thrombus and surrounding tissue in CT images makes manual delineation a difficult and time consuming task. Our aim was to develop an automated method for thrombus measurement on CT angiography and validate it against manual delineation.

**Material and Methods:** Automated thrombus segmentation was achieved using image intensity and a vascular shape prior derived from the segmentation of the contralateral artery. In 53 patients with acute ischemic stroke due to proximal intracranial arterial occlusion, automated length and volume measurements were performed. Accuracy was assessed by comparison with inter-observer variation of manual delineations using intraclass correlation coefficients and Bland-Altman analyses.

**Results:** The automated method successfully segmented the thrombus for all 53 patients. The intraclass correlation of automated and manual length and volume measurements were 0.89 and 0.84. Bland-Altman analyses yielded a bias (limits of agreement) of -0.4 (-8.8, 7.7) mm and 8 (-126, 141) mm<sup>3</sup> for length and volume, respectively. This was comparable to the best interobserver agreement, with an intraclass correlation coefficients of 0.90 and 0.85 and a bias (limits of agreement) of -0.1 (-11.2, 10.9) mm and -17 (-216, 185) mm<sup>3</sup>.

**Conclusions:** The method facilitates automated thrombus segmentation for accurate length and volume measurements, is relatively fast and requires minimal user input, while being insensitive to high hematocrit levels and vascular calcifications. Furthermore, it has the potential to assess thrombus characteristics of low-density thrombi.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(7):e101985  
Impact factor: 3.534

---

#### **11. Uw diagnose: Neuro-imaging- Multiple afwijkingen in cerebro: cerebrale metastasen myxoma cordis**

Heidemans-Hazelaar C, Boomstra S, Bezooijen R, Toes GJ, Hageman G

Gepubliceerd: Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie 2014;115:47-8  
Impact factor: 0

---

Totale impact factor: 35.327  
Gemiddelde impact factor: 3.212

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 3  
Totale impact factor: 2.472  
Gemiddelde impact factor: 0.824

# **Radiotherapie**

## **1. Prognostic factors for postoperative morbidity and tumour response after neoadjuvant chemoradiation followed by resection for rectal cancer**

Berkel AE, Woutersen DP, van der Palen J, Klaase JM

**Background and Purpose:** In patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection, postoperative morbidity is a significant clinical problem. Pathologic complete tumour response seems to give the best prognosis in the long term. Little is known about the factors that are associated with postoperative complications and pathologic complete response. The aim of this retrospective study was to identify and describe these factors.

**Methods:** Ninety-nine consecutive patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiation (50 Gy and capecitabine) followed by surgery at our institute between January 2007 and May 2012 were identified. Postoperative complications were graded according to the Clavien-Dindo classification. Pathologic tumour response was categorized as complete response or no/partial response.

**Results:** Postoperative complications occurred in 68 patients (69 %) and grade 3-5 complications in 25 patients (25 %). The 30-day and 90-day mortality were 1 % (n = 1) and 2 % (n = 2), respectively. A young age (p = 0.021) and a preoperative or postoperative blood transfusion (p = 0.015) independently predicted complications. Intraoperative or postoperative blood transfusion (p = 0.007) and ypT0-1 stage (p = 0.037) were independent predictors for grade 3-5 complications. Complete response rate was 22 % (n = 22); 4 % (n = 4) of patients showed no response. No independent factors predicting complete response were found.

**Conclusions:** Neoadjuvant chemoradiation followed by rectal resection is associated with significant postoperative morbidity but minimal postoperative mortality. A complete response rate of 22 % was achieved.

Gepubliceerd: J Gastrointest Surg 2014 Sep;18(9):1648-57

Impact factor: 2.391

---

## **2. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results**

Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jurgentliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Creutzberg CL, Smit VT

**Background:** L1 cell adhesion molecule (L1CAM) expression has been implicated as risk factor for disease recurrence in endometrial cancer (EC), most likely due to its role in promoting tumour cell motility. We tested the performance of L1CAM expression in predicting the risk of recurrence in the randomised post operative radiation therapy in endometrial carcinoma (PORTEC)-1 and -2 trials.

**Methods:** In the PORTEC trials, stage I EC patients were randomised to external beam radiotherapy (EBRT) versus no additional treatment (PORTEC-1, n=714), or

to EBRT versus vaginal brachytherapy (PORTEC-2, n=427). Tumour samples of 865 (75.8%) patients were available for L1CAM expression analysis by immunohistochemistry. An established scoring system for EC was used, with >10% L1CAM staining defined as positive.

**Results:** Positive L1CAM expression was significantly correlated with risk of distant recurrence, with a hazard ratio (HR) of 5.1 (95% confidence interval (CI) 3.1-8.7) but not with vaginal relapse, while a trend for pelvic nodal relapse was found. Tumours with the highest expression levels (>50% positive) had the strongest risk of distant recurrence (HR 5.3, CI 2.7-10.4). In multivariate Cox analysis with the risk factors age, depth of invasion, grade, lympho-vascular space invasion (LVSI) and treatment, L1CAM expression remained an independent prognostic factor for distant recurrence (HR 3.5, CI 1.92-6.30) and overall survival (HR 2.1, CI 1.41-2.98).

**Conclusion:** L1CAM expression is a strong independent predictor for distant recurrence and overall survival in stage I endometrial cancer. These results warrant prospective validation of L1CAM as marker for selecting patients who could benefit from more extensive diagnostic and/or therapeutic procedures.

Gepubliceerd: Eur J Cancer 2014 Oct;50(15):2602-10  
Impact factor: 4.819

---

### 3. Pattern of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving therapy

Jobsen J, van der Palen J, Riemersma S, Heijmans H, Ong F, Struikmans H

**Purpose:** To analyze the incidence and prognostic factors of ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving therapy (BCT) in a large, population-based, single-center study with long-term follow-up.

**Methods and Materials:** We analyzed 3595 cases in which BCT was performed in 3824 women with stage I or II breast cancer. The incidence of IBTR was analyzed over time and was based on IBTR as first event.

**Results:** The 15-year local relapse-free survival was 90.9%. The hazard estimates for IBTR showed a time course with 2 peaks, the first at approximately 5 years and the second, twice as high, at 12 years. Stratifying subjects by age and margin status showed that, for women  $\leq 40$  years old with negative margins, adjuvant systemic therapy led to a 5-fold reduced risk of recurrence compared to none, and the presence of lymph vascular space invasion (LVSI) had a 3-fold increased risk compared to its absence. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI (hazard ratio [HR] 2.5) and the presence of lobular carcinoma in situ in the lumpectomy specimen (HR 2.3) were the only 2 risk factors.

**Conclusions:** We demonstrated a pattern in risk of IBTR over time, with 2 peaks, first at approximately 5 years and a second, much higher peak at approximately 12 years, especially for women  $\leq 40$  years old. For women  $\leq 40$  years old with tumor-free resection margins, we noted that the absence of adjuvant systemic therapy and the presence of LVSI were independent prognostic factors of IBTR. For women  $>40$  years old, the presence of LVSI and the presence of lobular carcinoma in situ were independent risk factors.

#### **4. Clinical validation of FDG-PET/CT in the radiation treatment planning for patients with oesophageal cancer**

Muijs CT, Beukema JC, Woutersen D, Mul VE, Berveling MJ, Pruijm J, van der Jagt EJ, Hospers GA, Groen H, Plukker JT, Langendijk JA

**Background:** The aim of this prospective study was to determine the proportion of locoregional recurrences (LRRs) that could have been prevented if radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer was based on PET/CT instead of CT.

**Material and Methods:** Ninety oesophageal cancer patients, eligible for high dose (neo-adjuvant) (cwoutersenhemo)radiotherapy, were included. All patients underwent a planning FDG-PET/CT-scan. Radiotherapy target volumes (TVs) were delineated on CT and patients were treated according to the CT-based treatment plans. The PET images remained blinded. After treatment, TVs were adjusted based on PET/CT, when appropriate. Follow up included CT-thorax/abdomen every 6months. If LRR was suspected, a PET/CT was conducted and the site of recurrence was compared to the original TVs. If the LRR was located outside the CT-based clinical TV (CTV) and inside the PET/CT-based CTV, we considered this LRR possibly preventable.

**Results:** Based on PET/CT, the gross tumour volume (GTV) was larger in 23% and smaller in 27% of the cases. In 32 patients (36%), >5% of the PET/CT-based GTV would be missed if the treatment planning was based on CT. The median follow up was 29months. LRRs were seen in 10 patients (11%). There were 3 in-field recurrences, 4 regional recurrences outside both CT-based and PET/CT-based CTV and 3 recurrences at the anastomosis without changes in TV by PET/CT; none of these recurrences were considered preventable by PET/CT.

**Conclusion:** No LRR was found after CT-based radiotherapy that could have been prevented by PET/CT. The value of PET/CT for radiotherapy seems limited.

Gepubliceerd: Radiother Oncol 2014 Nov;113(2):188-92  
Impact factor: 4.857

---

#### **5. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients**

Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JG, de Groot JW, Paardekooper G, Muller K, Woutersen D, Legdeur MJ, Fiets WE, Slot A, Beukema JC, Plukker JT, Hospers GA

**Background:** In esophageal cancer (EC) patients who are not eligible for surgery, definitive chemoradiation (dCRT) with curative intent using cisplatin with 5-fluorouracil (5-FU) is the standard chemotherapy regimen. Nowadays carboplatin/paclitaxel is also often used. In this study, we compared survival and toxicity rates between both regimens.



**Patients and methods:** This multicenter study included 102 patients treated in five centers in the Northeast Netherlands from 1996 till 2008. Forty-seven patients received cisplatin/5-FU (75 mg/m<sup>2</sup>) and 1 g/m<sup>2</sup>) and 55 patients carboplatin/paclitaxel (AUC2 and 50 mg/m<sup>2</sup>).

**Results:** Overall survival (OS) was not different between the cisplatin/5-FU and carboplatin/paclitaxel group {[P = 0.879, hazard ratio (HR) 0.97 [confidence interval (CI) 0.62-1.51]}, with a median survival of 16.1 (CI 11.8-20.5) and 13.8 months (CI 10.8-16.9). Median disease-free survival (DFS) was comparable [P = 0.760, HR 0.93 (CI 0.60-1.45)] between the cisplatin/5-FU group [11.1 months (CI 6.9-15.3)] and the carboplatin/paclitaxel group [9.7 months (CI 5.1-14.4)]. Groups were comparable except clinical T stage was higher in the carboplatin/paclitaxel group (P = 0.008). High clinical T stage (cT4) was not related to OS and DFS in a univariate analysis (P = 0.250 and P = 0.201). A higher percentage of patients completed the carboplatin/paclitaxel regimen (82% versus 57%, P = 0.010). Hematological and nonhematological toxicity (>=grade 3) in the carboplatin/paclitaxel group (4% and 18%) was significantly lower than in the cisplatin/5-FU (19% and 38%, P = 0.001).

**Conclusions:** In this study, we showed comparable outcome, in terms of DFS and OS for carboplatin/paclitaxel compared with cisplatin/5-FU as dCRT treatment in EC patients. Toxicity rates were lower in the carboplatin/paclitaxel group together with higher treatment compliance. Carboplatin/paclitaxel as an alternative treatment of cisplatin/5-FU is a good candidate regimen for further evaluation.

Gepubliceerd: Ann Oncol 2014 Mar;25(3):638-43

Impact factor: 6.578

---

Totale impact factor: 22.821

Gemiddelde impact factor: 4.564

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 2

Totale impact factor: 6.567

Gemiddelde impact factor: 3.284

# Reumatologie

## **1. Blurred vision and elevated ESR, look beyond giant-cell arteritis. Retinal artery occlusions (RAO)**

Boumans D, Imming LM, van der Valk PD, van de Laar MA

Gepubliceerd: Neth J Med 2014 May;72(4):227-31

Impact factor: 2.211

---

## **2. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA)**

Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch M, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen J, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J

**Background:** Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of developing comorbid conditions.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of comorbidities and compare their management in RA patients from different countries worldwide.

**Methods:** Study design: international, cross-sectional. Patients: consecutive RA patients. Data collected: demographics, disease characteristics (activity, severity, treatment), comorbidities (cardiovascular, infections, cancer, gastrointestinal, pulmonary, osteoporosis and psychiatric disorders).

**Results:** Of 4586 patients recruited in 17 participating countries, 3920 were analysed (age, 56+/-13 years; disease duration, 10+/-9 years (mean+/-SD); female gender, 82%; DAS28 (Disease Activity Score using 28 joints)-erythrocyte sedimentation rate, 3.7+/-1.6 (mean+/-SD); Health Assessment Questionnaire, 1.0+/-0.7 (mean+/-SD); past or current methotrexate use, 89%; past or current use of biological agents, 39%. The most frequently associated diseases (past or current) were: depression, 15%; asthma, 6.6%; cardiovascular events (myocardial infarction, stroke), 6%; solid malignancies (excluding basal cell carcinoma), 4.5%; chronic obstructive pulmonary disease, 3.5%. High intercountry variability was observed for both the prevalence of comorbidities and the proportion of subjects complying with recommendations for preventing and managing comorbidities. The systematic evaluation of comorbidities in this study detected abnormalities in vital signs, such as elevated blood pressure in 11.2%, and identified conditions that manifest as laboratory test abnormalities, such as hyperglycaemia in 3.3% and hyperlipidaemia in 8.3%.

**Conclusions:** Among RA patients, there is a high prevalence of comorbidities and their risk factors. In this multinational sample, variability among countries was wide, not only in prevalence but also in compliance with recommendations for preventing and managing these comorbidities. Systematic measurement of vital signs and laboratory testing detects otherwise unrecognised comorbid conditions.

Gepubliceerd: Ann Rheum Dis 2014;73(1):62-8

### 3. Health-related quality of life in sarcoidosis

Korenromp IH, [van de Laar MA](#)

**Purpose of Review:** The review presents an overview of the scientific publications in the field of health-related quality of life (HRQL) in sarcoidosis.

**Recent Findings:** Literature on HRQL in sarcoidosis is limited. HRQL was mainly used as a primary or secondary endpoint in intervention studies. Moreover, most studies have measured HRQL in sarcoidosis by means of the generic questionnaire 36-Item Short-Form Health Survey. Sarcoidosis-specific questionnaires and computer-adapted testing are innovative approaches to the field.

**Summary:** HRQL as a primary or secondary outcome in sarcoidosis studies is still scarce. In addition to the proper definition of the concept, the mode of measurement of HRQL remains a matter of debate. Because health-economical evaluations require data on gained quality of life, future studies on sarcoidosis should include HRQL as the study endpoint.

Gepubliceerd: Curr Opin Pulm Med 2014 Sep;20(5):503-7

Impact factor: 2.957

---

### 4. Determinants associated with work participation in patients with established rheumatoid arthritis taking tumor necrosis factor inhibitors

Manders SH, Kievit W, Braakman-Jansen AL, Brus HL, Hendriks L, Fransen J, [van de Laar MA](#), van Riel PL

**Objective:** Reduced work participation (WP) is a common problem for patients with rheumatoid arthritis (RA) and generates high costs for society. Therefore, it is important to explore determinants of WP at the start of tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) treatment, and for changes in WP after 2 years of TNFi treatment.

**Methods:** Within the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) biologic register, WP data were available from 508 patients with RA younger than 65 years and without an (early) retirement pension. WP was registered at start of TNFi treatment and after 2 years of followup and was measured by single patient-reported binary questions whether they had work, paid or voluntary, or had a disability allowance or a retirement pension. Determinants measured at baseline were age, sex, disease duration, functional status [through Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)], 28-joint Disease Activity Score (DAS28), rheumatoid factor, presence of erosions, number of previous disease-modifying antirheumatic drugs, and number of comorbidities. During the 2 years of followup, HAQ-DI response and European League Against Rheumatism response were measured. Univariate analyses (excluded if p value was > 0.2) and multivariate (excluded if p value was > 0.1) logistic regression analyses were used.

**Results:** Determinants associated with WP at baseline were having a better HAQ-DI (OR 0.32, p = 0.000) and male sex (OR 0.65, p = 0.065). After 2 years of TNFi therapy, 11.8% (n = 60) started to work and 13.6% (n = 69) stopped working.

Determinants associated with starting to work were better baseline HAQ-DI (OR 0.58), positive RF (OR 2.73), and young age (OR 0.96); and for stopping work, worse baseline HAQ-DI (OR 2.74), low HAQ-DI response (OR 0.31), and comorbidity (OR 2.67), all with  $p < 0.1$ .

**Conclusion:** Young patients with RA and a high functional status without any comorbidity will have a better chance of working. This supports the main goal in the management of RA: to suppress disease activity as soon and as completely as possible to prevent irreversible destruction of the joints, and thus maintain a good functional status of the patient. Because of the low proportion of variance explained by the models in this study, other factors besides the ones studied are associated with WP.

Gepubliceerd: J Rheumatol 2014 Jul;41(7):1263-9

Impact factor: 3.173

---

### **5. Cardiovascular case fatality in rheumatoid arthritis is decreasing; first prospective analysis of a current low disease activity rheumatoid arthritis cohort and review of the literature**

Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA

**Background:** Previous studies found increased case fatality after myocardial infarction and more frequent sudden death in RA patients compared to non-RA subjects. The RA associated CV risk might be explained by the combined effects of chronic systemic inflammation and increased lifestyle associated cardiovascular risk factors, and modified by the use of medication such as non steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and disease modifying anti-rheumatic drugs. Trends in case fatality rate in RA after the introduction of potent anti-inflammatory biologic therapies and treat-to-target treatment strategies aiming at remission are not known. This study was performed to examine the cardiovascular fatality rate in current low disease activity RA, and to evaluate trends in RA associated CV case fatality over time.

**Methods:** Prospective study to determine the incidence of fatal and nonfatal CV events in 480 RA patients included in the ACT-CVD cohort between February 2009 and December 2011. Patients with prior CV disease were excluded. Cox regression analysis was performed to determine CV event risk and contributing risk factors over time. The results of the cohort analysis were put into the context of a review of the literature to evaluate trends in RA associated CV fatality rate over time.

**Results:** The study included 480 RA patients, 72.3% female with median disease duration of 4.2 years, 72.1% being in clinical remission (Disease Activity Score in 28 joints). During a mean follow up of 2.9 years 29 patients (6%) experienced a first CV event, 2 fatal and 27 non-fatal, corresponding to a 6.9% case fatality rate. Comparison with previous studies in cohorts with successive enrolment periods shows a trend towards a decrease in CV case fatality in RA from 52.9% in 1998 to 6.9% in our study.

**Conclusion:** CV case fatality in current low disease activity RA is importantly lower than in previous studies, and a trend towards decreasing CV fatality in RA is suggested.

## **6. Hyperuricaemia: a marker of increased cardiovascular risk in rheumatic patients: analysis of the ACT-CVD cohort**

Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA

**Background:** Gout and hyperuricaemia may be associated with increased cardiovascular risk, but analyses in different populations show conflicting results. This study investigates the impact of serum uric acid, inflammation and traditional CV risk parameters on CV event risk in patients with gouty arthritis and patients with non-gouty rheumatic disease.

**Methods:** cross-sectional and prospective multivariate analysis of the relation between tertiles of serum uric acid and individual traditional CV risk factors in a cohort of gouty arthritis (GA, n=172), rheumatoid arthritis (RA, n=480) and osteoarthritis (OA, n=206) patients. Main outcome measures: systolic blood pressure, TC/HDL ratio, GlyHb, BMI and first CV events.

**Results:** Individual CV risk factors were significantly less favourable in GA (systolic blood pressure, TC/HDL ratio, BMI,  $p < 0.05$ ). In RA and OA, but not in GA, individual cardiometabolic parameters correlated with serum uric acid values (OA: RA: systolic blood pressure, TC/HDL ratio, BMI; systolic blood pressure, TC/HDL ratio, GlyHb, BMI;  $p < 0.05$ ). In non-GA individuals the highest tertile of serum uric acid ( $> 0.34$  mmol/L) and NT proBNP level were independent predictors of first CV events, against age and GlyHb level in GA ( $p < 0.05$ ). The hazard of first CV events was equally significantly increased in GA patients (HR 3.169, 95% CI 1.287-7.806) and non-GA individuals with a serum uric acid  $\geq 0.34$  mmol/L (HR 3.721, 95% CI 1.603-8.634) compared to non-GA individuals with a serum uric acid  $< 0.27$ .

**Conclusions:** GA is associated with a 3.1-fold hazard of first CV events. In non-GA rheumatic patients increasing serum uric acid is associated with increased CV risk, whereas CV risk in GA is independent of serum uric acid values. The presence of GA or a baseline serum uric acid in the upper range are possibly stronger predictors of first CV events than some traditional CV risk factors or parameters of inflammation.

## **7. Patient participation in decisions about disease modifying anti-rheumatic drugs: a cross-sectional survey**

Nota I, Drossaert CH, Taal E, Vonkeman HE, van de Laar MA

**Background:** Involvement of patients in decision-making about medication is currently being advocated. This study examined (the concordance between) inflammatory arthritis patients' preferred and perceived involvement in decision-making in general, and in four specific decisions about Disease-Modifying Anti-

Rheumatic Drugs (DMARDs). Furthermore, this study examined how patients' involvement is related to satisfaction about decision-making and which factors are related to preferred roles, perceived roles and concordance.

**Methods:** Using a cross-sectional survey, 894 patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis or Ankylosing Spondylitis were sent a questionnaire which focused on medical decisions in general and on four specific decisions: (a) starting with a traditional DMARD; (b) starting to inject methotrexate; (c) starting a biological DMARD; and (d) decreasing or stopping a DMARD. For each decision preferred and perceived involvement in decision-making was assessed using the Control Preference Scale. Concordance was calculated by subtracting the scores for perceived role from scores for the preferred role. Furthermore, satisfaction with the decision process and socio-demographic, health-related, patient-related and physician-related variables were assessed.

**Results:** The response rate was 58%. For all decisions, most patients (59%-63%) preferred Shared Decision-Making (SDM). SDM was perceived frequently (26%-55%) and patients' preferences were met in 54% of the respondents. Yet, in some specific decisions, 26% to 54% of patients would have liked more participation. Perceiving less participation than preferred was associated with less satisfaction with the decision-process, but perceiving more participation than preferred was not. Our results did not reveal any meaningful models to predict preferred or perceived participation in decision-making in general or with reference to specific decisions about DMARDs.

**Conclusions:** Most arthritis patients prefer to be involved in decisions about their medication and SDM is perceived frequently. Yet, in some specific decisions patient participation can be further improved. Patients especially prefer more participation in decision-making regarding starting a first traditional DMARD, which occurs most commonly in newly diagnosed patients. Whereas perceiving too little participation was associated with decreased satisfaction, perceiving too much participation was not. Therefore, rheumatologists should urge patients to participate in every medical decision.

Gepubliceerd: BMC Musculoskelet Disord 2014;15:333  
Impact factor: 1.898

---

## 8. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery

Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieude P, Mariette X, Louis B, Jr., Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapaa-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA,

Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM

A major challenge in human genetics is to devise a systematic strategy to integrate disease-associated variants with diverse genomic and biological data sets to provide insight into disease pathogenesis and guide drug discovery for complex traits such as rheumatoid arthritis (RA). Here we performed a genome-wide association study meta-analysis in a total of >100,000 subjects of European and Asian ancestries (29,880 RA cases and 73,758 controls), by evaluating approximately 10 million single-nucleotide polymorphisms. We discovered 42 novel RA risk loci at a genome-wide level of significance, bringing the total to 101 (refs 2, 3, 4). We devised an in silico pipeline using established bioinformatics methods based on functional annotation, cis-acting expression quantitative trait loci and pathway analyses—as well as novel methods based on genetic overlap with human primary immunodeficiency, haematological cancer somatic mutations and knockout mouse phenotypes—to identify 98 biological candidate genes at these 101 risk loci. We demonstrate that these genes are the targets of approved therapies for RA, and further suggest that drugs approved for other indications may be repurposed for the treatment of RA. Together, this comprehensive genetic study sheds light on fundamental genes, pathways and cell types that contribute to RA pathogenesis, and provides empirical evidence that the genetics of RA can provide important information for drug discovery.

Gepubliceerd: Nature 2014;506(7488):376-81  
Impact factor: 42.351

---

### 9. Calibration of the PROMIS physical function item bank in Dutch patients with rheumatoid arthritis

Oude Voshaar MA, Ten Klooster PM, Glas CA, Vonkeman HE, Taal E, Krishnan E, Moens HJ, Boers M, Terwee CB, van Riel PL, van de Laar MA

**Objective:** To calibrate the Dutch-Flemish version of the PROMIS physical function (PF) item bank in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to evaluate cross-cultural measurement equivalence with US general population and RA data.

**Methods:** Data were collected from RA patients enrolled in the Dutch DREAM registry. An incomplete longitudinal anchored design was used where patients completed all 121 items of the item bank over the course of three waves of data collection. Item responses were fit to a generalized partial credit model adapted for longitudinal data and the item parameters were examined for differential item functioning (DIF) across country, age, and sex.

**Results:** In total, 690 patients participated in the study at time point 1 (T2, N = 489; T3, N = 311). The item bank could be successfully fitted to a generalized partial credit model, with the number of misfitting items falling within acceptable limits. Seven items demonstrated DIF for sex, while 5 items showed DIF for age in the Dutch RA sample. Twenty-five (20%) items were flagged for cross-cultural DIF compared to the US general population. However, the impact of observed DIF on total physical function estimates was negligible.

**Discussion:** The results of this study showed that the PROMIS PF item bank adequately fit a unidimensional IRT model which provides support for applications that require invariant estimates of physical function, such as computer adaptive testing and targeted short forms. More studies are needed to further investigate the cross-cultural applicability of the US-based PROMIS calibration and standardized metric.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(3):e92367  
Impact factor: 3.534

---

#### **10. Linking physical function outcomes in rheumatology: performance of a crosswalk for converting Health Assessment Questionnaire scores to Short Form 36 physical functioning scale scores**

Oude Voshaar MA, Ten Klooster PM, Taal E, Wolfe F, Vonkeman H, Glas CA, [van de Laar MA](#)

**Objective:** To evaluate the reliability of a crosswalk, developed in The Netherlands, between the Health Assessment Questionnaire (HAQ) disability index (DI) and the Short Form 36 physical functioning scale (PF-10) in a sample of patients with various rheumatic diseases in the US.

**Methods:** Baseline data from patients with rheumatoid arthritis (RA; n = 29,020), fibromyalgia (FM; n = 3,776), and systemic lupus erythematosus (SLE; n = 1,609) participating in the National Data Bank for Rheumatic Diseases were analyzed. Reliability of the crosswalk was evaluated by calculating intraclass correlation coefficients (ICCs), and agreement between observed and predicted scores was evaluated using the Bland-Altman approach.

**Results:** The crosswalk produced reliable conversions for both the HAQ DI (ICC range 0.70-0.77) and PF-10 (ICC range 0.73-0.78) in all 3 disease groups. The mean difference between observed and expected scores was close to zero in US patients with RA. For all 3 disease groups, the limits of agreement were fairly wide and conversion at the level of individual patients is not recommended.

**Conclusion:** The crosswalk produced reliable conversions at the group level in a crosscultural setting and can be used to convert HAQ DI to PF-10 scores and vice versa in US patients with RA, FM, or SLE.

Gepubliceerd: Arthritis Care Res (Hoboken ) 2014 Nov;66(11):1754-8  
Impact factor: 4.039

---

#### **11. Relative performance of commonly used physical function questionnaires in rheumatoid arthritis and a patient-reported outcomes measurement information system computerized adaptive test**

Oude Voshaar MA, Ten Klooster PM, Glas CA, [Vonkeman HE](#), Krishnan E, [van de Laar MA](#)

**Objective:** To evaluate and compare the measurement precision and sensitivity to change of the Health Assessment Questionnaire disability index (HAQ DI), the Short



Form 36 physical functioning scale (PF-10), and simulated Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) physical function computer adaptive tests (CATs) with 5, 10, and 15 items, using item response theory-based simulation studies.

**Methods:** The measurement precision of the various physical function instruments was evaluated by calculating root mean square errors (RMSEs) between true physical function levels (latent physical function score) and estimated physical function levels. Measurement precision was evaluated at 9 levels of physical function, with 5,000 simulated response patterns per level. Sensitivity to change was evaluated by the ability of a simple statistical test to detect simulated change scores of small to moderate magnitude (standardized effect sizes 0.20, 0.35, and 0.50).

**Results:** RMSEs were smaller for the PROMIS physical function 15-item CAT (CAT-15) and CAT-10 than for the HAQ DI and PF-10 across all levels of the latent physical function scale. Only marginal improvement in performance was observed for the CAT-15 compared with the CAT-10, and the CAT-5 performed quite similarly to the HAQ DI and PF-10 across most levels of the latent physical function scale. Substantially improved sensitivity to change was observed for the CAT-10 compared with the HAQ DI and PF-10, particularly in detecting moderate effect sizes.

**Conclusion:** Clearly higher measurement precision was observed for the PROMIS CAT compared with the HAQ DI and PF-10. Higher reliability also translated into lower sample size requirements for detecting changes in clinical status.

Gepubliceerd: Arthritis Rheumatol 2014 Oct;66(10):2900-8  
Impact factor: 7.871

---

## 12. Distinct trajectories of disease activity over the first year in early rheumatoid arthritis patients following a treat-to-target strategy

Siemons L, Ten Klooster PM, [Vonkeman HE](#), Glas CA, [van de Laar MA](#)

**Objective:** Although treat-to-target (T2T) strategies are effective in early RA patients, important individual variations exist in the course towards remission. Growth mixture modeling (GMM) provides more insight into this heterogeneity by identifying subgroups of patients with similar response patterns. This study aimed to identify distinct trajectories of disease activity in early RA patients following a T2T strategy, during their first year.

**Methods:** Data on various clinical and patient-reported measures were collected from the DREAM remission induction cohort. GMM was applied to examine the impact of T2T on subgroups characterized by different types of growth trajectories, as measured with the Disease Activity Score for 28 joints.

**Results:** Three distinct trajectories of disease activity were found. The normative trajectory contained most patients (82.6%), showing a quickly decreasing disease activity, stabilizing at remission after 9 months. This group performed best on clinical and patient-reported measures over time and were more likely to be men. A smaller group (14.1%) also approached remission, but demonstrated a slower response to treatment. Finally, a minority (3.3%) showed no improvement after 1 year, despite an initial quick decrease in disease activity during the first months of treatment.

**Conclusion:** Disease activity in early RA patients during the first year of a T2T strategy does not follow a linear pattern, nor is a single developmental trajectory applicable to all patients. Future studies should attempt to identify more specific risk factors for poor outcome to enable early identification of patients in need of alternative therapeutic approaches. (c) 2013 American College of Rheumatology.

Gepubliceerd: Arthritis Care Res (Hoboken ) 2014;66:625-30  
Impact factor: 4.039

---

### 13. Further optimization of the reliability of the 28-joint disease activity score in patients with early rheumatoid arthritis

Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van de Laar MA, Glas CA

**Background:** The 28-joint Disease Activity Score (DAS28) combines scores on a 28-tender and swollen joint count (TJC28 and SJC28), a patient-reported measure for general health (GH), and an inflammatory marker (either the erythrocyte sedimentation rate [ESR] or the C-reactive protein [CRP]) into a composite measure of disease activity in rheumatoid arthritis (RA). This study examined the reliability of the DAS28 in patients with early RA using principles from generalizability theory and evaluated whether it could be increased by adjusting individual DAS28 component weights.

**Methods:** Patients were drawn from the DREAM registry and classified into a "fast response" group (N = 466) and "slow response" group (N = 80), depending on their pace of reaching remission. Composite reliabilities of the DAS28-ESR and DAS28-CRP were determined with the individual components' reliability, weights, variances, error variances, correlations and covariances. Weight optimization was performed by minimizing the error variance of the index.

**Results:** Composite reliabilities of 0.85 and 0.86 were found for the DAS28-ESR and DAS28-CRP, respectively, and were approximately equal across patients groups. Component reliabilities, however, varied widely both within and between sub-groups, ranging from 0.614 for GH ("slow response" group) to 0.912 for ESR ("fast response" group). Weight optimization increased composite reliability even further. In the total and "fast response" groups, this was achieved mostly by decreasing the weight of the TJC28 and GH. In the "slow response" group, though, the weights of the TJC28 and SJC28 were increased, while those of the inflammatory markers and GH were substantially decreased.

**Conclusions:** The DAS28-ESR and the DAS28-CRP are reliable instruments for assessing disease activity in early RA and reliability can be increased even further by adjusting component weights. Given the low reliability and weightings of the general health component across subgroups it is recommended to explore alternative patient-reported outcome measures for inclusion in the DAS28.

Gepubliceerd: PLoS One 2014;9(6):e100544  
Impact factor: 3.534

---

#### 14. How age and sex affect the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in early rheumatoid arthritis

Siemons L, Ten Klooster PM, Vonkeman HE, van Riel PL, Glas CA, van de Laar MA

**Background:** The erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) are two commonly used measures of inflammation in rheumatoid arthritis (RA). As current RA treatment guidelines strongly emphasize early and aggressive treatment aiming at fast remission, optimal measurement of inflammation becomes increasingly important. Dependencies with age, sex, and body mass index have been shown for both inflammatory markers, yet it remains unclear which inflammatory marker is affected least by these effects in patients with early RA.

**Methods:** Baseline data from 589 patients from the DREAM registry were used for analyses. Associations between the inflammatory markers and age, sex, and BMI were evaluated first using univariate linear regression analyses. Next, it was tested whether these associations were independent of a patient's current disease activity as well as of each other using multiple linear regression analyses with backward elimination. The strengths of the associations were compared using standardized beta (beta) coefficients. The multivariate analyses were repeated after 1 year.

**Results:** At baseline, both the ESR and CRP were univariately associated with age, sex, and BMI, although the association with BMI disappeared in multivariate analyses. ESR and CRP levels significantly increased with age (beta-ESR = 0.017,  $p < 0.001$  and beta-CRP = 0.009,  $p = 0.006$ ), independent of the number of tender and swollen joints, general health, and sex. For each decade of aging, ESR and CRP levels became 1.19 and 1.09 times higher, respectively. Furthermore, women demonstrated average ESR levels that were 1.22 times higher than that of men (beta = 0.198,  $p = 0.007$ ), whereas men had 1.20 times higher CRP levels (beta = -0.182,  $p = 0.048$ ). Effects were strongest on the ESR. BMI became significantly associated with both inflammatory markers after 1 year, showing higher levels with increasing weight. Age continued to be significantly associated, whereas sex remained only associated with the ESR level.

**Conclusions:** Age and sex are independently associated with the levels of both acute phase reactants in early RA, emphasizing the need to take these external factors into account when interpreting disease activity measures. BMI appears to become more relevant at later stages of the disease.

Gepubliceerd: BMC Musculoskelet Disord 2014 Nov 6;15(1):368

Impact factor: 1.898

---

#### 15. Interchangeability of 28-joint disease activity scores using the erythrocyte sedimentation rate or the C-reactive protein as inflammatory marker

Siemons L, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, van Riel PL, van de Laar MA

This paper aims to examine the interchangeability of the disease activity score in 28 joints (DAS28)-erythrocyte sedimentation rate (ESR) and DAS28-CRP scores in a diverse sample of rheumatoid arthritis (RA) patients and to evaluate generalizability over gender, age, and disease duration. A sample of 682 patients was drawn from the DREAM registry. Agreement between the two DAS28 scores was analyzed

using the intraclass correlation coefficient (ICC), Bland Altman plots, and a matrix of classification agreement over DAS28 disease activity categories. Despite a strong linear correlation between the DAS28 scores and a high ICC value of 0.931, a considerable lack of individual agreement could be observed, with Bland-Altman 95% limits of agreement ranging between -0.85 and +1.25 points. On average, DAS28-CRP scores were 0.20 points lower than DAS28-ESR scores, and data stratification on age and gender showed that this systematic bias was most severe in older women (0.39 points). The overall classification agreement across DAS28 categories was 76.69%, with the agreement being lowest (35.37%) in the low disease activity group. Patients were more easily classified as being in remission when using the DAS28-CRP measure. DAS28-ESR and DAS28-CRP scores are not interchangeable within individuals. The DAS28-CRP tends to yield lower values of disease activity than the DAS28-ESR, resulting in substantial classification differences.

Gepubliceerd: Clin Rheumatol 2014 Jun;33(6):783-9

Impact factor: 1.774

---

### **16. Experiences of gout-related disability from the patients' perspective: a mixed methods study**

Ten Klooster PM, Vonkeman HE, Oude Voshaar MA, Bode C, van de Laar MA

Disability is a common problem in patients with gout. Recently, the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) was recommended for assessing patient-reported activity limitations in gout. However, few studies have explored experiences and issues of disability from the perspective of gout patients themselves. The objectives of this study were to explore disability issues in patients with gout and to examine the content validity of the HAQ-DI in this patient group. Two studies were performed: a semi-structured interview study with seven male gout patients and a cross-sectional survey study among 34 other patients with gout. In both studies, specific examples of activity limitations were elicited using open-ended methods. The survey study additionally aimed to quantify the relevance of the activities listed in the HAQ-DI. Most patients experienced several gout attacks in the previous year. Limitations were reported to occur during a flare, but patients were generally not limited between attacks. During an attack, patients mainly experienced limitations related to mobility, especially walking and climbing stairs. Patients also mentioned limitations in activities related to domestic life, such as gardening and doing housework. Limitations related to self-care or activities requiring the use of the upper extremities were rarely mentioned. Corresponding HAQ-DI items were skewed towards very low disability scores over the past week. Assessments of gout-related disability should particularly focus on mobility and lower extremity functioning and should consider the intermittent nature of the disease. The HAQ-DI may not adequately meet these requirements, suggesting the need to explore other measures of gout-related disability.

Gepubliceerd: Clin Rheumatol 2014;33(8):1145-54

Impact factor: 1.774

---

### 17. Modelling outcomes of complex treatment strategies following a clinical guideline for treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis

Tran-Duy A, Boonen A, Kievit W, van Riel PL, van de Laar MA, Severens JL

**Background:** Management of rheumatoid arthritis (RA) is characterised by a sequence of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological response modifiers (BRMs). In most of the Western countries, the drug sequences are determined based on disease activity and treatment history of the patients. A model for realistic patient outcomes should reflect the treatment pathways relevant for patients with specific characteristics.

**Objective:** This study aimed at developing a model that could simulate long-term patient outcomes and cost effectiveness of treatment strategies with and without inclusion of BRMs following a clinical guideline for treatment decisions.

**Methods:** Discrete event simulation taking into account patient characteristics and treatment history was used for model development. Treatment effect on disease activity, costs, health utilities and times to events were estimated using Dutch observational studies. Long-term progression of physical functioning was quantified using a linear mixed-effects model. Costs and health utilities were estimated using two-part models. The treatment strategy recommended by the Dutch Society for Rheumatology where both DMARDs and BRMs were available (Strategy 2) was compared with the treatment strategy without BRMs (Strategy 1). Ten thousand theoretical patients were tracked individually until death. In the probabilistic sensitivity analysis, Monte Carlo simulations were performed with 1,000 sets of parameters sampled from appropriate probability distributions.

**Results:** The simulated changes over time in disease activity and physical functioning were plausible. The incremental cost per quality-adjusted life-year gained of Strategy 2 compared with Strategy 1 was <euro>124,011. At a willingness-to-pay threshold higher than <euro>119,167, Strategy 2 dominated Strategy 1 in terms of cost effectiveness but the probability that the Strategy 2 is cost effective never exceeded 0.87.

**Conclusions:** It is possible to model the outcomes of complex treatment strategies based on a clinical guideline for the management of RA. Following the Dutch guideline and using real-life data, inclusion of BRMs in the treatment strategy for RA appeared to be less favourable in our model than in most of the existing models that compared drug sequences independent of patient characteristics and used data from randomised controlled clinical trials. Despite complexity and demand for extensive data, our modelling approach can help to identify the knowledge gaps in clinical guidelines for RA management and priorities for future research.

Gepubliceerd: Pharmacoconomics 2014 Oct;32(10):1015-28

Impact factor: 3.338

---

### 18. Impact of patient-accessible electronic medical records in rheumatology: use, satisfaction and effects on empowerment among patients

van der Vaart R, Drossaert CH, Taal E, Drossaers-Bakker KW, [Vonkeman HE](#), [van de Laar MA](#)

**Background:** To measure the use, satisfaction and impact of a web portal which provides patients with rheumatoid arthritis home access to their electronic medical records (EMR).

**Methods:** A pretest-posttest study was conducted among 360 patients. Questionnaires assessed socio-demographics, health literacy, Internet use, disease characteristics, patient-provider relationship and empowerment before and after launching a hospital-based patient web portal. To measure the impact of the portal, patients' satisfaction with care, trust in their rheumatologist, self-efficacy in patient-provider communication, illness perceptions, and medication adherence were assessed. The post-test included questions on portal use, satisfaction, and self-perceived impact due to portal use.

**Results:** 54% of respondents with Internet access had viewed their EMR. Respondents were positive about the ease of use and usefulness of the portal and reported very few problems. Age ( $P = .03$ ), amount of Internet use ( $P = .01$ ) and self-perceived Internet skills ( $P = .03$ ) significantly predicted portal use. Of the respondents who had logged in, 44% reported feeling more involved in their treatment and 37% felt they had more knowledge about their treatment. Significant differences over time were not found on the empowerment-related instruments.

**Conclusions:** The current portal succeeded in offering patients access to their EMR in a usable and understandable way. While its true impact is difficult to grasp, a relevant portion of the patients felt more involved in their treatment due to the web portal. Offering patients home EMR access, therefore, appears to be a valuable addition to the care process.

Gepubliceerd: BMC Musculoskelet Disord 2014;15:102  
Impact factor: 1.898

---

**19. Health-related Internet use by patients: Reply to Ortego-Centeno N. et al**  
van der Vaart R, Drossaert CH, Taal E, [van de Laar MA](#)

Gepubliceerd: Arthritis Care Res (Hoboken ) 2014;66(2):334-5  
Impact factor: 4.039

---

**20. Reply: To PMID 23097303**  
van der Vaart R, Drossaert CH, Taal E, [van de Laar MA](#)

Gepubliceerd: Arthritis Care Res (Hoboken ) 2014 Feb;66(2):334-5  
Impact factor: 4.039

---

Totale impact factor: 107.433  
Gemiddelde impact factor: 5.372

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 45.767  
Totale impact factor: 15  
Gemiddelde impact factor: 3.051

# Revalidatiegeneeskunde

## **1. The effect of impedance-controlled robotic gait training on walking ability and quality in individuals with chronic incomplete spinal cord injury: an explorative study**

Fleerkotte BM, Koopman B, Buurke JH, van Asseldonk EH, van der Kooij H, Rietman JS

**Background:** There is increasing interest in the use of robotic gait-training devices in walking rehabilitation of incomplete spinal cord injured (iSCI) individuals. These devices provide promising opportunities to increase the intensity of training and reduce physical demands on therapists. Despite these potential benefits, robotic gait-training devices have not yet demonstrated clear advantages over conventional gait-training approaches, in terms of functional outcomes. This might be due to the reduced active participation and step-to-step variability in most robotic gait-training strategies, when compared to manually assisted therapy. Impedance-controlled devices can increase active participation and step-to-step variability. The aim of this study was to assess the effect of impedance-controlled robotic gait training on walking ability and quality in chronic iSCI individuals.

**Methods:** A group of 10 individuals with chronic iSCI participated in an explorative clinical trial. Participants trained three times a week for eight weeks using an impedance-controlled robotic gait trainer (LOPES: Lower extremity Powered ExoSkeleton). Primary outcomes were the 10-meter walking test (10 MWT), the Walking Index for Spinal Cord Injury (WISCI II), the six-meter walking test (6 MWT), the Timed Up and Go test (TUG) and the Lower Extremity Motor Scores (LEMS). Secondary outcomes were spatiotemporal and kinematics measures. All participants were tested before, during, and after training and at 8 weeks follow-up.

**Results:** Participants experienced significant improvements in walking speed (0.06 m/s,  $p = 0.008$ ), distance (29 m,  $p = 0.005$ ), TUG (3.4 s,  $p = 0.012$ ), LEMS (3.4,  $p = 0.017$ ) and WISCI after eight weeks of training with LOPES. At the eight-week follow-up, participants retained the improvements measured at the end of the training period. Significant improvements were also found in spatiotemporal measures and hip range of motion.

**Conclusion:** Robotic gait training using an impedance-controlled robot is feasible in gait rehabilitation of chronic iSCI individuals. It leads to improvements in walking ability, muscle strength, and quality of walking. Improvements observed at the end of the training period persisted at the eight-week follow-up. Slower walkers benefit the most from the training protocol and achieve the greatest relative improvement in speed and walking distance.

Gepubliceerd: J Neuroeng Rehabil 2014;11:26  
Impact factor: 2.622

---

## **2. Effect of chemodenervation of the rectus femoris muscle in adults with a Stiff Knee Gait due to Spastic paresis : A systematic review with a meta analysis in stroke patients**



**Objective:** To determine the effect of Motor Branch Block (MBB) or Neuro Muscular Block (NMB) of the rectus femoris on knee kinematics during swing, functional outcome, and energy cost in adults with spastic paresis presenting a stiff knee gait.

**Data Sources:** Pubmed, Embase, Cinahl, and Cochrane library were searched. Studies were collected up to 26 February 2013. Reference lists were additionally scrutinized.

**Study Selection:** No restrictions were applied regarding study design. Patients were adults suffering from a central neurological disorder. Interventions had to include MBB or NMB. Outcome measures should include knee kinematics during swing phase. Study selection was independently performed by two reviewers.

**Data extraction:** Two reviewers independently assessed methodological quality of included studies. Data on kinematics, functional outcome, and energy cost from stroke patients were extracted from the total population and when possible pooled.

**Data Synthesis:** In total nine articles were included describing twelve different studies. Knee kinematics (peak knee flexion or knee range) during swing improved significantly in all included studies. The average increase in peak knee flexion varied from 1.9 to 15.4 degrees. Data pooling of peak knee flexion in stroke patients showed a significant improvement of 7.37 degrees ( $p=0.000$ ) in the NMB studies and 9.35 degrees ( $p=0.002$ ) in the MBB studies. Data pooling of knee velocity at toe off showed a significant improvement of 53.01 degrees/sec in the NMB studies. In the MBB studies this improvement was not significant. Data pooling of knee range of motion, functional outcomes, and energy cost showed no significant difference.

**Conclusion:** According to this review, chemodenervation of the rectus femoris shows a significant improvement on peak knee flexion during swing. The effect on functional outcomes and energy cost is still unclear.

Gepubliceerd: Arch Phys Med Rehabil 2014;95(3):576-87

Impact factor: 2.441

---

### 3. Prediction and stratification of upper limb function and self-care in acute cervical spinal cord injury with the graded redefined assessment of strength, sensibility, and prehension (GRASSP)

Velstra IM, Bolliger M, Tanadini LG, Baumberger M, Abel R, Rietman JS, Curt A

**Background:** There is inherent heterogeneity within individuals suffering from cervical spinal cord injury (SCI), and early prediction of upper limb function and self-care is challenging. As a result, considerable uncertainty exists regarding the prediction of functional outcome following cervical SCI within 1 year of injury.

**Objective:** To evaluate the value of Graded Redefined Assessment of Strength, Sensibility, and Prehension (GRASSP) in predicting upper limb function and self-care outcomes in individuals with cervical SCI.

**Method:** A prospective longitudinal multicenter study was performed. Data from the GRASSP, the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III), and the American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale were recorded at 1, 6, and 12 months after cervical SCI. For prediction of functional outcome at 6 and 12 months,

a logistic regression model, receiver operating characteristics (ROC), and unbiased recursive partitioning conditional inference tree (URP-CTREE) were used with 8 different predictor variables.

**Results:** Logistic regression analysis, ROC analysis, and URP-CTREE all revealed that the strength subtest within GRASSP is the strongest predictor for upper limb function and self-care outcomes. URP-CTREE provides useful information on the distribution of different outcomes in acute cervical SCI and can be used to predict cohorts with homogeneous outcomes.

**Conclusion:** The GRASSP at 1 month can accurately predict upper limb function and self-care outcomes even in a heterogeneous group of individuals across a wide spectrum of neurological recovery. The application of URP-CTREE can reveal the distribution of outcome categories and, based on this, inform trial protocols with respect to outcomes analysis and patient stratification.

Gepubliceerd: Neurorehabil Neural Repair 2014 Sep;28(7):632-42  
Impact factor: 4.617

---

#### **4. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients**

Waaijman R, de Haart M, Arts ML, Wever D, Verlouw AJ, Nollet F, Bus SA

**Objective:** Recurrence of plantar foot ulcers is a common and major problem in diabetes but not well understood. Foot biomechanics and patient behavior may be important. The aim was to identify risk factors for ulcer recurrence and to establish targets for ulcer prevention.

**Research Design and Methods:** As part of a footwear trial, 171 neuropathic diabetic patients with a recently healed plantar foot ulcer and custom-made footwear were followed for 18 months or until ulceration. Demographic data, disease-related parameters, presence of minor lesions, barefoot and in-shoe plantar peak pressures, footwear adherence, and daily stride count were entered in a multivariate multilevel logistic regression model of plantar foot ulcer recurrence.

**Results:** A total of 71 patients had a recurrent ulcer. Significant independent predictors were presence of minor lesions (odds ratio 9.06 [95% CI 2.98-27.57]), day-to-day variation in stride count (0.93 [0.89-0.99]), and cumulative duration of past foot ulcers (1.03 [1.00-1.06]). Significant independent predictors for those 41 recurrences suggested to be the result of unrecognized repetitive trauma were presence of minor lesions (10.95 [5.01-23.96]), in-shoe peak pressure <200 kPa with footwear adherence >80% (0.43 [0.20-0.94]), barefoot peak pressure (1.11 [1.00-1.22]), and day-to-day variation in stride count (0.91 [0.86-0.96]).

**Conclusions:** The presence of a minor lesion was clearly the strongest predictor, while recommended use of adequately offloading footwear was a strong protector against ulcer recurrence from unrecognized repetitive trauma. These outcomes define clear targets for diabetic foot screening and ulcer prevention.

Gepubliceerd: Diabetes Care 2014 Jun;37(6):1697-705  
Impact factor: 8.570

---

## **5. Detection of the onset of gait initiation using kinematic sensors and EMG in transfemoral amputees**

Wentink EC, Schut VG, Prinsen EC, Rietman JS, Veltink PH

In this study we determined if detection of the onset of gait initiation in transfemoral amputees can be useful for voluntary control of upper leg prostheses. From six transfemoral amputees inertial sensor data and EMG were measured at the prosthetic leg during gait initiation. First, initial movement was detected from the inertial sensor data. Subsequently it was determined whether EMG could predict initial movement before detection based on the inertial sensors with comparable consistency as the inertial sensors. From the inertial sensors the initial movement can be determined. If the prosthetic leg leads, the upper leg accelerometer data was able to detect initial movement best. If the intact leg leads the upper leg gyroscope data performed best. Inertial sensors at the upper leg in general showed detections at the same time or earlier than those at the lower leg. EMG can predict initial movement up to a 138ms in advance, when the prosthetic leg leads. One subject showed consistent EMG onset up to 248ms before initial movement in the intact leg leading condition. A new method to detect initial movement from inertial sensors was presented and can be useful for additional prosthetic control. EMG measured at the prosthetic leg can be used for prediction of gait initiation when the prosthetic leg is leading, but for the intact leg leading condition this will not be of additional value.

Gepubliceerd: Gait Posture 2014;39(1):391-6

Impact factor: 2.299

---

## **6. Development of Guidelines in Rehabilitation Medicine in The Netherlands**

Martina JD

Gepubliceerd: Rehabilitacija-letn 2014;XIII(Supl 1):6-11

Impact factor: 0

---

## **7. An update of the interstitial cell compartment in the normal human bladder**

Kuijpers KA, Heesakkers JP, Hafmans TG, Schalken JA

**Aims:** Interstitial cells, also called myofibroblasts, most probably play a major role in the pathogenesis of the overactive bladder. However, no specific phenotypic marker has been identified. We investigated whether N-cadherin could play a role as a discriminatory marker for interstitial cells in the human bladder.

**Methods:** Bladder biopsies (n = 16) were collected from macroscopically nonpathological locations during cystectomy which was performed because of bladder cancer. Tissue was analyzed for expression of N-cadherin. N-cadherin+ cells were phenotyped using antibodies against PGP9.5, smoothelin, vimentin, and C-kit. Findings were related to bladder tissue histology and ultrastructure of myofibroblastic cells.

**Results:** N-cadherin+/vimentin+ cells with branched cell bodies were found in the lamina propria and detrusor layer. They were closely associated with neurons and showed no colocalization of PGP9.5 or smoothelin. A second type of N-cadherin+ cells was found at the boundary of detrusor bundles and in the lamina propria. These cells colocalized C-kit. We assumed that N-cadherin+/vimentin+ cells are similar to the ultrastructurally defined myofibroblasts.

**Conclusions:** N-cadherin can play a role as a discriminatory marker for interstitial cells in the human bladder, as the interstitial compartment of the human bladder houses a population of cells from mesenchymal origin, immunopositive for N-cadherin, vimentin, and C-kit.

Gepubliceerd: Biomed Res Int 2014;2014:464217  
Impact factor: 2.706

---

## **8. Alterations of the myovesical plexus of the human overactive detrusor**

Kuijpers KA, Heesakkers JP, Schalken JA

**Objectives:** The human bladder shows spontaneous autonomous activity. Detrusor overactivity could be seen as a consequence of exaggerated autonomous activity. Interstitial cells (ICs) play a potential role in coordination of autonomous activity. As it is suggested that changes in ICs coexist with detrusor overactivity (DO), we investigated possible alterations to human bladder ICs.

**Methods:** Biopsies were obtained from 23 patients and were categorized into four groups: genuine stress incontinence (without DO) (n = 5), neurogenic disease with DO (n = 6), bladder outlet obstruction with DO (n = 6), or idiopathic DO (n = 6). Specimens were processed to investigate expression of N-cadherin and PGP9.5. N-cadherin expression was semiquantitatively analyzed and correlated to PGP9.5 expression and bladder wall morphology.

**Results:** The population of cells expressing N-cadherin is altered in the overactive detrusor, making no difference between the sources of DO. Punctate distribution of morphological changes was found and downregulation of PGP9.5 expression seemed to coexist with upregulation of N-cadherin expression in the detrusor layer.

**Conclusions:** The population of N-cadherin+ cells of the interstitial compartment of the human bladder has the ability to proliferate. As this proliferation seems to coexist with denervation, it could be possible that a highly developed network of interstitial cells replaces the loss of innervation in overactive detrusor.

Gepubliceerd: Biomed Res Int 2014;2014:754596  
Impact factor: 2.706

---

Totale impact factor: 25.961  
Gemiddelde impact factor: 3.245

Aantal artikelen 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> of laatste auteur: 4  
Totale impact factor: 8.034  
Gemiddelde impact factor: 2.009



# **Thoraxchirurgie**

## **1. Impact of previous coronary artery bypass surgery on clinical outcome after percutaneous interventions with second generation drug-eluting stents in TWENTE trial and Non-Enrolled TWENTE registry**

Sen H, Lam MK, Tandjung K, Lowik MM, van Houwelingen KG, Stael MG, Louwerenburg HW, de Man FH, Linssen GC, Grandjean JG, Doggen CJ, von Birgelen C

**Background:** Patients with previous coronary artery bypass grafting (CABG) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) have an increased repeat revascularization rate, but data on contemporary second-generation drug-eluting stents (DES) are scarce.

**Methods:** We evaluated 1-year clinical outcome following secondary revascularization by PCI in patients of the TWENTE trial and non-enrolled TWENTE registry, and compared patients with previous CABG versus patients without previous CABG.

**Results:** Of all 1709 consecutive patients, 202 (11.8%) had previously undergone CABG (on average 11.2 $\pm$ 8.5years ago). CABG patients were older (68.5 $\pm$ 9.4years vs. 64.1 $\pm$ 10.7years,  $P<0.001$ ) and more often had diabetes (28.7% vs. 20.9%,  $P=0.01$ ) and previous PCI (40.1% vs. 19.8%,  $P<0.001$ ) compared to patients without previous CABG. Nevertheless, a higher target vessel revascularization (TVR) rate following PCI in the CABG patients (9.4% vs. 2.3%,  $P<0.001$ ) was the only significant difference in clinical outcome at 1-year follow-up (available for 99.6%). Among CABG patients, the TVR rate was significantly higher in patients treated for graft lesions (n=65; 95.4% in vein grafts) than in patients treated for native coronary lesions only (n=137) (18.5% vs. 5.1%,  $P=0.002$ ). Among 1638 patients with PCI of native coronary lesions only, there was only a non-significant difference in TVR between patients with previous CABG versus patients without previous CABG (5.1% vs. 2.3%,  $P=0.08$ ).

**Conclusions:** Patients with previous CABG showed a favorable safety profile after PCI with second-generation DES. Nevertheless, their TVR rate was still much higher, driven by more repeat revascularizations after PCI of degenerated vein grafts. In native coronary lesions, there was no such difference.

Gepubliceerd: Int J Cardiol 2014 Aug 13;176(3):885-90  
Impact factor: 6.175

---

## **2. Letter to the Editor regarding "A general three-dimensional parametric geometry of the native aortic valve and root for biomechanical modeling"**

Fabius TM, Mecozzi G, Grandjean JG, Schuurman R

Gepubliceerd: J Biomech 2014 Mar 21;47(5):1238-9  
Impact factor: 2.496

---

### 3. Laser speckle contrast analysis for quantifying the Allen test: A feasibility study

Sandker SC, Hondebrink E, Grandjean JG, Steenbergen W

**Background and Objective:** The radial artery has become a routinely used conduit for coronary artery bypass graft surgery (CABG). Prior to surgery the Allen test is performed to test the patency of the ulnar artery. A positive Allen test, reperfusion >5 seconds, suggests an insufficient perfusion of the hand by the ulnar artery. In this study we investigated if laser speckle contrast analysis (LASCA) provides an objective determination of the reperfusion time.

**Materials and Methods:** When the hand is illuminated with coherent laser light, the backscattered light will result in an interference pattern consisting of bright and dark areas called speckles. This speckle pattern will change due to movement of red blood cells. LASCA uses these changes to visualize the perfusion during the Allen test. Reperfusion is measured on the palmar side of the hand. The reperfusion time is defined as the time from onset of reperfusion to maximum perfusion calculated by a polynomial curve fit. The reperfusion time of the hand of patients undergoing CABG (n = 30) is measured using LASCA and is compared to the conventional Allen test performed by the nurse practitioner.

**Results:** LASCA measurements showed a negative Allen test of both hands of 16 patients. Fourteen had a borderline reperfusion time of 5-6 seconds and/or a positive Allen test of one or both hands. No statistical significant difference was observed for the LASCA Allen test compared to the conventional Allen test, P = 0.549 for the left hand and P = 0.223 for the right hand.

**Conclusion:** LASCA is able to visualize perfusion of the hand and measure a quick, moderate, slow reperfusion response or no reperfusion. It is technically feasible to determine the reperfusion time of the hand. LASCA can be a useful and objective tool to assess ulnar collateral blood supply to the hand prior to harvesting of the radial artery as a bypass graft. *Lasers Surg. Med.* (c) 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Gepubliceerd: *Lasers Surg Med* 2014;46(3):186-92

Impact factor: 2.611

---

Totale impact factor: 11.282

Gemiddelde impact factor: 3.761

Aantal artikelen 1e, 2e of laatste auteur: 5.107

Totale impact factor: 2

Gemiddelde impact factor: 2.554