

Fontys Paramedische Hogeschool
Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Vermindering van het contrastvolume bij CTA longembolie

Onderzoek naar de mogelijkheid om het contrastvolume dat wordt gebruikt bij CT angiografie van de longarteriën te verminderen zonder dat dit leidt tot verlies van beeldkwaliteit

Moniek van Eijk

Studentnummer: 2169682

Begeleidster Fontys: Tineke van Helvert

Opdrachtgever: Afdeling radiologie, Jeroen Bosch ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

Begeleiders: Dr. M.J.C.M. Rutten, radioloog & Drs. M.M. Mourits, radioloog in opleiding

Onderzoeksverslag - versie 3

Augustus 2014

Inhoud

Personalia	2
Voorwoord	3
Samenvatting	4
Summary	5
Inleiding	6
Methode & ethische paragraaf	8
Onderzoeksdesign	8
Studiepopulatie	8
Interventie	8
Meetinstrumenten	9
Data analyse	10
Ethische paragraaf	11
Resultaten	13
Discussie & conclusie	16
Literatuur	19
Bijlage 1: Scoringsformulier radiologen	I
Bijlage 2: Informatiebrief voor deelnemers	II
Bijlage 3: Informed consent	VII
Bijlage 4: Goedkeuring METC	VIII

Personalia

Onderzoekers:

- Moniek van Eijk, student 4^e jaar MBRT dual
 - o E-mailadres: moniekvaneijk@hotmail.com
 - o Telefoonnummer: 06-13546927
- Giljaam Pas, student 4^e jaar MBRT dual, medeonderzoeker
 - o E-mailadres: giljaam@gmail.com
 - o Telefoonnummer: 06-41550846

Fontys Paramedische Hogeschool, Eindhoven

- Begeleidster: Tineke van Helvert,
 - o E-mailadres: m.vanhelvert@fontys.nl
 - o Telefoonnummer: 06-49654407
- Interne beoordelaar: Mark Arts
- Extern adviseur: Sonja Voorn

Opdrachtgever: afdeling radiologie, Jeroen Bosch ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

- Dr. M.J.C.M. Rutten, radioloog
 - o E-mailadres: M.Rutten@jbz.nl
 - o Telefoonnummer: 073-5531681 / 073-5532018 / 06-13574738
- Drs. Marielle Mourits, AIOS radiologie
 - o E-mailadres: M.Mourits@jbz.nl
 - o Telefoonnummer: 073-5537729
- Han de Koning, medewerkster trials afdeling radiologie
 - o E-mailadres: Ha.d.Koning@jbz.nl
 - o Telefoonnummer: 073-5537728
- Bart Ketelaars, Coördinerend Laborant CT
 - o E-mailadres: B.Ketelaars@jbz.nl
 - o Telefoonnummer: 073-5537725
- Rianne de Putter, praktijkbegeleidster
 - o E-mailadres: R.d.Putter@jbz.nl
 - o Telefoonnummer: 073-5538879 / 073-5536426

Voorwoord

Dit verslag beschrijft mijn afstudeeronderzoek ter afronding van de studie Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool in Eindhoven. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de afdeling radiologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch. Het doel was om te onderzoeken of het mogelijk is om het contrastvolume dat wordt gebruikt bij CTA's van de longarteriën te verminderen door gebruik te maken van de testbolus injectiemethode zonder dat dit leidt tot verlies van beeldkwaliteit. Aan de hand van de resultaten van dit onderzoek wordt er een aanbeveling gedaan om het protocol voor CTA longembolie in het Jeroen Bosch Ziekenhuis te optimaliseren.

Het was erg leerzaam om een onderzoek van begin tot einde uit te voeren. Ik wil dan ook graag iedereen bedanken die mij hierbij heeft geholpen. Een speciaal woord van dank richt ik tot Dr. M.J.C.M. Rutten (radioloog), Drs. M. Mourits (AIOS), Mw. H. de Koning (medewerkster trials), Drs. M.H. van Leuken (radioloog), Drs. M. de Witte (radioloog), Dhr. W. Nijhof, MSc. (PhD student) en Dhr. B. Ketelaars (Coördinerend Laborant CT) voor hun hulp bij het plannen en uitvoeren van dit onderzoek. Verder bedank ik alle CT laboranten voor hun hulp bij het scannen van de deelnemende patiënten. En ben ik alle patiënten dankbaar die bereid waren om deel te nemen aan deze studie. Tineke van Helvert (docent Fontys Paramedische Hogeschool Eindhoven) bedank ik voor de begeleiding en de ontvangen feedback. Tot slot wil ik mijn medeonderzoeker Giljaam Pas bedanken voor de prettige samenwerking bij het uitvoeren van dit onderzoek.

Moniek van Eijk

's-Hertogenbosch, augustus 2014

Samenvatting

Achtergrond

Bij computer tomografie angiografie (CTA) onderzoeken wordt gebruik gemaakt van intraveneus toegediend jodiumhoudend contrastmiddel. Bij het gebruik van dit contrastmiddel bestaat het risico op contrast geïnduceerde nefropathie (CIN). Deze nierschade is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid jodiumhoudend contrastmiddel. Het doel van de deze interventiestudie is om te onderzoeken of het mogelijk is het contrastvolume bij CTA longembolie te verminderen van 100 ml naar 50 ml zonder verlies van beeldkwaliteit. De onderzoeksvraag is: *Wat is bij CTA longembolie de invloed van de vermindering van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml i.p.v. 100 ml) op de beeldkwaliteit gemeten in Hounsfield Units (HU) en beoordeeld door radiologen op klinische bruikbaarheid?*

Methode

In deze interventiestudie werden 33 deelnemers geïnccludeerd: 17 patiënten kregen 50 ml contrastmiddel (Optiray 350, 350 mg jodine per milliliter) (interventiegroep) en 16 patiënten kregen 100 ml contrastmiddel (controlegroep). Beide groepen werden gescand met 120 kV. De hoeveelheid toegediend contrastmiddel was de enige variabele waarop de groepen verschilden. In iedere scan werden op 10 plaatsen in de longarteriën HU-waarden gemeten. Daarnaast werd de beeldkwaliteit door drie radiologen op een vijfpuntsschaal beoordeeld op klinische bruikbaarheid. Deze uitkomsten werden met behulp van een ongepaarde t-test en Mann-Whitney testen in SPSS geanalyseerd.

Resultaten

Vergelijking van de onderzoeksgroepen toont dat in de interventiegroep de gemiddelde HU-waarde (410.38, SD 106.02) lager was dan in de controlegroep (482.82, SD 127.74). Dit verschil was echter niet significant ($p = 0.085$). Bij de beoordeling van de beeldkwaliteit door de radiologen was bij radioloog 1 en 3 de score in de interventiegroep (radioloog 1: 4.47, SD 0.62; radioloog 3: 4.88, SD 0.33) hoger dan in de controlegroep (radioloog 1: 4.38, SD 0.72; radioloog 3: 4.75, SD 0.45). Bij radioloog 2 was de score in de interventiegroep (3.59, SD 0.80) lager dan in de controlegroep (3.88, SD 0.72). Deze verschillen waren echter niet significant ($p = 0.748$, $p = 0.257$ en $p = 0.332$ voor respectievelijk radioloog 1, 2 en 3).

Conclusie

De invloed van vermindering van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml i.p.v. 100 ml) op de beeldkwaliteit bij CTA longembolie was dat de HU-waarde in de interventiegroep gemiddeld lager was dan in de controlegroep. Door twee radiologen werd de beeldkwaliteit in de interventiegroep hoger beoordeeld dan in de controlegroep, terwijl de andere radioloog de beeldkwaliteit in de interventiegroep lager beoordeelde dan in de controlegroep. De verschillen tussen de groepen waren voor beide uitkomstmaten echter niet significant. Voor de praktijk betekent dit dat bij CTA longembolie gescand met 120 kV de gebruikte hoeveelheid contrastmiddel verminderd kan worden tot 50 ml.

Summary

Background

In computer tomography angiography (CTA) scans intravenous iodinated contrast agents are used. The use of contrast agents carries the risk of contrast-induced nephropathy (CIN). CIN depends on the amount of administered iodinated contrast agent. Therefore this intervention study investigated the possibility to reduce the amount of contrast agent from 100 mL to 50 mL in CTA pulmonary embolism (CTA PE) without losing image quality. The research question is: *What is the influence of reducing the amount of administered contrast agent in CTA PE (50 mL instead of 100 mL) on the image quality measured in Hounsfield Units (HU) and the clinical usefulness assessed by radiologists?*

Method

This intervention study included 33 participants: 17 received 50 mL contrast agent (Optiray 350, 350 mg iodine per milliliter) (intervention group) and 16 received 100 mL contrast agent (control group). Both groups were scanned with 120 kV. The only variable to which they differed was the amount of administered contrast agent. In each scan HU values were measured at ten different positions in pulmonary arteries. In addition, the quality of the scans was rated for clinical usefulness on a five-point scale by three radiologists. Results were analysed in SPSS using an unpaired t-test and Mann-Whitney tests.

Results

Comparing the groups showed that in the intervention group the average HU value (410.38, SD 106.02) was lower than in the control group (482.82, SD 127.74). However, this difference was not significant ($p = 0.085$). For radiologist 1 and 3 the subjective assessment of image quality was scored higher in the intervention group (radiologist 1: 4.47, SD 0.62; radiologist 3: 4.88, SD 0.33) than in the control group (radiologist 1: 4.38, SD 0.72; radiologist 3: 4.75, SD 0.45). Radiologist 2 scored the intervention group (3.59, SD 0.80) lower than the control group (3.88, SD 0.72). However, these differences were not significant ($p = 0.748$, $p = 0.257$ and $p = 0.332$ respectively for radiologist 1, 2 and 3).

Conclusion

Reducing the amount of administered contrast agent (50 mL instead of 100 mL) in CTA PE influenced image quality: in the intervention group the average HU value was lower than in the control group. Two radiologists assessed image quality higher in the intervention group than in the control group. While another radiologist assessed image quality lower in the intervention group than in the control group. However, these differences between the groups were not significant for both dependent variables. In clinical practice this means that in CTA PE scanned with 120 kV the amount of contrast agent perhaps could be reduced to 50 mL.

Inleiding

Het aantal uitgevoerde computertomografie (CT) onderzoeken in Nederlandse ziekenhuizen was in 2011 ongeveer 1.23 miljoen, met een gemiddelde stijging van bijna 9% per jaar sinds 2001.¹ Binnen de radiologie wordt bij CT het meest gebruik gemaakt van intraveneus jodiumhoudend contrastmiddel.² Na een intraveneuze injectie met contrastmiddel biedt CT-angiografie (CTA) de mogelijkheid om specifieke vaatstructuren af te beelden en is daarmee een standaard techniek geworden voor het onderzoeken van de bloedvaten.³ Zo heeft bij de vraagstelling longembolie het CTA onderzoek van de pulmonaal arteriën de eerste voorkeur indien aanvullend beeldvormend onderzoek is gewenst.⁴⁻⁶

In eerste instantie waren bij het gebruik van jodiumhoudend contrastmiddel vooral de allergische contrastreacties een groot probleem, maar door de komst van non-ionische contrastmiddelen zijn deze complicaties afgenomen. Tegenwoordig wordt de mogelijke nierschade als grootste nadeel gezien van het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen.² Contrastnefropathie (CIN: contrast-induced nephropathy) is een achteruitgang van de nierfunctie ten gevolge van het intraveneus toedienen van contrastmiddel.² Het nefrotoxische effect van contrastmiddel is afhankelijk van de toegediende hoeveelheid jodiumhoudend contrastmiddel en wordt veroorzaakt door de disbalans in zuurstofbehoefte en aanbod aan de tubuluscel. Daarnaast is het contrastmiddel direct toxisch voor de tubuluscel. Het gevolg is een verslechterde nierfunctie door verlies van functioneel nierweefsel.² Contrastnefropathie leidt tot langere ziekenhuisopnamen, hemodialyse en hogere sterfte.⁷ Het is voor de patiënt van belang dat er minder contrastmiddel wordt gebruikt om de kans op contrastnefropathie te verkleinen. Daarnaast zal het gebruik van kleinere hoeveelheden contrastmiddelen een kostenbesparing opleveren.⁸

Door het verlagen van het kV is het mogelijk om met een kleinere hoeveelheid contrastmiddel te scannen. Dit komt doordat bij kV verlaging de Hounsfield Units (HU) waarde van het jodiumhoudend contrastmiddel toe neemt.² De absorptie van röntgenstraling door het contrastmiddel neemt toe door het toegenomen foto-elektrisch effect en verminderde Compton verstrooiing.⁹ Het nadeel van kV verlaging is de toename van ruis in de opname. Om hiervoor te compenseren kan de mA verhoogd worden, wat zorgt voor meer beeldcontrast waardoor er minder contrastmiddel nodig is. Een vuistregel is dat bij een verlaging van 120 kV naar 80 kV het contrastvolume gemiddeld met 40% verminderd kan worden.² Eerder onderzoek bij CTA longembolie heeft aangetoond dat door gebruik te maken van een lager kV het beeldcontrast verbetert.⁶ En dat door een lager kV bij CTA van de aorta minder contrastvolume nodig is.³ Sigal-Cinqualbre et al.¹⁰ concluderen dat bij CTA thorax met een verlaagd kV en een mAs aangepast aan het gewicht van de patiënt de HU-waarde significant hoger is en dat er daardoor sprake is van beter vasculair contrast. De hoeveelheid contrastmiddel kan dan verlaagd worden.¹⁰ Hunsaker et al.¹¹ hebben onderzoek gedaan naar het CTA longembolie protocol en concludeerden dat de hoeveelheid contrastmiddel verminderd kan worden van 125 ml naar 75 ml. Het nadeel van hun onderzoek was dat niet alle patiënten met dezelfde scanner en dezelfde parameters waren gescand. Viteri-Ramírez et al.¹² onderzochten eveneens het CTA longembolie protocol en de conclusie was dat er bij 80 kV gebruik gemaakt kan worden van 60 ml contrastmiddel. In dit onderzoek

zijn echter twee parameters tegelijkertijd aangepast, namelijk kV verlaging en contrastmiddel vermindering.¹² Daardoor was het effect van alleen het verminderen van de hoeveelheid contrastmiddel niet te bepalen.

Uit de literatuur blijkt dat er meerdere injectiemethoden zijn die gebruikt kunnen worden om contrastmiddel toe te dienen: de multifase injectietechniek,¹³⁻¹⁴ de testbolus injectietechniek¹⁴ en de bolus-tracking techniek.⁸ In het Jeroen Bosch Ziekenhuis wordt bij CTA scans standaard de bolus-tracking techniek gebruikt. Hierbij wordt in een bloedvat (bij CTA longembolie de truncus pulmonalis) een Region of Interest (ROI) geplaatst. Nadat de contrasttoediening is gestart meet de software continu de HU-waarde in deze ROI. De scan start automatisch als de ingestelde HU-waarde is bereikt.^{2,8} Bij CTA longembolie in het Jeroen Bosch Ziekenhuis is deze drempelwaarde 120 HU. Nijhof et al.¹⁴ concluderen dat het mogelijk is om de hoeveelheid contrastmiddel bij een CTA van de aorta abdominalis met de helft te verminderen door gebruik te maken van de testbolus injectiemethode. Bij deze methode wordt eerst een testinjectie gegeven. Met deze kleine contrastbolus (van bijvoorbeeld 10 ml) kan bepaald worden na hoeveel seconden de HU-waarde in de ROI het hoogste is. Dit wordt gebruikt bij het bepalen van de delay bij de uiteindelijke CTA scan.^{2,8}

Het verlagen van het kV hangt samen met het verminderen van de hoeveelheid contrastmiddel. Er is een onderzoek opgezet dat als doel heeft te onderzoeken wat bij CTA longembolie de invloed van kV verlaging en vermindering van het contrastvolume is op de beeldkwaliteit. Wanneer blijkt dat verlagen van de buisspanning en verminderen van de hoeveelheid contrastmiddel niet ten koste gaat van de beeldkwaliteit, kan het huidige CTA longembolie protocol geoptimaliseerd worden. Vanwege de omvang van het onderzoeksdoel is het onderzoek opgesplitst in twee deelstudies: één onderzoekt de vermindering van de hoeveelheid contrastmiddel en één onderzoekt kV verlaging. Deze deelstudie richt zich alleen op de vermindering van de hoeveelheid contrastmiddel waarbij de buisspanning gelijk werd gehouden (120 kV). De onderzoeksvraag die hieruit volgt is:

Wat is bij CTA longembolie de invloed van de vermindering van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml i.p.v. 100 ml) op de beeldkwaliteit gemeten in Hounsfield Units (HU) en beoordeeld door radiologen op klinische bruikbaarheid?

Methode & ethische paragraaf

Onderzoeksdesign

Om de onderzoeksvraag te beantwoorden werd er een interventiestudie uitgevoerd met 40 deelnemers die waren verwezen voor een CTA longembolie in het Jeroen Bosch ziekenhuis. Via loting (randomisatie) werd bepaald welke patiënten in de interventiegroep (groep 1) en welke in de controlegroep (groep 2) werden geplaatst. Beide groepen bestonden uit 20 patiënten en werden gescand met een buisspanning van 120 kV. De patiënten uit de interventiegroep werden gescand met 50 ml contrastmiddel (Optiray 350, 350 mg jodine per milliliter). De controlegroep werd gescand volgens het standaard protocol met 100 ml contrastmiddel (Optiray 350, 350 mg jodine per milliliter).

Studiepopulatie

Alle volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die tussen 4 november 2013 en 23 januari 2014 in het Jeroen Bosch Ziekenhuis tijdens kantoortijden werden verwezen voor CTA onderzoek van de longarteriën met als vraagstelling longembolie kwamen in aanmerking voor deelname aan deze studie. Voorafgaand aan het onderzoek dienden deze patiënten toestemming te verlenen door middel van een informed consent (bijlage 3). Exclusiecriteria voor deelname waren:

- Leeftijd < 18 jaar
- Wilsonbekwaam
- GFR-waarde < 60
- Contrastallergie
- Hartritmestoornissen of andere hartziekten

Vanwege de beschikbaarheid van een van de onderzoekers voor de mondelinge informatieverstrekking aan de patiënt werd het onderzoek alleen tijdens kantoortijden uitgevoerd.

Van de deelnemers is tevens leeftijd, lengte en gewicht genoteerd. Leeftijd werd bepaald aan de hand van de geboortedatum. Lengte en gewicht werden voorafgaand aan het onderzoek aan de patiënt gevraagd. De Body Mass Index (BMI) werd vervolgens berekend met de volgende formule: $BMI = \text{gewicht} / \text{lengte}^2$ (met het gewicht in kilogram en de lengte in meters). Met behulp van deze gegevens kon worden gecontroleerd of de deelnemers in de interventie- en controlegroep van elkaar verschilden in leeftijd, lengte, gewicht en BMI.

Interventie

Uit het onderzoek van Nijhof et al.¹⁴ bleek dat wanneer er gebruik werd gemaakt van de testbolus injectiemethode bij een CTA van de aorta abdominalis het voldoende was om 50 ml contrastmiddel te gebruiken. Deze studie onderzocht of dit eveneens van toepassing was bij CTA longembolie. De enige variabele waarop de interventie- en controlegroep in dit onderzoek verschilden was de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (Optiray 350, 350 mg jodine per milliliter). Dit contrastmiddel werd ingespoten met 5 ml per seconde. In beide groepen werd gescand met dezelfde scanparameters op de SOMATOM Definition Flash, tweede generatie dual source CT van Siemens Medical Solution. Bij de reconstructies werd gebruik gemaakt van de 120 kV plaatjes.

In de controlegroep werden de patiënten volgens het huidige protocol gescand. Deze patiënten kregen 100 ml contrastmiddel intraveneus toegediend. Er werd gebruik gemaakt van de standaard bolus-tracking injectiemethode waarbij een ROI in de truncus pulmonalis werd ingetekend. Wanneer een drempelwaarde van 120 HU was bereikt werd de CTA scan automatisch gestart. De interventiegroep werd gescand met in totaal 50 ml contrastmiddel. Dit was mogelijk door gebruik te maken van de testbolus injectiemethode.¹⁴ Voorafgaand aan de diagnostische CTA scan werd eerst een testbolus van 10 ml contrastmiddel toegediend om de aankomst van het contrastmiddel in de truncus pulmonalis te bepalen. Dit werd gebruikt voor het bepalen van de delay van de CTA scan. Daarna volgde er een injectie van 40 ml contrastmiddel waarmee de CTA scan werd gemaakt. Door de testbolus kon er per patiënt nauwkeuriger worden bepaald wanneer de scan gestart moest worden.

Meetinstrumenten

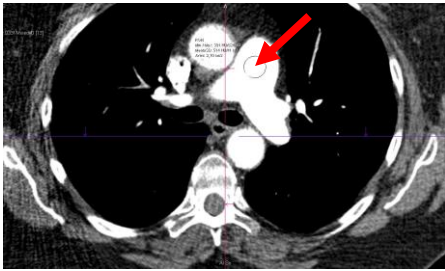
Om de onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden werd in dit onderzoek de beeldkwaliteit op twee manieren bepaald: objectief door middel van het meten van HU-waarden en subjectief door beoordeling van de klinische bruikbaarheid van de scan.

Objectieve beoordeling

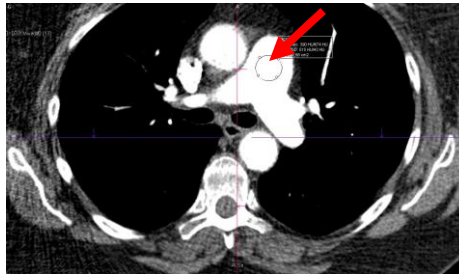
De HU-waarden werden gemeten op tien plaatsen in de longarteriën: vier plaatsen in de truncus pulmonalis (om de slice) en zowel in de linker als rechter long direct na de bifurcatie, voor de segmentsplitsing en voor de eerste sub-segmentsplitsing (afbeelding 1). De metingen werden uitgevoerd met behulp van het softwareprogramma Syngo.via van Siemens.

Subjectieve beoordeling

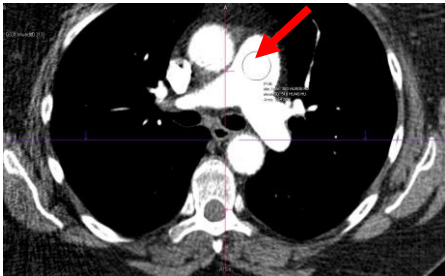
Om de klinische bruikbaarheid van de scans te bepalen werden alle scans beoordeeld door drie ervaren radiologen met respectievelijk 14, 24 en 25 jaar werkervaring: twee radiologen werkzaam in het Jeroen Bosch Ziekenhuis en één externe radioloog. De gemaakte CT scans waren geanonimiseerd in het softwareprogramma Syngo.via van Siemens. Deze scans werden in willekeurige volgorde gezet en de scanparameters werden geblindeerd voor de radiologen zodat zij niet wisten met welk protocol de patiënt gescand was. De radiologen konden zelf in Syngo.via de geanonimiseerde scans opzoeken. Hierdoor konden ze door de gehele CT scan scrollen en alle bijbehorende plaatjes bekijken. De radiologen kregen vooraf geen specifieke criteria voor beoordeling van de beeldkwaliteit. De beoordeling vond plaats op basis van hun expertise en ervaring met het beoordelen van CTA longembolie scans. De klinische bruikbaarheid van de scans werd op één item beoordeeld, namelijk de beeldkwaliteit. Dit werd gescoord op een vijfpuntsschaal: 1 = slecht, geen diagnose mogelijk; 2 = matig, minder betrouwbare diagnose; 3 = gemiddeld, maar voldoende voor diagnose; 4 = goed; en 5 = uitstekend. Bij een score van 3 of hoger werd de diagnostische kwaliteit van de scan als klinisch bruikbaar beschouwd. De radiologen kregen een Excel-bestand (bijlage 1) toegestuurd waarin per scan achter de geanonimiseerde naam de score aangevinkt kon worden.



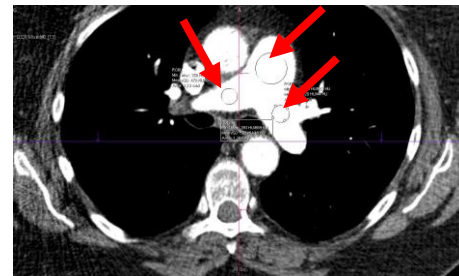
A) Eerste punt in de truncus pulmonalis



B) Tweede punt in de truncus pulmonalis



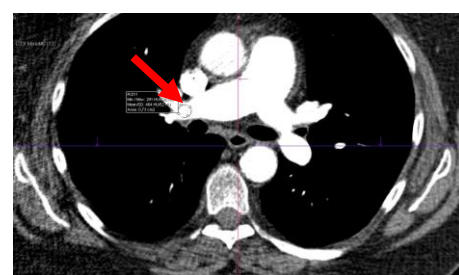
C) Derde punt in de truncus pulmonalis



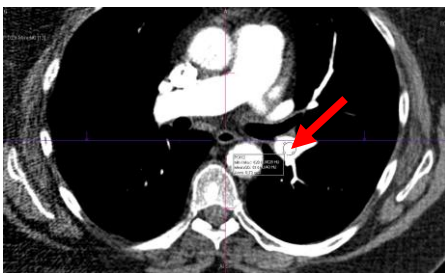
D) Vierde punt in de truncus pulmonalis
en rechts en links na de bifurcatie



E) Linker segmentsplitsing



F) Rechter segmentsplitsing



G) Linker sub-segmentsplitsing



H) Rechter sub-segmentsplitsing

Afbeelding 1: Plaatsen in de longarteriën waar de HU-waarde werd gemeten

Data analyse

De verkregen data werden geanalyseerd met behulp van het statistische programma SPSS (IBM SPSS Statistics 21). Bij alle statistische analyses werd $p \leq 0.05$ als statistisch significant beschouwd. Er werd begonnen met beschrijvende statistiek waarbij er voor de interventie- en controlegroep en voor de totale groep een overzicht werd gegeven van de aantallen en percentages mannen en vrouwen en van de gemiddelden, standaarddeviatie (SD), minimum en maximum waarden van leeftijd, lengte, gewicht en BMI. Uit de HU-waarden die op tien plaatsen in de longarteriën waren gemeten werd eerst per patiënt het gemiddelde berekend. Van de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit door de drie radiologen werd per patiënt de gemiddelde score berekend. Daarna werd er voor de HU-

waarde en subjectieve beeldkwaliteit per groep (interventie-, controle- en totale groep) een gemiddelde, SD, minimum en maximum waarde bepaald. Bij de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit werden gemiddelde, SD, minimum en maximum tevens voor iedere radioloog afzonderlijk bepaald. Vervolgens werd met behulp van de Shapiro Wilk test gecontroleerd of de variabelen leeftijd, lengte, gewicht, BMI, HU-waarde en subjectieve beeldkwaliteit normaal verdeeld waren. Bij deze testen was de nulhypothese dat de variabele normaal verdeeld was. De alternatieve hypothese was dat de variabele niet-normaal verdeeld was.

Ter controle van de betrouwbaarheid van de verdeling van deelnemers over de interventie- en controlegroep zijn de twee groepen met elkaar vergeleken voor de variabelen leeftijd, lengte, gewicht en BMI. Dit is gedaan met behulp van ongepaarde t-testen (bij normaal verdeelde variabelen) en met Mann-Whitney testen (bij niet-normaal verdeelde variabelen). Hierbij was de nulhypothese dat de gemiddelden in de twee groepen gelijk waren en de alternatieve hypothese dat de gemiddelden in de twee groepen verschilden.

De gebruikte hoeveelheid contrastmiddel (50 ml of 100 ml) was in dit onderzoek de onafhankelijke variabele. Er werd gekeken wat de invloed hiervan was op twee verschillende afhankelijke variabelen: de objectief gemeten HU-waarde en de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit door drie radiologen. De HU-waarden van de interventie- en controlegroep werden met elkaar vergeleken met behulp van een ongepaarde t-test. De nulhypothese was dat de gemiddelde HU-waarden in de twee groepen gelijk waren. De alternatieve hypothese was dat de gemiddelde HU-waarden verschilden tussen de twee groepen.

Drie radiologen beoordeelden de beeldkwaliteit op klinische bruikbaarheid. De inter-beoordelaars betrouwbaarheid tussen de radiologen werd bepaald met behulp van Cohen's Kappa. Hierbij gold $\kappa \geq 0.80$ als heel goed, $0.61 < \kappa < 0.80$ als goed, $0.41 < \kappa < 0.60$ als gemiddeld, $0.21 < \kappa < 0.40$ als acceptabel en $\kappa \leq 0.20$ als slecht. Per radioloog werden de subjectieve beoordelingen van de beeldkwaliteit van de twee groepen met elkaar vergeleken met behulp van Mann-Whitney testen. Hierbij was de nulhypothese dat de subjectieve beoordelingen van de beeldkwaliteit in de interventie- en controlegroep gelijk waren. De alternatieve hypothese was dat de subjectieve beoordelingen van de beeldkwaliteit in de twee groepen verschilden.

Ethische paragraaf

Deelname aan het onderzoek was vrijwillig en de deelnemers werden zowel mondeling als schriftelijk geïnformeerd over het onderzoek (bijlage 2: informatiebrief). Indien gewenst had de patiënt de mogelijkheid om een onafhankelijk longarts te raadplegen over de studie. Vlak voordat de scan werd gemaakt ondertekenden de deelnemers een informed consent (toestemmingsverklaring; bijlage 3). De resultaten van het onderzoek werden anoniem weergegeven. Door middel van loting werd bepaald of een patiënt in de interventie- of in de controlegroep zat: dit is volledig willekeurig gebeurd en de arts en onderzoekers hadden hier geen invloed op. Er bestond het risico dat de scan bij patiënten die met 50 ml contrastmiddel werden gescand van slechtere kwaliteit zou zijn. In het ergste geval, als de kwaliteit onvoldoende bleek te zijn voor het beantwoorden van de vraagstelling, diende de scan opnieuw gemaakt te worden. Daarom werd bij de interventiegroep de gemaakte CT scan direct door

een radioloog beoordeeld om te bepalen of de kwaliteit voldoende was voor beantwoording van de vraagstelling. Bij onvoldoende kwaliteit kon er direct een nieuwe scan worden gemaakt zodat de patiënt niet nog een keer geprikt hoefde te worden. Deze radioloog was niet standaard een van de radiologen die de subjectieve beeldkwaliteit beoordeelde, maar de radioloog die op de betreffende dag zorgde voor de beoordeling en verslaglegging van de thoraxfoto's en -scans.

Het onderzoek diende vooraf goedgekeurd te worden door de medisch-ethische toetsingscommissie (METC). Dit was nodig omdat deelnemers door middel van loting de hoeveelheid gebruikt contrastmiddel kregen opgelegd. Indien iemand werd ingeloot in de interventiegroep werd men onderworpen aan een andere behandeling dan de standaard behandeling. De METC controleerde of het projectplan voldeed aan de gestelde zorgvuldigheidseisen. De commissie oordeelde dat “de risico's voor patiënten (ook bij een tweede bolus) niet groter zijn dan bij het nu gebruikelijke onderzoek” en “acht de belasting van de patiënten aanvaardbaar” (bijlage 4).

Resultaten

Studiepopulatie

Van de 40 deelnemers werden er 33 meegenomen in de data-analyse: 17 in de interventiegroep en 16 in de controlegroep. Er waren verschillende redenen waarom patiënten niet werden meegenomen in de data-analyse: bij vier deelnemers was de toegediende hoeveelheid contrastmiddel onbekend (door een lekkend infuus, mislukte testbolus, fout in het protocol in de contrastpomp, en extravasaal gespoten contrastmiddel) en bij drie deelnemers waren er technische problemen bij de dataopslag. De verhouding mannen en vrouwen in de interventie- en controlegroep was ongeveer gelijk. In de interventiegroep zaten 6 mannen en 11 vrouwen en in de controlegroep 6 mannen en 10 vrouwen (tabel 1).

Tabel 1: Aantal en geslacht van de deelnemers

Groep	Interventie	Controle	Totaal
Mannen	6 (35.29%)	6 (37.50%)	12 (36.36%)
Vrouwen	11 (64.71%)	10 (62.50%)	21 (63.64%)
Totaal	17 (100.00%)	16 (100.00%)	33 (100.00%)

Tabel 2: Leeftijd, lengte, gewicht en BMI van de deelnemers

	Groep	Aantal	Gemiddelde	SD	Minimum	Maximum
Leeftijd (jaar)	Interventie	17	52.06	19.32	20	81
	Controle	16	63.00	20.90	20	88
	Totaal	33	57.36	20.55	20	88
Lengte (cm)	Interventie	16*	168.31	8.54	156	188
	Controle	16	173.31	9.74	160	189
	Totaal	32	170.81	9.36	156	189
Gewicht (kg)	Interventie	16*	73.06	14.45	50	115
	Controle	16	75.13	12.74	50	104
	Totaal	32	74.09	13.44	50	115
BMI**	Interventie	16*	25.67	3.81	20.03	35.89
	Controle	16	25.00	3.81	19.05	32.82
	Totaal	32	25.34	3.77	19.05	35.89

* Er was één missing in de interventiegroep: bij deze patiënt waren lengte en gewicht niet genoteerd en kon de BMI niet worden berekend

** BMI = Body Mass Index = $\text{gewicht} / \text{lengte}^2$ (gewicht in kilogram en lengte in meters)

Tabel 2 laat zien dat de gemiddelde leeftijd in de controlegroep (63.00 jaar, SD 20.90) hoger was dan in de interventiegroep (52.06 jaar, SD 19.32). Lengte en gewicht waren in de controlegroep hoger dan in de interventiegroep. In de controlegroep was de gemiddelde lengte 173.31 cm (SD 9.74) en het gemiddelde gewicht 75.13 kg (SD 12.74). Terwijl in de interventiegroep de lengte gemiddeld 168.31

cm (SD 8.54) was en het gewicht 73.06 kg (SD 14.45). De BMI was daarentegen hoger in de interventiegroep (25.67, SD 3.81) dan in de controlegroep (25.00, SD 3.81). De uitgevoerde Shapiro Wilk testen lieten zien dat leeftijd ($p = 0.096$) en lengte ($p = 0.119$) normaal verdeeld waren. Daarom mocht bij het vergelijken van de interventie- en controlegroep op leeftijd en lengte gebruik gemaakt worden van ongepaarde t-testen. De gevonden verschillen in leeftijd ($p = 0.128$) en lengte ($p = 0.133$) tussen de twee groepen waren niet significant. Shapiro Wilk testen lieten zien dat gewicht ($p = 0.033$) en BMI (0.006) niet-normaal verdeeld waren. Voor het vergelijken van de interventie- en controlegroep op gewicht en BMI is daarom gebruik gemaakt van Mann-Whitney testen. De verschillen in gewicht ($p = 0.485$) en BMI ($p = 0.559$) tussen de interventie- en controlegroep waren niet significant.

Objectieve beoordeling

In tabel 3 is te zien dat de HU-waarde in de interventiegroep (410.38, SD 106.02) gemiddeld lager was dan in de controlegroep (482.82, SD 127.74). Uit de Shapiro Wilk testen bleek dat de HU-waarden normaal verdeeld waren: de p-waarden voor zowel de totale groep ($p = 0.797$) als afzonderlijk voor de interventiegroep ($p = 0.722$) en de controlegroep ($p = 0.907$) waren niet significant. Daarom werd er bij het vergelijken van de interventie- en controlegroep gebruik gemaakt van een ongepaarde t-test. Het verschil tussen de twee groepen was niet significant ($p = 0.085$).

Tabel 3: HU-waarden

Groep	Aantal	Gemiddelde	SD	Minimum	Maximum	p-waarde*
Interventie	17	410.38	106.02	237.30	606.70	0.085
Controle	16	482.82	127.74	251.70	720.20	
Totaal	33	445.50	120.92	237.30	720.20	

* ongepaarde t-test

Subjectieve beoordeling

Drie radiologen beoordeelden de beeldkwaliteit van de scans subjectief op klinische bruikbaarheid. Tabel 4 laat per radioloog de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit zien. Score 1 'slecht' werd niet gegeven. Er was maar één radioloog die de beeldkwaliteit drie keer als matig beoordeelde (score 2): twee scans in de interventiegroep en één scan in de controlegroep. Alle overige scans werden door de radiologen met een 3 ('voldoende voor diagnose') of hoger beoordeeld. Radioloog 1 en 3 beoordeelden 100.00% van de scans als klinisch bruikbaar (score ≥ 3). Radioloog 2 beoordeelde in de interventiegroep 88.24% en in de controlegroep 93.75% als klinisch bruikbaar. De beoordelingen 'goed' (score 4) en 'uitstekend' (score 5) werden het meeste gegeven. Radioloog 1 beoordeelde 94.12% van de scans in de interventiegroep en 87.50% van de scans in de controlegroep als 'goed' of 'uitstekend'. Radioloog 2 beoordeelde in de interventiegroep 64.71% en in de controlegroep 81.25% van de scans als 'goed' of 'uitstekend'. Radioloog 3 beoordeelde alle scans als 'goed' of 'uitstekend'. Om de inter-beoordelaars betrouwbaarheid te toetsen werden er Cohen's Kappa scores bepaald. Dit is twee aan twee gedaan: radioloog 1 en 2 $\kappa = -0.016$, radioloog 1 en 3 $\kappa = 0.283$ en radioloog 2 en 3 $\kappa = -0.085$.

Tabel 4: Frequentietabel subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit door drie radiologen

Beoordeling*	Interventiegroep (N=17)			Controlegroep (N=16)		
	Radioloog 1	Radioloog 2	Radioloog 3	Radioloog 1	Radioloog 2	Radioloog 3
1	-	-	-	-	-	-
2	-	2 (11.76%)	-	-	1 (6.25%)	-
3	1 (5.88%)	4 (23.53%)	-	2 (12.50%)	2 (12.50%)	-
4	7 (41.18%)	10 (58.82%)	2 (11.76%)	6 (37.50%)	11 (68.75%)	4 (25.00%)
5	9 (52.94%)	1 (5.88%)	15 (88.24%)	8 (50.00%)	2 (12.50%)	12 (75.00%)

* 1 = slecht, geen diagnose mogelijk; 2 = matig, minder betrouwbare diagnose; 3 = gemiddeld, maar voldoende voor diagnose; 4 = goed; en 5 = uitstekend

** Cohen's kappa: $\kappa_{\text{radioloog 1 en 2}} = -0.016$; $\kappa_{\text{radioloog 1 en 3}} = 0.283$; $\kappa_{\text{radioloog 2 en 3}} = -0.085$

In tabel 5 is te zien dat bij radioloog 1 en 3 de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit in de interventiegroep (radioloog 1: 4.47, SD 0.62; radioloog 3: 4.88, SD 0.33) hoger was dan in de controlegroep (radioloog 1: 4.38, SD 0.72; radioloog 3: 4.75, SD 0.45). Radioloog 2 beoordeelde de beeldkwaliteit in de interventiegroep (3.59, SD 0.80) lager dan in de controlegroep (3.88, SD 0.72). De uitgevoerde Shapiro Wilk testen lieten zien dat de subjectieve beoordelingen van de beeldkwaliteit niet normaal verdeeld waren: voor alle drie de radiologen waren de p-waarden significant (in alle gevallen $p = 0.000$). De Mann-Whitney test werd gebruikt voor het vergelijken van de interventie- en controlegroep. Vanwege de lage inter-beoordelaars betrouwbaarheid werd per radioloog een Mann-Whitney test uitgevoerd. Er is geen significant verschil in subjectieve beoordeling van beeldkwaliteit tussen de interventie- en controlegroep ($p = 0.748$, $p = 0.257$ en $p = 0.332$ voor respectievelijk radioloog 1, 2 en 3).

Tabel 5: Subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit

	Groep	Aantal	Gemiddelde	SD	Minimum	Maximum	p-waarde*
Radioloog 1	Interventie	17	4.47	0.62	3	5	0.748
	Controle	16	4.38	0.72	3	5	
	Totaal	33	4.42	0.66	3	5	
Radioloog 2	Interventie	17	3.59	0.80	2	5	0.257
	Controle	16	3.88	0.72	2	5	
	Totaal	33	3.73	0.76	2	5	
Radioloog 3	Interventie	17	4.88	0.33	4	5	0.332
	Controle	16	4.75	0.45	4	5	
	Totaal	33	4.82	0.39	4	5	

* Mann-Whitney test

Discussie & conclusie

Het doel van deze studie was om de invloed van vermindering van de gebruikte hoeveelheid contrastmiddel bij CTA longembolie gescand met 120 kV te onderzoeken. De bijbehorende onderzoeksvraag was: *Wat is bij CTA longembolie de invloed van de vermindering van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml i.p.v. 100 ml) op de beeldkwaliteit gemeten in Hounsfield Units (HU) en beoordeeld door radiologen op klinische bruikbaarheid?* De resultaten lieten zien dat bij gebruik van 50 ml contrastmiddel de objectief gemeten HU-waarde gemiddeld lager was dan bij 100 ml contrastmiddel. Dit verschil was echter niet significant. Vanwege de beperkte omvang van de onderzoeksgroep en de lage p-waarde ($p = 0.085$) dient men voorzichtig te zijn met het hieraan verbinden van conclusies. De HU-waarde wordt lager bij gebruik van minder contrastmiddel, dit kan een indicatie zijn dat er toch een verschil is. Bij een grotere onderzoekspopulatie zouden de verschillen tussen interventie- en controlegroep namelijk wel significant kunnen worden.

De tweede afhankelijke variabele in dit onderzoek was de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit. Nadeel hierbij was dat de drie radiologen niet consistent waren in het beoordelen van de beeldkwaliteit. Door twee radiologen werd de beeldkwaliteit in de interventiegroep hoger beoordeeld dan in de controlegroep, terwijl de andere radioloog de beeldkwaliteit in de interventiegroep lager beoordeelde dan in de controlegroep. De inter-beoordelaars betrouwbaarheid tussen de radiologen was daardoor laag: de Cohen's Kappa score van radioloog 1 en 3 (0.283) is acceptabel, maar die van radioloog 1 en 2 (-0.016) en radioloog 2 en 3 (-0.085) zijn slecht. Dit geeft aan dat de uitkomstmaat 'subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit' niet betrouwbaar is. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat er aan de deelnemende radiologen geen specifieke criteria waren gegeven waarop ze dienden te letten bij hun beoordeling en dat het gebruik van de vijfpuntsschaal vooraf niet onderling was afgestemd. De beoordeling vond plaats op basis van hun expertise en ervaring met het beoordelen van CTA longembolie scans, waardoor er waarschijnlijk een lagere overeenkomst was. Tevens was ook het aantal observers (radiologen) in deze studie relatief gering. Als alternatief voor het uitvoeren van statistische analyses met het gemiddelde van de drie radiologen is er voor gekozen om dit voor iedere radioloog afzonderlijk te doen. Uit de uitgevoerde Mann-Whitney testen per radioloog bleek dat de gevonden verschillen in subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit tussen de interventie- en controlegroep niet significant waren. Volgens deze resultaten zou het voor de beeldkwaliteit niet uitmaken of de patiënt 50 ml of 100 ml contrastmiddel kreeg toegediend. Als er wordt gekeken naar de beoordeling van de beeldkwaliteit door de drie radiologen blijkt dat over het algemeen de drie radiologen de scans in beide groepen als klinisch bruikbaar beoordeelden: bijna alle scans werden met een score 3 of hoger beoordeeld. De meeste scans werden als 'goed' (score 4) of 'uitstekend' (score 5) beoordeeld. Ondanks dat men vanwege de lage inter-beoordelaars betrouwbaarheid voorzichtig dient te zijn met het trekken van conclusies zijn het belangrijke resultaten. De hoge beoordeling van de beeldkwaliteit door de drie radiologen en de uitkomsten van de Mann-Whitney testen geven namelijk aan dat bij CTA longembolie gescand met 120 kV de gebruikte hoeveelheid contrastmiddel verminderd kan worden. Voor patiënten heeft een reductie van contrastmiddel als voordeel dat het risico op contrastnephropathie kleiner wordt. Daarnaast

zal het gebruik van een kleinere hoeveelheid contrastmiddel direct kostenbesparingen opleveren voor ziekenhuizen.⁸

Uit eerder onderzoek is gebleken dat vermindering van het contrastvolume bij CTA longembolie mogelijk was.¹¹⁻¹² Voor zover bekend was nog niet eerder aangetoond dat slechts 50 ml voldoende was. Ten opzichte van deze eerdere studies¹¹⁻¹² heeft dit onderzoek het voordeel dat er behalve het contrastvolume geen andere scanparameters waren aangepast. Een ander sterk punt van dit onderzoek was dat het een interventiestudie betrof waarbij de verdeling tussen interventie- en controlegroep door middel van randomisatie werd bepaald. Dit heeft als voordeel dat artsen, patiënten en onderzoekers geen invloed hadden op de gebruikte hoeveelheid contrastmiddel. Er werd gecontroleerd of de interventie- en controlegroep overeenkwamen met betrekking tot geslacht, leeftijd, lengte, gewicht en BMI. De aantallen mannen en vrouwen kwamen overeen. Bij de gemiddelde leeftijd, lengte, gewicht en BMI waren er verschillen tussen de groepen. Zo waren de gemiddelde leeftijd, lengte en gewicht in de controlegroep hoger dan in de interventiegroep. De gemiddelde BMI score was daarentegen hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep. Bij statistische analyses bleken deze verschillen in leeftijd, lengte, gewicht en BMI tussen interventie- en controlegroep echter niet significant te zijn. Dit betekent dat verschillen tussen de groepen de gevonden resultaten waarschijnlijk niet hebben kunnen beïnvloeden. Om zeker te weten dat deze factoren geen invloed hebben op de beeldkwaliteit bij het scannen met minder contrastmiddel is vervolgonderzoek nodig. Mogelijk dient bij het bepalen van de hoeveelheid contrastmiddel rekening te worden gehouden met de BMI van de patiënt. Bae et al.¹⁵ tonen namelijk aan dat bij CTA scans een hogere BMI leidt tot vermindering van de HU-waarde van het contrastmiddel. Ondanks dat in dit onderzoek de gevonden verschillen in BMI en HU-waarde tussen de interventie- en controlegroep niet significant waren, laten de resultaten zien dat een hogere BMI leidt tot een lagere HU-waarde. In de interventiegroep was de BMI namelijk hoger dan in de controlegroep, wat mogelijk kan verklaren dat de HU waarde in de interventiegroep gemiddeld lager was dan in de controlegroep. Om de invloed van BMI te onderzoeken kunnen de deelnemers ingedeeld worden in subgroepen met verschillende BMI waarden. Hiervoor dient de studie herhaald te worden met een grotere onderzoekspopulatie zodat er voldoende deelnemers zijn om representatieve subgroepen te kunnen maken.

De beoordelende radiologen waren niet op de hoogte van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml of 100 ml): de CTA scans werden geblindeerd aan hen aangeboden. Daardoor kon dit hun beoordeling van de beeldkwaliteit niet beïnvloeden. De scans werden beoordeeld door drie radiologen, waarvan er één is verbonden aan een ander ziekenhuis en dus een volledig onafhankelijke beoordelaar was. Het zowel objectief als subjectief beoordelen van de beeldkwaliteit is een ander sterk punt van dit onderzoek. Er is niet alleen uit metingen gebleken dat de hoeveelheid contrastmiddel verminderd kan worden, maar de radiologen hebben op deze manier aangegeven dat het scannen met minder contrastmiddel daadwerkelijk bruikbaar is in de klinische praktijk. Een laatste sterk punt is dat de HU-waarde op meerder plekken in de longarteriën werd gemeten. Dit gebeurde in beide longen en zowel in grote als kleinere arteriën. Daardoor werd er een zo representatief mogelijk beeld gegeven van de verdeling van het contrastmiddel, waardoor de resultaten betrouwbaarder zijn.

Een van de beperkingen van deze studie is het kleine aantal deelnemers. Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is daarom om de studie te herhalen met een grotere groep patiënten. Dit heeft als voordeel dat de gevonden resultaten betrouwbaarder zijn en beter generaliseerbaar zijn naar de praktijk. Zo bestaat bij een grotere onderzoekspopulatie de kans dat bij de subjectieve beoordeling van de beeldkwaliteit de data wel normaal verdeeld zijn. De inter-beoordelaars betrouwbaarheid tussen de drie radiologen was laag. Bij vervolgonderzoek is het belangrijk om te onderzoeken waar de radiologen op letten bij het beoordelen van de beeldkwaliteit. Dit om erachter te komen wat de verschillen in beoordeling van de beeldkwaliteit veroorzaakt. Door de radiologen vooraf beter voor te lichten over wat de criteria voor beeldkwaliteit zijn wordt wellicht meer overeenstemming bereikt. Terwijl de beeldkwaliteit in dit onderzoek is beoordeeld op één item kan dit in vervolgonderzoek gedaan worden door meerdere vragen te stellen die betrekking hebben op de criteria van de beeldkwaliteit.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat het mogelijk is om bij CTA aorta abdominalis met 50 ml contrastmiddel te scannen.¹⁴ Uit deze studie is gebleken dat bij CTA longembolie 50 ml contrastmiddel voldoende is. Een aanbeveling is om te onderzoeken of vermindering van de hoeveelheid contrastmiddel tevens bij andere CTA scans mogelijk is. Het contrastmiddel dat in dit onderzoek is gebruikt bevat 350 mg jodine per milliliter (Optiray 350). Er zijn contrastmiddelen met lagere concentraties jodine. In het onderzoek van Viteri-Ramírez et al.¹² werd een contrastmiddel gebruikt dat 300 mg jodine per milliliter bevat. Voor het verder terugdringen van de kans op dosisafhankelijke contrastnefropathie kan onderzocht worden of het mogelijk is om naast de verminderde hoeveelheid contrastmiddel tevens gebruik te maken van contrastmiddel met een lagere concentratie jodine.

Er kan geconcludeerd worden dat de invloed van vermindering van de hoeveelheid toegediend contrastmiddel (50 ml i.p.v. 100 ml) op de beeldkwaliteit bij CTA longembolie was dat de HU-waarde in de interventiegroep gemiddeld lager was dan in de controlegroep. Door twee radiologen werd de beeldkwaliteit in de interventiegroep hoger beoordeeld dan in de controlegroep, terwijl de andere radioloog de beeldkwaliteit in de interventiegroep lager beoordeelde dan in de controlegroep. De verschillen tussen de groepen waren voor beide uitkomstmaten echter niet significant. Of de patiënt 50 ml of 100 ml contrastmiddel kreeg had geen significante invloed op de beeldkwaliteit. Voor de praktijk betekent dit dat bij CTA longembolie gescand met 120 kV de gebruikte hoeveelheid contrastmiddel mogelijk verminderd kan worden tot 50 ml.

Literatuur

1. RIVM. Medische Stralingstoepassingen, Trends in het aantal CT-onderzoeken: Het aantal CT-onderzoeken voor de jaren 1991 tot en met 2011 [internet]. [geciteerd op 02-10-2013]. Beschikbaar via:
http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Medische_Stralingstoepassingen/Trends_en_stand_van_zaken/Diagnostiek/Computer_Tomografie/Trends_in_het_aantal_CT_onderzoeken
2. Hakkert M, Tempelman G, Dam T, Dol-Jansen J, Geers-van Gemeren S. Computertomografie Techniek, onderzoek en stralingshygiëne. Amsterdam: Reed Business; 2010.
3. Nakayama Y, Awai K, Funama Y, Liu D, Nakaura T, Tamura Y, Yamashita Y. Lower tube voltage reduces contrast material and radiation doses on 16-MDCT aortography. American Journal of Roentgenology (AJR). 2006 november;187:490-497.
4. Komissarova M, Chong S, Frey K. Imaging of acute pulmonary embolism. Emergency Radiology. 2013;20:89-101.
5. Hartmann IJC, Wittenberg R, Schaefer-Prokop C. Imaging of acute pulmonary embolism using multi-detector CT angiography: An update on imaging technique and interpretation. European Journal of Radiology. 2010;74:40-49.
6. Zamboni GA, Guariglia S, Bonfante A, Martino C, Cavedon C. Low voltage CTPA for patients with suspected pulmonary embolism. European Journal of Radiology. 2012;81:580-584.
7. Walsh S, Tang T, Gaunt M, Boyle J. Contrast-Induced Nephropathy. Journal of Endovascular Therapy. 2007;14:92-100.
8. Teague SD, Rosenblum DI, Olszewski ME, Dharaiya E, Popilock R. Potential clinical and economic benefits of low-contrast-dose CT angiography. Applied Radiology. 2009 maart;38(3):40A-40D.
9. Marin, D, Nelson RC, Schindera ST, Richard S, Youngblood, RS, Yoshizumi TT, Samei E. Low-tube-voltage, high-tube-current multidetector abdominal CT: improved image quality and decreased radiation dose with adaptive statistical iterative reconstruction algorithm – initial clinical experience. Radiology, 2010 januari; 254(1):145-153.
10. Sigal-Cinqualbre AB, Hennequin R, Abada HT, Chen X, Paul JF. Low-kilovoltage multi-detector row chest CT in adults: feasibility and effect on image quality and iodine dose. Radiology. 2004 April;231:169-174.
11. Hunsaker AR, Oliva IB, Cai T, Trotman-Dickenson B, Gill RR, Hatabu H, Rybicki F. Contrast opacification using a reduced volume of iodinated contrast material and low peak kilovoltage in pulmonary CT angiography: objective en subjective evaluation. American Journal of Roentgenology (AJR). 2010 August;195(2):118-124.
12. Viteri-Ramírez G, García-Lallana A, Simón-Yarza I, Broncano J, Ferreira M, Pueyo JC, Villanueva A, Bastarrika G. Low radiation and low-contrast dose pulmonary CT angiography: Comparison of 80 kVp/60 ml and 100 kVp/80 ml protocols. Clinical radiology. 2012;67(9):833-839.

13. Nijhof WH, van der Vos CS, Anninga B, Stegehuis PL, Jager GJ, Rutten MJCM. Reduced contrast medium in abdominal aorta CTA using a multiphasic injection techniek. *European Journal of Radiology*. 2013; 82:252-257.
14. Nijhof WH, Ketelaars B, Klein Velderman-Arons L, Blom K, Jager GJ, Rutten MJCM. Reductie van contrastvloeistof volume bij aorta abdominalis CTA: multifasische injectiemethode versus testbolus injectiemethode. *Gamma Professional*. 2013 april;63(1):20-26.
15. Bae KT, Seeck BA, Hildebolt CF, Tao C, Zhu F, Kanematsu M, Woodard PK. Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: Effect of body weight, height, body surface area, Body Mass Index, and obesity. *American Journal of Roentgenology (AJR)*. 2008 March;190:777-784.

Bijlage 1: Scoringsformulier radiologen

	A	B	C	D	E	F
1	Scoring contrast enhancement CT angiogram					
2						
3	Department of Radiology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, The Netherlands					
4						
5						
6	Name:					
7						
8	De scans staan geanonimiseerd in Syngo.via					
9	Deze zijn te vinden door te zoeken op "CTA_01" t/m "CTA_66" (Let op dat "Suspended" niet staat aangevinkt!)					
10						
11	Anonymous data		Scoring: <i>one possible option</i>		Comments:	
12						
13	CTA_01		☐ 1. Bad, no diagnosis possible			
14			☐ 2. Poor, diagnostic confidence significantly reduced			
15			☐ 3. Moderate, but sufficient for diagnosis			
16			☐ 4. Good			
17			☐ 5. Excellent			
18						
19	CTA_02		☐ 1. Bad, no diagnosis possible			
20			☐ 2. Poor, diagnostic confidence significantly reduced			
21			☐ 3. Moderate, but sufficient for diagnosis			
22			☐ 4. Good			
23			☐ 5. Excellent			
24						
25	CTA_03		☐ 1. Bad, no diagnosis possible			
26			☐ 2. Poor, diagnostic confidence significantly reduced			

Blad1 / Blad2 / Blad3

Gereed

Bijlage 2: Informatiebrief voor deelnemers

Patiënteninformatie: CT-angiografie van de longslagader bij verdenking op longembolie

Versie: oktober 2013

Doel van de studie

Is het mogelijk om de hoeveelheid contrastmiddel en de hoeveelheid röntgenstraling bij een CT-scan van de longslagader te verminderen zonder dat de kwaliteit van het onderzoek minder wordt?

Geachte mevrouw / meneer,

Bij u zal een CT-scan van de longslagader gemaakt worden, omdat u klachten heeft die kunnen duiden op een longembolie. Een longembolie is een bloedstolsel dat zich in de longslagader bevindt, waardoor u benauwdheidsklachten of pijn kunt ervaren. Met een CT-scan gericht op de longslagader, kunnen we zien of er bij u inderdaad sprake is van een longembolie. Om de longslagader goed in beeld te brengen, wordt contrastmiddel in de vaten toegediend.

Op de afdeling radiologie van het Jeroen Bosch Ziekenhuis wordt een studie gedaan om te kijken of de hoeveelheid contrastmiddel verminderd kan worden. Dit is belangrijk omdat toedienen van contrastmiddel risico's kan hebben. Zo kan contrastmiddel schadelijk zijn voor de nieren. Bij een eerdere studie, waarbij minder contrastmiddel gegeven werd bij CT-scan van de grote lichaamsslagader (aorta), is het gelukt om 50% minder contrastmiddel te geven, zonder dat dit de kwaliteit van de scan verminderde. De verwachting is daarom dat dit ook bij de CT-scan van de longslagader zal lukken en dat we dus met minder contrastmiddel de longslagader nog steeds goed in beeld kunnen brengen om zo de diagnose longembolie te kunnen stellen.

Een CT-scan is een onderzoek waarbij röntgenstraling wordt gebruikt. Röntgenstraling kan op lange termijn schadelijk zijn als iemand vaak aan straling heeft blootgestaan. Hierom wordt naast het verminderen van contrastmiddel tijdens dit onderzoek ook gekeken of in de toekomst de hoeveelheid röntgenstraling verminderd kan worden.

Een onderzoeker van de afdeling radiologie heeft u gevraagd deel te nemen aan deze studie. De volgende informatie is bedoeld als een aanvulling op datgene wat al mondeling met u is besproken.

Eerst zal er algemene informatie over het CT-onderzoek gegeven worden, daarna specifieke informatie over de studie.

Algemene informatie over het CT-onderzoek

De CT-scan

Een CT-scan is een onderzoek, waarmee met behulp van röntgenstraling beelden gemaakt kunnen worden van dwarsdoorsneden van de patiënt. De CT-scan bestaat uit een röntgenbuis, die ronddraait in een grote ring, en een onderzoekstafel.

Tijdens het onderzoek ligt u op uw rug op de onderzoekstafel. Deze tafel schuift langzaam door de ronde opening. Er worden dan foto's van de borstkas gemaakt. Een laborant zal tijdens het onderzoek aan u vragen om in te ademen en een aantal seconden de adem in te houden. Het is belangrijk om dit goed vol te houden.

Voor het onderzoek zal de laborant een infuus in uw arm inbrengen. Via dit infuus wordt er tijdens het onderzoek contrastvloeistof in de bloedbaan gespoten. Tijdens het inspuiten van het contrastmiddel kan u het even erg warm krijgen. Dit gevoel trekt na een paar seconden weer weg. Door foto's te maken precies op het moment dat het contrastmiddel in de longslagader zit, krijgen we deze goed in beeld.

Het onderzoek duurt ongeveer 20 minuten.

Vorbereiding

Voordat de CT-scan gemaakt wordt, wordt met bloedonderzoek gekeken of uw nieren goed functioneren. Als uw nierfunctie minder is dan gewenst, zal voor de CT-scan extra vocht via het infuus worden toegediend. Zo wordt het risico op verdere nierschade door het geven van contrastmiddel, verminderd. Als uw nierfunctie goed is, is er in principe geen speciale voorbereiding nodig.

Na het onderzoek

Na het onderzoek mag u gewoon eten en drinken. Door na het onderzoek een paar glazen extra water te drinken, raakt u de contrastvloeistof eerder kwijt.

Informatie over de studie

Doel van de studie

Met de resultaten van deze studie willen we kijken of we in de toekomst altijd minder contrastmiddel kunnen geven bij een CT-scan van de longslagader. Het verminderen van contrastmiddel is belangrijk, omdat er risico's verbonden zijn aan geven van contrastmiddel. Hoe minder contrastmiddel er nodig is, hoe kleiner deze risico's. Een van de risico's, en de meest voorkomende, is 'contrastmiddel geïnduceerde nefropathie', een vorm van nierfalen.

Verder willen we kijken of we in de toekomst de CT-scan met minder röntgenstraling kunnen uitvoeren, zodat de patiënt minder aan straling blootgesteld wordt. Röntgenstraling kan, als iemand veel aan straling blootgesteld is, op lange termijn het risico op kwaadaardige ziekten (kanker) vergroten.

Uw deelname en de resultaten van deze studie kunnen een positieve betekenis hebben voor toekomstige patiënten.

De studie

Bij deze studie zijn in totaal 40 patiënten betrokken. Hiervan worden 20 patiënten met de huidige hoeveelheid contrastmiddel gescand (100 ml) en 20 patiënten met minder contrastvloeistof (50 ml). Welke hoeveelheid contrastmiddel u krijgt, wordt door middel van loting bepaald. Deze groepen worden daarna met elkaar vergeleken.

Alle 40 patiënten worden gescand op een speciale CT-scan, die tijdens 1 scan met verschillende hoeveelheden röntgenstraling (energie, kV) beelden kan maken. Achteraf kunnen we van elke patiënt beelden reconstrueren met een lagere hoeveelheid straling (80 kV) en met een hogere straling (120 kV, zoals nu de standaard is). Deze beelden kunnen we dan met elkaar vergelijken. De hoeveelheid röntgenstraling is voor u gelijk aan de huidige hoeveelheid. Met de resultaten van het onderzoek willen we kijken of de hoeveelheid straling bij toekomstige patiënten verlaagd kan worden.

Het is een single centre studie, wat betekent dat de studie alleen in het Jeroen Bosch Ziekenhuis wordt uitgevoerd.

De CT-scans zullen op verschillende manieren worden beoordeeld. Allereerst zal een radioloog direct na het onderzoek naar de beelden van 120 kV röntgenstraling kijken en de uitslag aan uw behandelend arts doorgeven. U kunt dan direct behandeld worden, als dit nodig is. Door mee te doen aan deze studie, hoeft u dus niet langer te wachten op de uitslag dan gebruikelijk.

Later zullen alle beelden door de onderzoekers worden beoordeeld op hoe goed de longslagaders zichtbaar zijn door het ingespoten contrast. Daarnaast zal van elke CT-scan de beelden worden gereconstrueerd, zoals die eruit zien bij een lagere hoeveelheid röntgenstraling (80 kV). Ook dan wordt gekeken naar hoe goed de longslagaders zichtbaar zijn. Alle scans zullen door 3 radiologen, onafhankelijk van elkaar, worden bekeken en beoordeeld. De radiologen zullen vooraf niet op de hoogte zijn van de hoeveelheid contrastmiddel of röntgenstraling.

Wat houdt de studie praktisch voor u in?

Door middel van loting wordt besloten hoeveel contrastmiddel u krijgt ingespoten, 100 ml of 50 ml. U krijgt zelf niet te horen in welke groep u zit. Voordat de scan begint worden alle patiënten gewogen en hun lengte gevraagd. Verder verloopt het onderzoek hetzelfde als wanneer u niet meedoet aan de

studie. U krijgt een infuus in de arm en de scan wordt gemaakt. U gaat daarna weer terug naar de afdeling waar u vandaan kwam. Daar krijgt u de uitslag van uw behandelend arts.

Risico's van deelname aan deze studie

Voor de patiënten die zijn ingeloot in de groep die 50 ml contrast krijgt (in plaats van 100 ml), bestaat het risico dat de scan van slechtere kwaliteit zal zijn, omdat er minder contrastmiddel gebruikt wordt. Op basis van eerdere, vergelijkbare studies wordt dit echter niet verwacht. Een eventuele extra scan levert extra straling op en er zal opnieuw contrastmiddel moeten worden toegediend. Deze scan zal direct aansluitend gemaakt worden. U hoeft daarvoor dus niet extra te komen.

Zorgvuldigheid

De inhoud van deze studie is beoordeeld en goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissie.

Deelname en beëindiging

De deelname aan deze studie is geheel vrijwillig. Als u meedoet, kunt u zich op elk moment uit de studie terugtrekken, zonder opgaaf van redenen. Uiteraard zal dit geen enkele invloed hebben op uw behandeling.

Verzekering

Voor deze wetenschappelijke studie is een verplichte proefpersonenverzekering afgesloten. Informatie hierover is te lezen in de bijgevoegde bijlage.

Vertrouwelijkheid

Vanzelfsprekend worden al uw gegevens vertrouwelijk behandeld. Behalve uw arts en zijn/haar vaste medewerkers hebben geen andere personen toegang tot uw medische gegevens. Door toe te stemmen in deelname aan deze studie, geeft u ook hiervoor uw toestemming. Er zullen geen andere gegevens verzameld worden dan de gegevens die in het kader van dit onderzoek nodig zijn. Uw medische gegevens worden strikt persoonlijk behandeld en persoonlijke gegevens zullen op geen enkele wijze voor publicatie beschikbaar komen. De scans worden geanonimiseerd door de radiologen beoordeeld en uw gegevens zijn dan voor hen dan ook niet herleidbaar.

Verdere informatie

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met ondergetekenden, of met Dr. B.Biesma, longarts (073-5532000), die als onafhankelijk arts niet bij dit onderzoek betrokken is.

Bedankt voor uw medewerking.

M.M. Mourits, Radioloog in opleiding (073-5337729)

Dr. M.J.C.M. Rutten, Radioloog (073-5532000)

Jeroen Bosch Ziekenhuis

Bijlage verzekeringstekst

De stichting Jeroen Bosch Ziekenhuis 's Hertogenbosch heeft een verzekering afgesloten in verband met eventuele schade die u zou kunnen lijden als gevolg van uw deelname aan deze studie. Het betreft de schade door overlijden of letsel dat zich openbaart gedurende de deelname aan deze studie, of binnen vier jaar na het einde van deze studie. U moet de schade ook binnen die vier jaar aan de verzekeraar hebben gemeld. Deze verzekering is een zogenaamde risicoverzekering, wat inhoudt dat de verzekering ongeacht of de studie verwijtbaar onzorgvuldig is geweest, de schade door overlijden of letsel uit zal keren tot maximaal de daarvoor gestelde bedragen.

Het bedrag waarvoor de verzekering is gesloten is maximaal € 450.000,- voor de schade per proefpersoon, met een maximum van € 3.500.000,- voor de schade van alle proefpersonen tezamen die deelnemen aan het onderzoek, en € 5.000.000,- voor de totale schade die zich per verzekeringsjaar bij proefpersonen heeft geopenbaard bij alle studies die opdrachtgever per verzekeringsjaar laat uitvoeren.

Voor deze verzekering gelden een aantal uitsluitingen. De verzekering dekt de volgende schade niet: schade waarvan op grond van de aard van de studie (nagenoeg) zeker was dat deze zich zou voordoen; schade aan de gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan de studie had deelgenomen; schade die het gevolg is van het niet (volledig) nakomen van aanwijzingen of instructies; schade aan nakomelingen, als gevolg van een nadelige inwerking van de studie op u of uw nakomeling; bij studie naar bestaande behandelmethode: schade die het gevolg is van een van deze behandelmethode; bij studie naar de behandeling van specifieke gezondheidsproblemen: schade die het gevolg is van uitblijvende verbetering of verslechtering van deze gezondheidsproblemen.

De naam van de verzekeringsmaatschappij waar het onderzoek is verzekerd luidt: Onderlinge Waarborgmaatschappij Centramed B.A., Prinses Beatrixlaan 35, Postbus 90504, 2509 LM Den Haag

Bijlage 3: Informed consent

Bewustbereidverklaring / toestemmingsverklaring

Versie: augustus 2013

Schriftelijke toestemming voor klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Titel: Studie naar het verminderen van contrastmiddel en röntgenstraling bij CT-angiografie van de longslagader bij verdenking op longembolie.

Ik ben over bovengenoemd wetenschappelijk onderzoek geïnformeerd door de informant die dit formulier hieronder mede ondertekent.

Ik heb de schriftelijke informatie die mij is uitgereikt goed kunnen bestuderen. Ik ben in de gelegenheid gesteld om vragen over de studie te stellen. Ik heb voldoende tijd gehad om goed over deelname aan de studie na te denken. Ik stem toe met deelname aan bovengenoemde studie. Ik geef toestemming tot inzage van mijn medische dossier door bevoegden zoals beschreven in de patiënteninformatie.

Achternaam en voorletters :.....
 Geboortedatum :.....
 Handtekening :.....
 Datum :.....

Ondergetekende verklaart dat de hierboven genoemde persoon over de bovengenoemde studie geïnformeerd is.

Naam :.....
 Functie :.....
 Handtekening :.....
 Datum :.....

Bijlage 4: Goedkeuring METC



MEDISCH-ETHISCHE TOETSING ONDERZOEK PATIËNTEN EN PROEFPERSONEN

Contactgegevens:

Jeroen Bosch Ziekenhuis
dr. M.J.C.M. Rutten en mevr. M.M. Mourits
Afdeling Radiologie
Henri Dunantstraat 1
5223 GZ 's-Hertogenbosch

Verrichter:

Prof. dr. W.J.M. Spaan, voorzitter Raad van Bestuur
Jeroen Bosch Ziekenhuis

BESLUIT d.d. 14-10-2013

Primaire beoordeling

Betreft:

NL nummer:	NL45938.028.13	METC nr.	MJ531
Titel onderzoek:	CTA pulmonary artery "Reducing the radiation dose and the contrast medium volume in CTA of the pulmonary artery", NL45938.028.13 MJ531		

Besluit

De medisch-ethische toetsingscommissie Metopp heeft zich, op grond van artikel 2, tweede lid, sub a van de *Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen* (WMO), beraden over bovenstaand onderzoeksdossier.

De commissie oordeelt positief over de uitvoering van het onderzoek in het volgende centrum:

- Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's- Hertogenbosch, hoofdonderzoeker dr. M.J.C.M. Rutten

Documenten

Het oordeel is gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn vermeld.

Besluit NL45938.028.13 d.d. 14-10-2013
METOPP Medisch-Ethische Toetsing Onderzoek Patiënten en Proefpersonen
Beroepadres: Beethovenlaan 332a, 5011 LN Tilburg. Postadres: Postbus 2070, 5001 CB Tilburg
Telefoon: 013-647 00 13, Fax: 013-647 00 50, E-mail: metc@metopp.nl, Website: www.metopp.nl
Bankrekening: AIBN AMRO Tilburg 50 06 62 824, Postgiro 84 58 746

De METOPP is statutair gevestigd aan de Beethovenlaan 332a, 5011 LN Tilburg en is ingeschreven in het handelsregister van de Kamer van Koophandel en Fabrieken voor Midden-Brabant onder nummer: 18067718.

pagina 1 van 8



MEDISCH-ETHISCHE TOETSING ONDERZOEK PATIËNTEN EN PROEFPERSONEN

Achtergrond

Op 09-09-2013 is het onderzoeksdossier ter beoordeling bij de commissie Metopp ingediend. Het onderzoeksdossier is besproken in de vergaderingen van 18-09-2013 en 07-10-2013; zie bijlage 2 voor de samenstelling van de commissie op deze vergaderingen.

Overwegingen

De commissie Metopp is van oordeel dat aan de voorwaarden in artikel 3 van de WMO is voldaan.

Motivatie:

In het Jeroen Bosch Ziekenhuis zijn meerdere onderzoeken gedaan met als opzet het reduceren van de stralenbelasting in het geval van CT-angiografie. In dit onderzoek betreft het angiografie van de arteria pulmonalis bij verdenking op het bestaan van embolie in deze arterie.

Het gaat om onderzoek van patiënten die in staat zijn kennis te nemen van de aard en de consequenties van het onderzoek met een bedenktijd van 5 tot 72 uur.

In de huidige studie wordt gebruik gemaakt van verlaging van de buisspanning tezamen met vermindering van het contrast. Er worden 40 patiënten geïncludeerd van wie 20 een bolus van 100 ml contrastmiddel krijgen en 20 patiënten een testbolus van 10 ml contrastmiddel gevolgd door een bolus van 40 ml, een reductie dus van 50%. Beide groepen worden gescand met een dual-source CT-scanner. De buisspanningen van deze 2 buizen kunnen afzonderlijk worden ingesteld (80, 100 of 140 kV).

Beelden van 80 kV worden vergeleken met beelden van 120 kV. De scans worden achteraf beoordeeld door 3 radiologen die "blind" zijn voor de verschillende groepen.

Direct na het scannen wordt door een radioloog bekeken of de beelden kwalitatief voldoen. Zo niet dan moet direct opnieuw gescand worden nadat een extra bolus van 50 ml is toegediend. (geldt voor de reductiegroep). Het doel van het onderzoek is de stralenbelasting te reduceren alsmede de kans op nefropathie als gevolg van contrastmiddel te verminderen. De risico's voor patiënten (ook bij een tweede bolus) zijn niet groter dan bij het nu gebruikelijke onderzoek.

De commissie acht de belasting van patiënten aanvaardbaar. Zij besluit tot een positief oordeel.



MEDISCH-ETHISCHE TOETSING ONDERZOEK PATIËNTEN EN PROEFPERSONEN

De commissie heeft de in bijlage 1 vermelde onderzoeksverklaring bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3, onderdeel e en j, van de WMO.

De verboden die genoemd worden in de artikelen 5 en 6, eerste lid, van de WMO zijn niet van toepassing op het onderzoeksdossier.

De commissie is van mening dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 6, vijfde t/m negende lid, van de WMO. De proefpersonen worden op gepaste, volledige en begrijpelijke wijze schriftelijk over het onderzoek geïnformeerd.

Verzekeringen

De commissie Metopp heeft geconstateerd dat is voldaan aan de verzekeringsplicht. Er is een proefpersonenverzekering afgesloten zoals bepaald in artikel 7, eerste lid van de WMO en zoals nader uitgewerkt in het *Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* (Besluit van 23 juni 2003).

Het onderzoek valt onder de proefpersonenverzekering van het Jeroen Bosch Ziekenhuis te 's-Hertogenbosch.

Ten slotte wijst de commissie Metopp u op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 3 zijn vermeld.

Hoogachtend,

Namens de commissie Metopp,

Dr. J.H.M. Lockefeer, secretaris.

Tilburg, 14-10-2013

Beroepsprocedure