

Opsporing van actieve IBD met behulp van een elektronische neus.

Cross-sectionele pilotstudy naar een innovatieve methode voor de opsporing van actieve IBD met behulp van een Aeonose apparaat in het Deventer Ziekenhuis.



Auteur: Hanneke Huiskamp, verpleegkundig specialist i.o.
Studentnummer: 423204
Opleiding: MANP 2015–2017
Opleidingsinstituut: Saxion Hogeschool Enschede
Plaats: Deventer
Datum: 2 juni 2016
1e beoordelaar: Dhr. R.M.H. Evering
2e beoordelaar: Mw. C.M. Groot.
Praktijkopleider: Mw. M.E. Bartelink, MDL-arts, Deventer Ziekenhuis

VERKLARING VAN ORIGINALITEIT

Deze meesterproef is door ondergetekende, H. Huiskamp, verder te noemen als onderzoeker, origineel geschreven en tot stand gebracht.

Daar waar gebruik werd gemaakt van het werk van derden, wordt hier in de referenties naar verwezen.

Het onderzoek is door mijzelf uitgevoerd, met ondersteuning van mevr. M.E. Bartelink, mevr. M. van den Elsen-Hutten, dhr. R.M.H. Evering en mevr. C.M. Groot.

Toestemming voor dit onderzoek is op 17 september 2016 verleend door de Medisch Ethische Toetsing Commissie en op 26 oktober door de Raad van Bestuur van het Deventer Ziekenhuis.

Deventer,

Datum: juni 2017

Ondertekening,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. Huiskamp', with a long horizontal line extending to the right.

H. Huiskamp

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksverslag van de pilotstudie studie “opsporing van actieve IBD met behulp van een elektronische neus”. Deze studie is uitgevoerd tijdens de opleiding Master Advance Nursing Practice voor de module Evidence Based Practice (EBP).

Dit verslag is geschreven in het kader van het onderzoek dat werd verricht door mij voor de opleiding tot verpleegkundig specialist intensieve zorg in samenwerking met het Deventer Ziekenhuis. Vanaf juni 2016 tot en met juni 2017 ben ik bezig geweest met het onderzoek en schrijven van dit meesterproefverslag.

Samen met mijn praktijkopleider, Maartje Bartelink en begeleider van de eNose Company Geeske van Oort, heb ik de onderzoeksvraag voor deze meesterproef opgesteld. Na uitvoerig kwantitatief onderzoek heb ik de onderzoeksvraag en de opgestelde deelvragen kunnen beantwoorden. Tijdens dit onderzoek stonden mijn Saxion begeleider, Richard Evering en wetenschapscoördinator, Marjo van den Elsen, altijd voor mij klaar. Zij hebben steeds mijn vragen willen beantwoorden waardoor het onderzoek geworden is zoals deze nu is.

Bij dezen wil ik hen hartelijk bedanken voor de prettige begeleiding en ondersteuning in dit traject. Ook wil ik alle deelnemers aan het onderzoek bedanken, zonder hen had ik dit onderzoek nooit kunnen voltooien.

Tevens wil ik mijn collega's op de polikliniek MDL bedanken voor de samenwerking en de ondersteuning bij het includeren van patiënten. Ze droegen iedere keer weer nieuwe patiënt aan waardoor we zijn gekomen tot dit resultaat.

Ook van mijn familie en vrienden heb ik veel wijze woorden en tijd ontvangen, zij ondersteunden mij moreel bij het schrijfproces en kwamen vaak lekkere kopjes koffie brengen.

Ten slotte wil ik mijn gezin bedanken, ik heb veel tijd en energie in deze studie gestopt die ik niet aan hen heb kunnen besteden. Daardoor was ik niet altijd de ideale moeder of echtgenote. Hun lieve en wijze woorden hebben mij geholpen om dit verslag tot een goed einde te brengen

Ik wens u veel leesplezier toe.

Hanneke Huiskamp.

Deventer, 2 juni 2017

Samenvatting

Aanleiding: voor patiënten met IBD zou een minder ingrijpende methode prettig zijn om aan te tonen of ze actieve ziekte hebben of niet. Het hoofddoel is te bepalen of in de uitademingslucht m.b.v. de Aeonose onderscheid gemaakt kan worden tussen actieve IBD en gezonde controles. Deze methode is vergeleken met de gouden standaard, een coloscopie. De controlegroep zijn patiënten die komen voor een controle coloscopie na poliepectomie. Uitademingslucht van deelnemers met een actieve IBD wordt geanalyseerd en vergeleken met gezonde controle deelnemers.

Probleemstelling: wat is de meerwaarde van het inzetten van de Aeonose voor het meten van een opvlamming bij een inflammatoire darmontsteking (IBD)?

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden zijn er drie deelvragen opgesteld.

Deelvraag 1: kan de Aeonose door middel van uitademingslucht patiënten met actieve inflammatoire chronische darmontsteking onderscheiden van gezonde controles? Deelvraag 2: hoe wordt het gebruik van het Aeonose apparaat ervaren door patiënten? Deelvraag 3: welk onderzoek wordt door patiënten als minst belastend ervaren; een coloscopie, een ontlastingstest of ademanalyse?

Methode: deze cross-sectionele pilotstudie bevat 2 groepen die met elkaar worden vergeleken; controle deelnemers en patiënten in de IBD bevestigde groep. De uitkomstdata wordt gesplitst in een leergroep en een validatiegroep, waardoor er een crossvalidatie uitgevoerd kan worden. Er wordt gebruik gemaakt van de “leave 10 % out” methode. Hiermee wordt een model gecreëerd met 90 % van de data, de overige 10 % wordt voorspeld door het model. Vervolgens kan met deze data een ROC-curves gepresenteerd worden.

Resultaten: de Aeonose is in staat actieve IBD te onderscheiden van controles met een redelijke sensitiviteit (69%) en specificiteit (74%). ROC analyse geeft een area under curve (AUC) van 0.73, bij analyse voor de groep actieve colitis ulcerosa versus controlegroep werd een AUC gezien van 0.87. Het gebruik van de Aeonose werd met een 7,9 als prettig ervaren en patiënten ervaren in 75.8 % van de gevallen de Aeonose als minst belastend t.o.v. een ontlastingstest of een coloscopie.

Conclusie: de Aeonose kan in 74 % van de gevallen actieve IBD onderscheiden van gezonde controles, waarbij 75.8% van de patiënten het gebruik van de Aeonose als minst belastend scoren en het gemiddelde cijfer wordt gegeven van een 7,9. De bijwerking droge mond (43.9%) en speekselvloed (34,8%) zijn de meest voorkomende. Vervolgonderzoek is nodig om de nauwkeurigheid van de techniek te bevestigen.

Implicaties: deze studie is een belangrijke stap in de richting van de ontwikkeling van een niet invasieve manier voor het opsporen van actieve IBD. Wanneer blijkt dat de Aeonose met meer nauwkeurigheid activiteit van IBD kan opsporen zou het goed zijn om na te denken hoe een thuistest ingezet kan worden.

Abstract

Motivation: for patients with IBD, a less profound method would be nice to show if they have active disease or not. The main objective is to determine whether the Aeonose is capable of distinguishing active IBD from healthy controls. This method is compared to the gold standard, a colonoscopy. The control group are patients scheduled for a control colonoscopy after poliepectomy. Exhalation air of participants with active IBD is analyzed and compared to healthy control participants.

Problem statement: what is the added value of using the Aeonose for measuring inflammation of inflammatory bowel inflammation (IBD)?

In order to answer this researchquestion three questions have been drawn up.

Question 1: can the Aeonose distinguish patients with active IBD disease from healthy controls through respiratory air? Question 2: how is the use of the Aeonose device experienced by patients? 3: which investigation is experienced by patients as least annoying; A coloscopy, feces test, or breath analysis?

Methodology This cross-sectional pilot study contains 2 groups that were compared to each other; Control participants and patients in the IBD confirmed group. The outcome data is divided into a learning group and a validation group, which allows cross-validation. The “leave 10% out” method is used. This creates a model with 90% of the data, the remaining 10% is predicted by the model. Following this data, a ROC curve can be presented.

Results The Aeonose is capable of distinguishing active IBD from controls with a reasonable sensitivity (69%) and specificity (74%). ROC analysis shows an area under curve (AUC) of 0.73, when analyzed for the group of active ulcerative colitis versus control group, an AUC of 0.87 was seen. The use of the Aeonose was given 7.9 points and patients experienced in 75.8% of the cases the Aeonose as least annoying in comparison with a feces test or a colonoscopy.

Conclusion Aeonose can be distinguished in 74% of active IBDs from healthy controls, with 75.8% of patients scoring the Aeonose as least annoying and the average score of 7.9. The side effects dry mouth (43.9%) and salivation (34.8%) are the most common. Further validation studies are required to confirm the accuracy of the technique.

Recommendations Such study is an important step towards developing a non-invasive way of detecting active IBD. When it appears that the Aeonose can detect more accurately active IBD, it would be recommended to develop a home test.

Inhoudsopgave

VERKLARING VAN ORIGINALITEIT.....	2
Voorwoord	3
Samenvatting.....	4
Abstract	5
Inhoudsopgave	6
Hoofdstuk 1: Inleiding	8
1.1 Aanleiding.....	8
1.2 Klinische relevantie.....	9
Hoofdstuk 2: State of the art.....	10
2.1 Theoretisch Kader/ achtergrondliteratuur.....	10
2.2 Vluchtige organische stoffen.....	10
2.3 Elektronische neuzen	10
2.4 Vaststellen van actieve IBD bij coloscopie	12
2.5 Niet invasieve diagnostische biomarkers.....	14
2.6 Poliepectomie bij een coloscopie.....	14
2.7 Het microbioom.....	14
2.8 Probleemomschrijving.....	15
2.9 Onderzoeksvraag.....	16
2.10 Doelstelling.....	16
Hoofdstuk 3. Methode van onderzoek.....	17
3.1 Onderzoekspopulatie	17
3.1.1 In- en exclusiecriteria	17
3.2 Onderzoeksdesign	17
3.2.1 Steekproefgrootte	18
3.3 Dataverzameling.....	18
3.4 Uitkomstmaten.....	19
3.5 Ademhalingstest.....	20
3.6 Procedure	20
3.7 Data analyse	20
3.8 Ethische verantwoording.....	21

Hoofdstuk 4: Resultaten	22
4.1 Primaire uitkomsten	23
4.2 Secundaire uitkomsten.....	25
Hoofdstuk 5: Conclusie en discussie	27
5.1 Conclusie	27
5.2 Discussie	27
Hoofdstuk 6: Implicaties voor de praktijk	29
Literatuurlijst	30
Bijlage 1: Goedkeurig Raad van Bestuur	34
Bijlage 2: Goedkeuring Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) Twente:	35
Bijlage 3: Patiënten informatie Aeonose.....	37
Bijlage 4: Toestemmingsformulier/ informed consent	40
Bijlage 5: Vragenlijst	41
Bijlage 6: Outcome Colonoscopy.....	43
Bijlage 7: Zoekstrategie state of the art.	45
Bijlage 8: Ethische verantwoording.....	47
Bijlage 9: Overzicht voor data analyse	48

Hoofdstuk 1: Inleiding

1.1 Aanleiding

Op de polikliniek Maag,- Darm,- en Leverziekten van het Deventer Ziekenhuis komen dagelijks patiënten met Inflammatory Bowel Disease (IBD). De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa zijn twee ziektebeelden die vallen onder de noemer IBD. De ziekte van Crohn en colitis ulcerosa worden vooral gezien in de Westerse wereld (CCUVN, 2016).

De prevalentie van IBD is geleidelijk toegenomen in de afgelopen jaren en is afhankelijk van de geografische locatie. Molodecky et al. (2011) beschrijven dat in de Verenigde Staten een tot twee miljoen mensen IBD hebben. De prevalentie van colitis ulcerosa varieert van 4,9–505 per 100.000 inwoners in Europa.

Voor de ziekte van Crohn lopen de schattingen uiteen van 0,6–322 per 100.000 in Europa. De prevalentie van colitis ulcerosa lijkt toe te nemen met de leeftijd. IBD ontstaat bij jongeren van beide seksen in de leeftijdsgroep tussen 15 en 35 jaar (Ahmed, Roy, Khan Septer & Umar, 2016).

Karakteriserend voor de ziekte zijn de periodes met opvlammingen, ook wel exacerbaties genoemd, en periodes waarin de ziekte rustig is, in remissie genoemd. Een opvlamming van IBD kenmerkt zich door ontstekingen in het maag-darmkanaal. Bij de ziekte van Crohn kan dit het hele maag-darmkanaal zijn, bij colitis ulcerosa beperkt zich dat tot alleen de dikke darm. De patiënt presenteert zich met klachten als buikpijn, diarree, rectaal bloedverlies of klachten van loze aandrang (Baumgart & Sandborn, 2012). Om de diagnose IBD te stellen zal een coloscopie met afname van bipten worden verricht, dit is de gouden standaard (NVMDL, 2015). Een coloscopie is een invasief en kostbaar onderzoek. Als patiënten een coloscopie ondergaan, beginnen ze met laxeren op de dag voor het onderzoek en worden ze voor een dagopname opgenomen in het ziekenhuis.

Bij een opvlamming wordt als eerste een ontlastingstest (fecaal calprotectine) ingezet. Het fecaal calprotectine (FCP) is een methode om ziekteactiviteit in de ontlasting te detecteren (Van Rheeën, Van de Vijver & Fidler, 2013). Afhankelijk van deze uitslag wordt er verder aanvullend onderzoek ingezet, zoals een coloscopie. Inleveren van ontlasting en coloscopieën worden als belastend ervaren.

Voor de patiënten is een minder ingrijpend onderzoek wenselijk. Het beoordelen van uitademingslucht als nieuwe onderzoeksmethode is minder invasief voor patiënten dan een coloscopie of het inleveren van ontlasting. Het gebruik van de Aeonose kan het aantal coloscopieën verlagen.

‘The eNose Company’ in Zutphen ontwikkelde een ‘draagbare elektronische neus’ (de Aeonose) voor medische diagnostiek. De Aeonose analyseert vluchtige componenten in uitgeademde lucht en creëert hiermee een ademprofiel. De hypothese is dat het metabolisme van het lichaam verandert als iemand aan een bepaalde aandoening lijdt. In de praktijk betekent dit dat de Aeonose moet worden ‘getraind’ op een specifiek ziektebeeld (The eNose company, 2016).

Om binnen het Deventer Ziekenhuis op zoek te gaan naar een minder invasieve methode om actieve IBD op te sporen wordt er een cross sectionele pilotstudie opgezet om de diagnostische prestatie van de Aeonose te onderzoeken. Hiervoor is de volgende onderzoeksvraag opgesteld: *Wat is de meerwaarde van het inzetten van de Aeonose voor het meten van een opvlamming bij een inflammatoire darmontsteking (IBD)?*

1.2 Klinische relevantie

De populatie van IBD patiënten binnen het Deventer ziekenhuis bedraagt ongeveer 500 patiënten. Een groot deel van de patiënten die op het spreekuur van de verpleegkundig specialist i.o.(VIO) komen zijn IBD-patiënten. Gezien het chronische karakter van de ziekte is de VIO bij uitstek geschikt om deze patiëntengroep te begeleiden, omdat de zorg zich bevindt op het snijvlak tussen cure en care. Cure omdat een opvlamming van de IBD te allen tijde kan optreden en het belangrijk is om dit snel te behandelen. Care omdat het hebben van een opvlamming vaak veel klachten veroorzaakt op werk, sociaal en emotioneel gebied. Daarnaast komen patiënten die klachten hebben meestal als eerste op het spreekuur van de VIO.

Het is van belang om de klachten waarmee de patiënt zich meldt te onderzoeken en onderscheid te maken tussen een opvlamming van de IBD en andere klachten zoals een prikkelbare darm of een infectie. Om dit onderscheid te maken wordt een anamnese en lichamelijk onderzoek verricht waarbij daarna vervolg onderzoek als bloed prikken en een ontlastingtest (FCP) wordt ingezet. Patiënten vinden het inleveren van ontlasting gênant. De bepaling van een FCP duurt gemiddeld 3 dagen wat betekent dat de patiënten een aantal dagen moet wachten voordat duidelijk is wat er aan de hand is. Al die tijd zal de patiënt doorlopen met klachten van buikpijn, diarree en rectaal bloedverlies. Een ademtest zou hierin een mooie oplossing zijn, minder invasief en sneller een uitslag.

Hoofdstuk 2: State of the art

Voor het opstellen van het theoretisch kader is er literatuur gezocht in verschillende databanken. Relevante artikelen zijn gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in Pubmed, Cochrane en Google scholar. Er is gebruik gemaakt van MeSH-termen en Boleaanse operatoren. Voor de zoekstrategie wordt verwezen naar bijlage 7.

2.1 Theoretisch Kader/ achtergrondliteratuur

De begrippen vluchtige organische stoffen, elektronische neus, vaststelling van actieve IBD, niet invasieve diagnostische biomarkers, poliepectomie en het microbioom zijn kernbegrippen in dit onderzoek. Deze begrippen worden in dit theoretisch kader afgebakend en met onderzoeken ondersteund.

2.2 Vluchtige organische stoffen

Vluchtige organische stoffen zijn een verzamelnaam voor een groep koolwaterstofverbindingen die gemakkelijk verdampen. Zij kunnen worden ingedeeld in verschillende families gedefinieerd door hun chemische formules (Cicoella, 2008).

Lucht die wordt uitgeademd bevat duizenden vluchtige organische stoffen. Zodra bloed de longen passeert worden deze vluchtige organische stoffen uitgeademd. Ademanalyse is een methode om de diagnose van een ziekte te meten door van de klinische toestand een ademprint van te maken. Het apparaat wat deze ademprint opbouwt kan dit door gebruik te maken van multivariate statische methodes die met behulp van ingebouwde algoritmes hiervan een 3 dimensionale ademprint maakt.

De verschillende uitgeademde stoffen worden gemeten met behulp van een sensor. De verandering van temperatuur maakt dat deze verschillende stoffen reageren. Het aan en afstoten van ionen kan worden gemeten en hier kan een patroon van worden gemaakt (Laurenço & Turner, 2014). De bruikbaarheid van deze patronen als ziekte specifieke biomarker is een snel groeiende techniek om in een vroeg stadium ziekte op te sporen binnen verschillende medische domeinen (Arasaradnam et al., 2016).

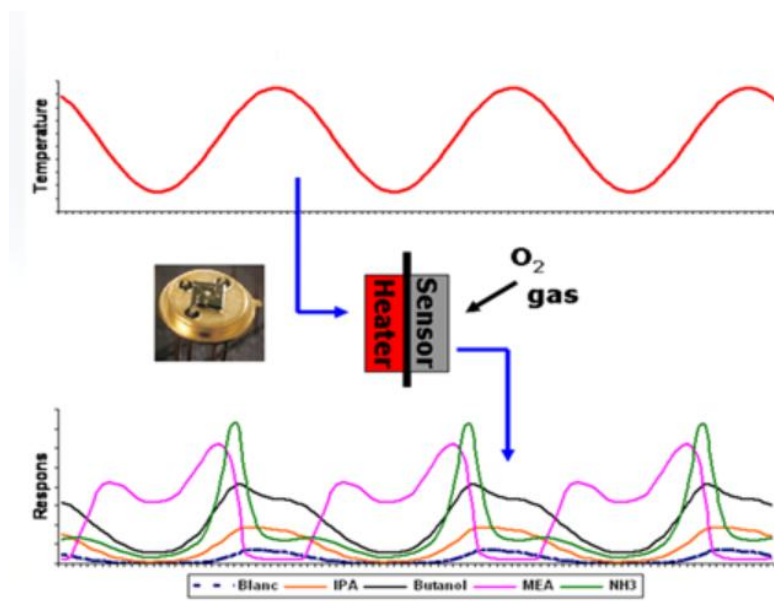
2.3 Elektronische neuzen

Er bestaan verschillende apparaten en technieken die vluchtige organische stoffen kunnen meten (Wilson & Baietto, 2011). Bikov, Lazar en Horvath (2015) laten in een review zien dat verschillende technologische principes worden gebruikt bij het opsporen van stoffen in de uitademingslucht. Het verschil in deze methodes is dat stoffen in de uitademingslucht soms worden gemeten in aantallen, soms wordt er een patroon van gemaakt en bij de speurhond methode wordt gekeken bij welke specifieke lucht de hond aanslaat of stil houdt. Doordat al deze verschillende

methodes op hun eigen wijze meten is het niet mogelijk de verschillende methodes met elkaar te vergelijken.

Voor dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van de Aeonose. De Aeonose analyseert vluchtige componenten in uitgeademde lucht en creëert hiermee een ademprofiel ofwel een ademprint. De hypothese is dat het metabolisme van het lichaam verandert als iemand aan een bepaalde aandoening lijdt. In de praktijk betekent dit dat de Aeonose moet worden 'getraind' op een specifiek ziektebeeld (The eNose Company, 2016).

Om met het apparaat ziekte en geen ziekte te definiëren moeten patiënten gedurende vijf minuten in- en uitademen in de Aeonose. Het inademen gaat via een koolstof filter, de klep naar de Aeonose is dan gesloten, het uitademen gaat via het bacteriefilter waarbij de klep naar de buitenlucht is gesloten. In de Aeonose zitten metaaloxide sensoren, waarlangs adem wordt geleid. Hier vindt een redox reactie plaats. Een redox reactie is een afkorting voor een reductie/ oxidatie reactie. Een reductor is een deeltje dat elektronen wil afstaan; het is een elektronendonor. Een oxidator is een deeltje dat elektronen wil opnemen; het is een elektronenacceptor. De redox reactie leidt tot een verandering van geleidbaarheid van de sensor (Snapput, 2016). Dit is een grootte, die kan worden gemeten.



Figuur 1. Schematische weergave van de werking van de Aeonose (retrieved from the eNose Company, 2016).

De "respons" zal bij ieder adempatroon anders zijn, en kan gezien worden als een "ademprint". Grote hoeveelheden data worden opgehaald uit de Aeonose om te analyseren en te combineren met de gegevens van de coloscopie van patiënten uit de onderzoekspopulatie (The eNose Company, 2016). Belangrijk is om een zo duidelijk mogelijke print te genereren. Om deze reden worden tijdens het

onderzoek co-morbiditeiten meegenomen in de meetgegevens en worden patiënten met bewezen maligniteiten uitgesloten van onderzoek.

Bij het onderzoek van Thaler en Hanson (2006) werd gezien dat het mogelijk is om patiënten met een verdenking op een sinusitis op te sporen met behulp van een enose. De enose wist in 72% van de gevallen de juiste diagnose te voorspellen. Shafiek et al. (2015) laten zien dat het mogelijk is om verergering van COPD vast te stellen met behulp van een enose.

Er is met het Aeonose apparaat nog geen studie gedaan met IBD patiënten. Er is wel door Hicks et al., (2015) met een massaspectrometrie onderzoek gedaan naar uitademingslucht bij IBD patiënten. Daarin blijkt het mogelijk om met behulp van ademanalyse onderscheid te maken tussen zowel de ziekte van Crohn als colitis ulcerosa. Ze onderscheidden IBD van gezonde controles. Bij de ROC analyse werd gebruik gemaakt van combinaties van statistisch significante vluchtige organische stoffen: dimethylsulfide, waterstofsulfide, waterstofcyanide, ammoniak, butanal en nonanal. Deze ionen gaven de volgende uitkomstmaten: AUC 0,86 [ziekte van Crohn versus gezonde controles], 0,74 [colitis ulcerosa versus gezonde controles] en 0,83 [ziekte van Crohn vs colitis ulcerosa].

Uit de studie van Bodelier et al. (2015) komt naar voren dat het mogelijk is actieve en inactieve Crohn te onderscheiden met behulp van een gas chromatografie. Uit het onderzoek kwam een set van tien discriminerende vluchtige organische stoffen die een correcte voorspelling gaven voor actieve ziekte van Crohn in 81.5% van de gevallen.

2.4 Vaststellen van actieve IBD bij coloscopie

Om de diagnose of een opvlamming van IBD vast te stellen wordt aangegeven dat een coloscopie met afname van bipten voor histologie het meest betrouwbare onderzoek is (NVMDL, 2008). Om de ziekteactiviteit tijdens de scopie te meten en de interobserver validiteit te garanderen wordt bij deze studie voor de meting van ziekteactiviteit gevalideerde meetinstrumenten gebruikt.

Voor de ziekte van Crohn wordt gebruik gemaakt van de Simple Endoscopic Score – Crohn's disease (SES-CD). In figuur 2 worden de verschillende variabelen uit de SES-CD score lijst weergegeven. Daperno et al. (2004) valideerden de SES-CD score lijst. De resultaten voor alle geselecteerde endoscopische variabelen waren uitstekend (kappa coëfficiënt 0,791–1,000). Concluderend is de SES-CD een goed, reproduceerbare en eenvoudig te gebruiken endoscopisch scoresysteem voor de ziekte van Crohn.

Variabelen	0	1	2	3
Grootte van de ulcers (cm)	geen	Afteuze ulcers (0-0,5cm)	Grote ulcers (0.5-2cm)	Hele grote ulcers (>2cm)
Ulcererend oppervlak	niets	<10%	10-30%	>30%
Aangedaan oppervlak	geen enkel segment	<50%	50-75%	>75%
Aanwezigheid van vernauwingen	geen	enkele, kan gepasseerd	verschillende, kan gepasseerd	kan niet gepasseerd worden
Locatie van de ulcera ☐ L1 (Ileum) ☐ L2 (colon) ☐ L3 (Ileum en Colon) ☐ +L4 ☐ +P				

Figuur 2. SES-CD scorelijst voor de beoordeling van ziekteactiviteit bij de ziekte van Crohn

Voor het vaststellen van ziekte activiteit bij colitis ulcerosa patiënten wordt in deze studie gebruik gemaakt van de Partial Mayo Clinic Index (zie figuur 3). Deze index is momenteel de meest gebruikte index in studieverband voor activiteit van colitis ulcerosa (Walsh, Bryant & Travis, 2016). De volledige Mayo Clinic Index is uitgegroeid tot de standaard voor de beoordeling van ziekteactiviteit bij volwassen met IBD. De Food and Drug Administration (FDA) raadt deze score lijst aan bij de beoordeling van endoscopische onderzoeken. Rectaal bloedverlies en de ontlastingsfrequentie zijn de enige twee symptomen die worden geëvalueerd. In een review van Walsh, Bryant & Travis (2016) wordt aangegeven dat deze index een gevalideerde index is, die goed het onderscheid kan maken tussen actieve en inactieve ziekte.

Variabelen	0	1	2	3
Ontlastingsfrequentie	Normaal of geen ziekte activiteit	1-2 maal/ dag meer dan normaal	3-4 maal/ dag meer dan normaal	>4 maal/ dag meer dan normaal
Rectaal bloedverlies	geen	< helft van de keren zichtbaar	helft van de keren zichtbaar	alleen bloed als ontlasting
Indruk van de mucosa bij endoscopie	Normaal of ziekte in remissie	Milde ziekte: (erytheem, afgenomen vaatpatroon, milde broosheid)	Matige ziekte: (duidelijk erytheem, vaatpatroon afwezig, broosheid, erosies)	Ernstige ziekte (spontane bloeding, ulceratie)
Beoordeling onderzoeker van de mate van ontsteking	Normaal	Mild	Matig	Ernstig
Locatie van de ulcera ☐ pancolitis ☐ linkszijdige colitis ☐ procto/sigmoiditis ☐ proctitis				

Figuur 3. Mayo scorelijst voor de beoordeling van ziekteactiviteit bij colitis ulcerosa

2.5 Niet invasieve diagnostische biomarkers

Bij patiënten met de verdenking op IBD wordt getracht gebruik te maken van biomarkers om te differentiëren tussen IBD en infectie. Het is van belang om op een niet-belastende wijze informatie over de diagnose te verkrijgen. Op dit moment is er geen biomarker beschikbaar waarmee de “diagnose” ziekte van Crohn of colitis ulcerosa kan worden gesteld of verworpen (Vermeire, Assche & Rutgeerts, 2006). Een voor de darm specifieke marker voor neutrofiele ontsteking is calprotectine, dat in de ontlasting gemeten kan worden. Calprotectine is afkomstig uit het cytoplasma van neutrofiele granulocyten en daarmee geen IBD specifieke marker. Deze test is een goede maat voor diagnostiek en monitoring van patiënten met IBD (Van den Bergh, Kolkman, Russel, Vlaskamp & Vermes, 2003) (Damms & Bischoff, 2008).

Initiële studies laten een goede correlatie zien tussen de calprotectine spiegels en de mate van ontsteking bij endoscopie. Daarmee kan bepaling van fecaal calprotectine behulpzaam zijn bij het differentiëren tussen functionele buikklachten en IBD. Dit lijkt duidelijker bij colitis ulcerosa dan bij Crohn (NVMDL, 2008).

In een onderzoek van Garcia Sanchez Mdel et al., (2006) werd gezien dat de sensitiviteit van het FCP 85% is en de negatief voorspellende waarde 93%. NSAID gebruik was een klinische variabele die een hogere concentratie van het FCP gaf bij patiënten met een normale coloscopie.

2.6 Poliepectomie bij een coloscopie

Voor de controlegroep wordt gebruik gemaakt van patiënten die een darmonderzoek ondergaan, maar geen actieve IBD hebben. Er is gekozen voor patiënten die een poliepectomie ondergaan.

Poliepen in de dikke darm zijn woekeringen van het slijmvlies van de dikke darm. Ze kunnen een verschillende vorm en diameter hebben. Meestal zijn darmpoliepen goedaardig, maar ze kunnen voorlopers zijn van darmkanker (Bond, 2000).

Een poliepectomie van dikke darm poliepen vermindert het risico op het ontwikkelen van darmkanker (Fyock & Draganov, 2010).

Wanneer tijdens coloscopie er poliepen worden gevonden, worden patiënten aangeraden deze poliepen te vervolgen door middel van een coloscopie naar een aantal jaar. Deze follow-up termijn hangt af van het aantal poliepen, de plaats, grootte etc (NVMDL, 2013).

2.7 Het microbiom

IBD heeft een complexe etiologie, waarbij naast genetica en omgevingsfactoren ook de darmmicrobiota een rol spelen (Baumgarten & Sandborn, 2012). Darmmicrobiota, kunnen worden beschouwd als een extern orgaan dat vele fysiologische functies vervult in het metabolisme, de ontwikkeling van het immuunsysteem en de afweer

tegen pathogenen. Na de geboorte ontwikkelen zich in de darm toenemend complexe en stabiele gemeenschappen van micro-organismen (Lankelma, Nieuwdorp, De Vos & Wiersinga, 2013) (Clemente, Ursell, Parfey & Knight, 2012).

In een review van Clemente, Ursell, Wegener Parfrey & Knight (2012) wordt beschreven uit welke micro-organismen een volwassen darmmicrobiota bestaat. Er zijn 1000 verschillende soorten darmbacteriën, waarvan de *Firmicutes* (grampositief) en *Bacteroides* (gramnegatief) de dominerende stam zijn. In dit review wordt aangegeven dat de darmflora een wisselwerking heeft met het immuunsysteem. Mogelijk spelen deze veranderingen een rol bij de verandering van de ionen in de uitademingslucht van IBD patiënten.

2.8 Probleemomschrijving

Om bij een vermoedelijke opvlamming onderscheid te maken tussen een opvlamming van IBD en andere klachten zoals een prikkelbare darm syndroom wordt er onderzocht of de Aeonose actieve IBD kan opsporen. Hiervoor moet de Aeonose worden getraind.

Patiënten waarbij een vermoeden bestaat op een opvlamming zal worden gevraagd deel te nemen aan dit onderzoek, zodat er naast een darmonderzoek tevens een ademprint gemaakt kan worden.

Als de Aeonose actieve ziekte kan onderscheiden van gezonde controles is het belangrijk te weten hoe patiënten het gebruik van de Aeonose ervaren. Het lijkt een minder belastend onderzoek te zijn dan een coloscopie of een FCP. Om de Aeonose te positioneren binnen het bestaande scala aan onderzoeken is het belangrijk te weten welk onderzoek patiënten het minst belastend vinden.

2.9 Onderzoeksvraag

Wat is de meerwaarde van het inzetten van de Aeonose voor het meten van een opvlamming bij een inflammatoire darmontsteking (IBD)?

Om op deze onderzoeksvraag antwoord te krijgen worden er drie deelvragen opgesteld. Bij de deelvragen worden de verschillende aspecten van de inzet van de Aeonose belicht. Deelvraag 1 is hierin het belangrijkste. Wanneer de Aeonose geen actieve IBD kan opsporen zijn deelvraag 2 en 3 minder relevant om te beantwoorden. Dat is de reden dat er voor deze volgorde is gekozen.

Deelvraag 1: kan de Aeonose door middel van uitademingslucht patiënten met actieve inflammatoire chronische darmontsteking onderscheiden van gezonde controles?

Deelvraag 2: hoe wordt het gebruik van het Aeonose apparaat ervaren door patiënten?

Deelvraag 3: welk onderzoek wordt door patiënten als minst belastend ervaren; een coloscopie, een ontlastingstest of een ademanalyse?

2.10 Doelstelling

Het hoofddoel van dit onderzoek is om te bepalen of de Aeonose in staat is actieve IBD te onderscheiden van gezonde controles. Deze methode wordt vergeleken met de huidige manier van diagnosestelling, een coloscopie. De gezonde controlegroep zal bestaan uit patiënten die komen voor een controle coloscopie na eerdere poliepectomie.

Wanneer het mogelijk blijkt om actieve IBD op te sporen met behulp van een Aeonose zal er tevens gekeken worden hoe sensitief en specifiek deze manier van diagnosestelling is. Het betrouwbaarheidsinterval van deze pilotstudy zal breed zijn, omdat de groep onderzochte patiënten klein is.

Hoofdstuk 3. Methode van onderzoek

Dit onderzoek betreft een cross-sectionele pilotstudy naar een innovatieve methode voor de opsporing van actieve IBD met een Aeonose apparaat in het Deventer Ziekenhuis. Er werd gezocht naar de meerwaarde van het gebruik. Het betreft een kwantitatief onderzoek waarbij de primaire uitkomstmaat de diagnostische relevantie is. Met behulp van 3 verschillende deelvragen wordt een eerste indruk verkregen welke meerwaarde de Aeonose heeft bij de opsporing van actieve IBD.

3.1 Onderzoekspopulatie

Een deelnemer die binnen de inclusiecriteria van dit onderzoek valt, wordt op de polikliniek MDL van het Deventer Ziekenhuis gevraagd. Een deelnemer heeft IBD gerelateerde klachten of komt voor een controle colonoscopie na eerdere poliepectomie.

3.1.1 In- en exclusiecriteria

Om voor deze pilotstudy een zo duidelijk mogelijke ademprint te verkrijgen van actieve IBD worden er 2 patiëntengroepen met elkaar vergeleken: patiënten met en zonder ziekte (zie tabel 3). Hiervoor zijn een aantal in- en exclusie criteria opgesteld. Patiënten met bewezen maligniteiten worden uitgesloten van deelname.

Tabel 1

In- en exclusiecriteria

	Groep patiënten met ziekte	Groep patiënten zonder ziekte
Inclusie criteria	Patiënten met een vermoedelijk actieve IBD bepaald tijdens anamnese en/ of na afname van fecaal calprotectine. Patiënten zijn in de leeftijd van 18 jaar of ouder.	Patiënten die een surveillance coloscopie ondergaan na een poliepectomie . Patiënten zijn in de leeftijd van 18 jaar of ouder.
Exclusie criteria	Deelnemers met in het verleden gediagnosticeerde maligniteiten.	Deelnemers met in het verleden gediagnosticeerde maligniteiten

3.2 Onderzoeksdesign

Deelnemers met een vermoedelijke actieve IBD en deelnemers gepland voor een controle coloscopie na eerdere poliepectomie worden geworven. Resultaat van het reguliere diagnostisch onderzoek, de coloscopie wordt gebruikt als de gouden standaard en wordt vergeleken met de diagnose gesteld door de Aeonose in de twee groepen. Dit onderzoek is een vergelijkende cross-sectionele pilotstudy.

3.2.1 Steekproefgrootte

Er worden drie groepen met elkaar vergeleken; 25 controle patiënten worden vergeleken met 25 actieve Crohn en 25 actieve colitis ulcerosa patiënten. De belangrijkste reden om een pilotonderzoek te houden is het testen van een nieuw instrument. Factoren als tijd en beschikbaarheid van personen zijn bepalend voor de precieze omvang van de groep.

3.3 Dataverzameling

Patiënten krijgen na het polibeziek de informatie brief (zie bijlage 3) en het informed consent formulier (zie bijlage 4) mee naar huis. Dit geeft hen tijd om na te denken of zij willen deelnemen. Voorafgaand aan de coloscopie worden patiënten gepland voor de ademanalyse nadat ze het informed consent formulier hebben ondertekend. Na de ademanalyse worden anamnestiche vragen over de algemene gezondheid verzameld (zie bijlage 5). Deze vragen over de algemene gezondheid bevatten vragen over roken en alcohol gebruik, co-morbiditeiten en medicatie gebruik.

De vragen worden verzameld om te kijken of deze variabelen een correlatie vertonen met de uitkomst van de ademtest. Patiënten gaan na de ademanalyse door voor een coloscopie (zie tabel 2).

Na elke ademtest werden de meetgegevens gedownload vanaf het Aeonose apparaat met behulp van een iOS-apparaat. Dit is een ipad met een beveiligde applicatie die de gegevens van de deelnemer versleutelt verstuurt via een beveiligd netwerk naar de server van de eNose Company. Er werd rekening gehouden met de wet data lekken.

Om een zo duidelijk mogelijke ademprint te verkrijgen van actieve IBD zullen er verschillende gegevens worden verzameld. Een coloscopie wordt beschouwd als de gouden standaard om actieve IBD vast te stellen. Tijdens een endoscopie onderzoek wordt de ziektelocatie, ernst, ziektegeassocieerde complicaties en uitgebreidheid van de ontsteking beoordeeld met behulp van een gevalideerde scoringslijst. De SES-CD score lijst voor de ziekte van Crohn en de Mayo score lijst voor colitis ulcerosa. Fecaal calprotectine wordt gemeten als een niet invasieve marker om activiteit van IBD vast te stellen. De VIOS draagt zorg voor het verzamelen van alle gegevens.

Tabel 2*Stroomschema met de vier W's en één H*

Wat	Wanneer	Waar	Wie	Hoe
Informatie verstrekken over het onderzoek en over het Informed consent	Polikliniek bezoek vanwege klachten IBD Of Polikliniek bezoek vanwege uitleg controle poliepectomie.	Op de polikliniek	Behandelaar /VIOS	Mondeling en schriftelijk door de patiënten informatiebrief (bijlage 3) mee te geven
Tekenen van het informed consent daarna afname ademhalingstest en de vragenlijst (bijlage 5)	Voorafgaand aan de endoscopische behandeling	Polikliniek of endoscopie afdeling.	Polikliniek medewerker	Volgens de Aeonose gebruikers instructie
Data downloaden Aeonose apparaat	Na elke ademhalingstest	Polikliniek	Polikliniek medewerker	Versturen via het ios device
Vul de uitkomsten van de coloscopie in.	Na coloscopie	Polikliniek	VIOS	Volgens de gevalideerde score.

Het gebruik van de Aeonose wordt gemeten volgens de visueel-analoge schaal (Nieswiadomy, Maten-Speksnijder, Hoogerduijn, & Smeets, 2013). Er wordt aan patiënten gevraagd wat hun ervaring is? Tevens wordt gevraagd welk onderzoek door patiënten als het minst belastend ervaren wordt door een cijfer aan de afgenomen onderzoeken toe te kennen (zie bijlage 5: vragenlijst).

Omdat het niet duidelijk is of er andere variabelen zijn die mogelijk van invloed zijn op de ademprint wordt de patiënt gevraagd naar roken, alcohol gebruik, co-morbiditeiten en medicatiegebruik. Op deze manier wordt getracht het onderzoek zo betrouwbaar mogelijk te laten verlopen. Met de opgestelde deelvragen wordt er gekeken hoe patiënten het gebruik van de Aeonose ervaren.

Patiënten met bewezen maligniteiten worden uitgesloten bij dit onderzoek, omdat hierbij gezocht wordt naar een ademprint die specifiek is voor actieve IBD.

3.4 Uitkomstmaten

Primaire parameters van diagnostische relevantie zijn sensitiviteit, specificiteit en positieve en negatieve voorspellende waarde van de Aeonose.

Secundair wordt er gekeken hoe het gebruik van de Aeonose wordt ervaren ten opzichte van een darmonderzoek en een ontlastingstest.

3.5 Ademhalingstest

De Aeonose ademhalingstest wordt voorafgaand aan de coloscopie uitgevoerd. De deelnemers ademen gedurende 5 minuten door een (wegwerp) mondstuk in het apparaat. De circulatie van de lucht mag alleen het apparaat in gaan, daarom wordt gebruik gemaakt van een neusklem en wordt patiënten verzocht de lippen te sluiten om het mondstuk. Mogelijke bijwerkingen tijdens de metingen worden uitgelegd en kunnen zijn:

- duizeligheid en misselijkheid, waarschijnlijk als gevolg van hyperventilatie
- hypo-en/ of hyper speekselvloed

De ervaring van het gebruik van de Aeonose wordt geregistreerd. Om die reden is er geen specifieke veiligheidsrapportage procedure opgezet. Bijwerkingen zullen worden gerapporteerd.

3.6 Procedure

Patiënten met klachten die een coloscopie ondergaan worden op deze volgorde geïnccludeerd in het onderzoek. Zo wordt selectiebias voorkomen.

Bij de controlegroep worden patiënten geïnccludeerd op volgorde van aandiening. Voor de betrouwbaarheid van het proces en de uitkomst, wordt er een kleine groep (4 personen) onderzoekers gedefinieerd die de vragen en de ademanalyse zullen afnemen. Er wordt gekozen voor 4 personen om het aantal te includeren deelnemers zo hoog mogelijk te hebben in korte tijd. Hiermee probeert de onderzoeker zo min mogelijk fouten te generen die tijdens het verzamelen van de gegevens kunnen optreden.

3.7 Data analyse

De verkregen data zullen voor iedere patiënt worden vastgelegd op een vragenlijst (zie bijlage 5). Deze data zullen geanalyseerd worden met behulp van SPSS, een statistisch software programma. De demografische gegevens zullen beschreven worden met behulp van beschrijvende statistiek. Inductieve analyses zullen worden gebruikt bij de vergelijking van de twee groepen. Afhankelijk van de verdeling binnen de groepen zal er gekeken worden welke analyse methode hiervoor het meest passend is (Polit & Beck, 2014)). Een overzicht van de data analyse is te vinden in bijlage 9.

Uit de Aeonose wordt een grote hoeveelheid data opgehaald om te analyseren en te combineren met de uitkomst van de coloscopie. De “multiway data set” 32x32x3 (32 temperatuurstappen, 32 responsstappen, 3 sensoren) wordt teruggebracht naar een goed te hanteren data set zonder informatieverlies (alleen significante data blijven over).

Geavanceerde software in de Aeonose bevat standaard statistische modules om de aangeboden data set te analyseren. Deze geavanceerde software bevat een neuraal

netwerk. Een aspect van neurale netwerken is dat ze kunnen leren. Het leert wat ziek en wat gezond is doordat het diverse voorbeelden krijgt aangeboden.

Door de data te splitsen in een leer groep en een validatie groep kan er een crossvalidatie uitgevoerd worden met de verzamelde data. Er wordt gebruik gemaakt van de “leave 10 % out” methode waarbij de data opgeknipt wordt in 10 gelijke groepen. Er wordt een model gecreëerd met 90 % van de data, de overige 10 % wordt voorspeld door het model en dat tien keer achtereen (Artificial neural networks in medical diagnosis, 2013).

Vervolgens kunnen met deze data ROC-curves gepresenteerd worden. De ROC-curve is een grafiek waarmee het vermogen van een test om een onderscheid te maken tussen gezonde en zieke personen wordt weergegeven. In een ROC-curve wordt bij verschillende afkapwaarden de sensitiviteit van de test op de y-as uitgezet tegen de specificiteit op de x-as. De ‘area under the curve’ of AUC geeft aan hoe accuraat een test is: 1 is een perfecte test, die alle zieken kan identificeren zonder foutpositieven, 0,5 (= de diagonaal) is een waardeloze test, die evenveel terecht positieven als foutpositieven detecteert. De meest optimale afkapwaarde ligt in de linker bovenhoek van de curve (Hajian-Tilaki, 2013).

3.8 Ethische verantwoording

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de meest recente versies van de World Medical Association (WMA), de Verklaring van Helsinki en de eventuele regionale en / of nationale voorschriften voor zover van toepassing. In de verklaring van Helsinki worden richtlijnen en basisprincipes voor wetenschappelijk medisch onderzoek gegeven. Belangrijk aspect hierin is dat het belang van de patiënt zwaarder weegt dan het belang van het onderzoek, deelname moet strikt vrijwillig zijn en het belang van de patiënt staat voorop. De onderzoeker zal niet starten voordat er goedkeuring is verkregen van de medisch-ethische toetsingscommissie (Centrale commissie mensgebonden onderzoek, 2017).

Voorafgaand aan deelname dient er schriftelijk toestemming te worden verkregen van elke patiënt. De ondertekende toestemming moet worden bewaard in het dossier van de onderzoeker. Deze studie heeft geen specifieke voordelen voor de deelnemende patiënten. Het risico op (serious) adverse events (sae's en ae's) is bij de Aeonose verwaarloosbaar. De uitgebreide ethische verantwoording is te lezen in bijlage 8.

Hoofdstuk 4: Resultaten

Er werden 66 patiënten geworven voor deze studie. Na toepassing van de in-, –en exclusiecriteria vielen er 10 patiënten af. 7 patiënten hadden geen actieve colitis ulcerosa (CU) en 3 patiënten hadden geen actieve ziekte van Crohn. Daarmee bleven er 56 patiënten over. Conform het onderzoeksprotocol wilden we 3 groepen creëren met een minimale grootte van 25 patiënten per groep. Dit is niet gelukt omdat er 19 actieve colitis patiënten zijn en 10 actieve Crohn patiënten. Deze groepen hebben we vervolgens samengevoegd, verder te noemen als actieve IBD groep.

Kenmerken van de patiënten worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3

Demografische gegevens en patiënten karakteristieken

	Aantal in de hele groep (n=66)	Aantal in de controle groep (n= 27)	Aantal in de actieve IBD groep (n=29)	Aantal in de niet actieve IBD groep (n= 10)
Geslacht				
man	34 (51.5 %)	16 (59,2%)	14 (48.3%)	4 (40%)
vrouw	32 (48.5%)	11 (40.8%)	15 (51.7%)	6 (60%)
Leeftijd				
Gemiddelde	55.6	66.7	44.4	55
Range []	[22–84]	[46–84]	[22–75]	[25–78]
Roken				
roker	12 (18.2%)	5 (18,5%)	3 (10.3%)	4 (40%)
niet roker	54 (81.8%)	22(81.5%)	26 (89.7%)	6 (60%)
Alcohol (eh/dag)				
0	47 (71.2%)	17 (63%)	24 (82.8%)	6 (60%)
1–2	14 (21.2%)	7 (25.9%)	5 (17.2%)	2 (20%)
>2	5 (7.6%)	3 (11.1%)	0 (0%)	2 (20%)
Comorbiditeiten				
COPD				
Ja	7 (10.6%)	5 (18.5%)	1 (3.4%)	1 (10%)
nee	59 (89.4%)	22 (81.5%)	28 (96.6%)	9 (90%)
Hartklachten				
Ja	2 (3%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)	0 (0%)
nee	64 (97%)	26 (96,3%)	28 (96.6%)	10 (100%)
Diabetes mellitus				
Ja	3 (4.5%)	2 (7,4%)	0 (0%)	1 (10%)
nee	63 (95.5%)	25 (92,6%)	29 (100%)	9 (90%)
Hoge bloeddruk				
Ja	17 (25.8%)	12 (44.4%)	3 (10.3%)	2 (20%)
nee	49 (74.2%)	15 (66.6%)	26 (89.7%)	8 (80%)
Overige comorbiditeiten				
Ja	22 (33.3%)	10 (37%)	8 (27.6%)	4 (40%)
nee	44 (66.6%)	17 (63%)	21 (72.4%)	6 (60%)
totaal	66 (100%)	27 (100%)	29 (100%)	10 (100%)

De groep met colitis ulcerosa patiënten bleek net niet groot genoeg vergelijkend met het doel wat we ons hadden gesteld (n=19). We hebben voor deze groep wel een vergelijking gemaakt met de controle groep.

4.1 Primaire uitkomsten

Primaire parameters voor dit onderzoek waren sensitiviteit, specificiteit en positieve en negatieve voorspellende waarde van de Aeonose. In eerste instantie zijn de patiënten met actieve IBD vergeleken met controlegroep (tabel 4). Daarna zijn de actieve colitis ulcerosa patiënten vergeleken met de controlegroep (tabel 5). Hiervoor zijn voor beide groepen tabellen gemaakt om de primaire parameters weer te geven en wordt een ROC-curve gepresenteerd.

Tabel 4
Voorspellende waarde IBD positieven versus controle groep

	Ziekte aanwezig	Ziekte niet aanwezig
Aeonose positief	20 (TP)	7 (FP)
Aeonose negatief	9 (FN)	20 (TN)
totaal	TP+FN= 29	FP + TN= 27
formule	Sensitiviteit = TP / (TP+FN)	Specificiteit = TN / (FP+TN)

De positief voorspellende waarde is $20 / (20+7) = 0.74$.

De negatief voorspellende waarde is dan $20 / (9+20) = 0.69$.

Sensitiviteit $20 / (20+9) = 69\%$

Specificiteit $20 / (7+20) = 74\%$

Tabel 5
Voorspellende waarde colitis ulcerosa versus controle groep

	Ziekte aanwezig	Ziekte niet aanwezig
Aeonose positief	16 (TP)	6 (FP)
Aeonose negatief	3 (FN)	21 (TN)
totaal	TP+FN= 19	FP + TN= 27
formule	Sensitiviteit = TP / (TP+FN)	Specificiteit = TN / (FP+TN)

De positief voorspellende waarde is $16 / (16+6) = 73\%$.

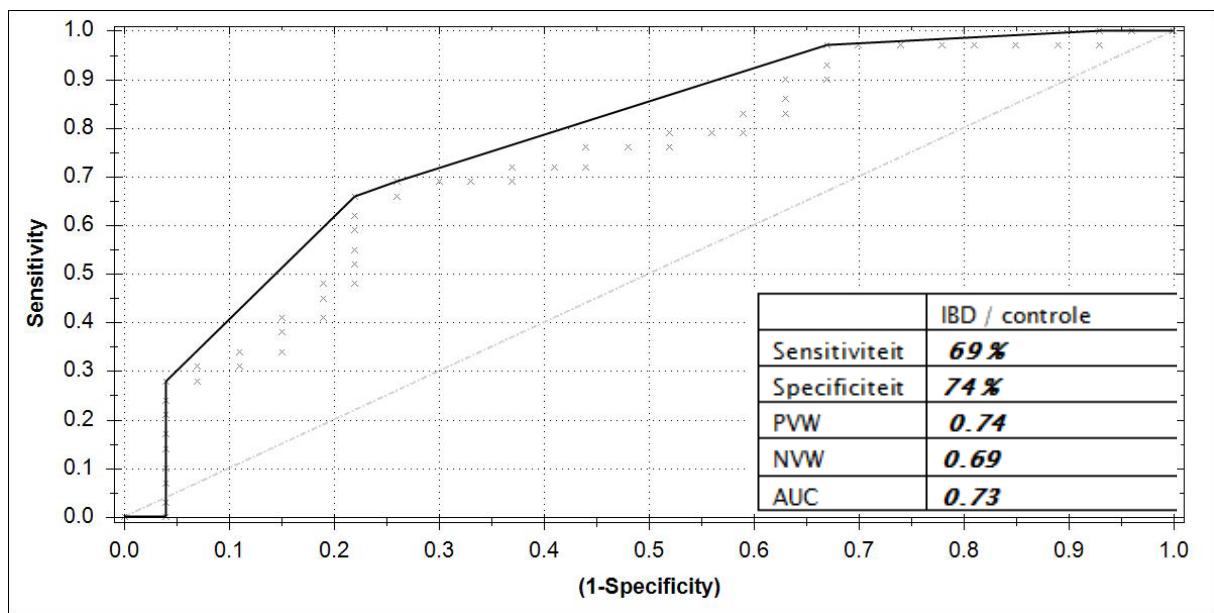
De negatief voorspellende waarde is $21 / (6+21) = 78\%$.

Sensitiviteit $16 / (16+3) = 84\%$

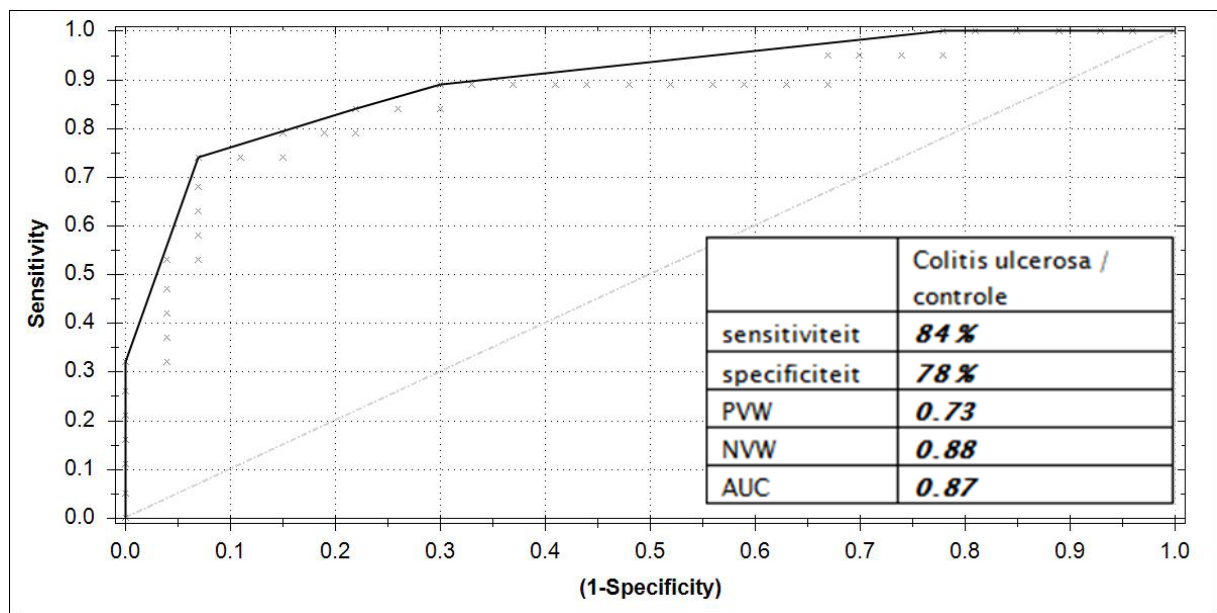
Specificiteit $21 / (6+21) = 78\%$

In figuur 4 wordt een ROC curve weergegeven voor de actieve IBD groep versus controlegroep. Figuur 5 is een weergave van de ROC-curve van actieve colitis ulcerosa versus controlegroep. Wanneer de actieve IBD patiënten ($n=29$) worden vergeleken met de controlegroep ($n=27$) is de AUC 0.73.

Wanneer de actieve colitis ulcerosa patiënten ($n= 19$) worden vergeleken met de controlegroep ($n=27$) is de AUC: 0.87. Dit is hoger dan wanneer je de groep samenvoegt. Dit impliceert dat er voor de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa twee verschillende ademprints kunnen zijn. Wat betekent dat de sensitiviteit en de specificiteit zouden kunnen verbeteren wanneer je een onderscheid maakt tussen colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn.



Figuur 4. ROC curve van actieve IBD groep versus controlegroep



Figuur 5. ROC curve van actieve colitis ulcerosa patienten versus controlegroep

Deelvraag 1: *Kan de Aeonose door middel van uitademingslucht patiënten met actieve inflammatoire chronische darmontsteking onderscheiden van gezonde controles?*

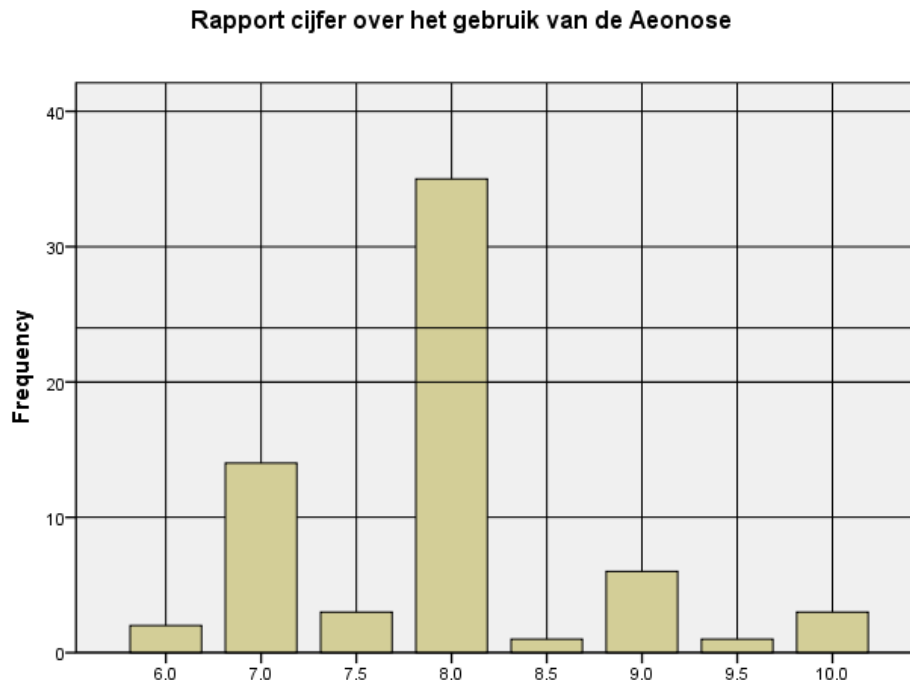
De Aeonose kan in 74 % van de gevallen een chronische darmontsteking onderscheiden van gezonde controles. Dit is zichtbaar geworden in de ROC-curves van figuur 4 en 5.

4.2 Secundaire uitkomsten

Secundair is er gekeken hoe het gebruik van de Aeonose wordt ervaren ten opzichte van een darmonderzoek en een ontlastingstest. Hiervoor zijn 2 deelvragen opgesteld, enerzijds werd het gebruik van de Aeonose gescoord met behulp van een rapport cijfer en werden de bijwerkingen die ontstonden in kaart gebracht. Anderzijds werd gevraagd in deelvraag 3 welk onderzoek door patiënten als het minst belastend werd ervaren; een coloscopie, het inleveren van ontlasting, of een ademanalyse.

Deelvraag (2): Hoe wordt het gebruik van het Aeonose apparaat ervaren door patiënten?

De cijfers voor het gebruik van de Aeonose variëren tussen een 6 en 10. Het gemiddelde cijfer voor het gebruik is een 7.9 (standaard deviatie: 0.8176).



Figuur 6. Rapport cijfer Aeonose

Patiënten werden gevraagd naar bijwerkingen. Droge mond (43.9%) en speekselvloed (34.8%) zijn de meest voorkomende bijwerkingen. Er was 1 deelnemer met misselijkheidklachten, niemand had last van hyperventilatie.

Deelvraag 3: Welk onderzoek wordt door patiënten als minst belastend ervaren; een coloscopie, een ontlastingstest of een ademanalyse?

Patiënten werd gevraagd nadat zij geblazen hadden welk onderzoek zij het minst belastend vinden. Daaruit kwam naar voren dat 75,8 % (n=50) de Aeonose het minst belastend vond, 22,7% (n=15) vond het inleveren van ontlasting het minst belastend en 1.5% (n=1) vond de coloscopie het minst belastend. Daarmee geeft de grootste groep de voorkeur aan de ademanalyse.

Hoofdstuk 5: Conclusie en discussie

5.1 Conclusie

Uit deze studie blijkt dat patiënten met IBD een ademprofiel hebben dat verschilt van controles, wat werd vastgesteld door de Aeonose. De sensitiviteit (69%) en specificiteit (74%) is voor de hele groep actieve IBD versus controlegroep nog niet heel hoog. Wanneer dit wordt uitsplitst in colitis ulcerosa versus controlegroep wordt dit beter: sensitiviteit 84% en specificiteit 78%. Dit impliceert een ander ademprofiel voor beide groepen.

Patiënten vinden het gebruik van de Aeonose prettig en score dit met een gemiddeld cijfer van 7.9 (standaard deviatie 0.8176). De bijwerking droge mond (43.9%) en speekselvloed (34,8%) zijn de meest voorkomende. De voorkeur van patiënten gaat uit naar het gebruik van de Aeonose ten opzichte van het inleveren van ontlasting of het ondergaan van een darmonderzoek. 75,8% van de patiënten geven aan deze manier van onderzoek als minst belastend te ervaren.

5.2 Discussie

Overeenkomsten met de studie van Thalor en Hanson (2006) is dat in 72% van de gevallen de juiste diagnose (sinusitis) werd voorspeld. De Aeonose laat daarmee een bijna gelijke positief voorspellende waarde zien bij een eerste pilot studie. In de studie van Hicks et al., (2015) is aangetoond dat het mogelijk is om IBD op de sporen in de uitademingslucht. Verschil is echter dat Hicks gebruik gemaakt heeft van een massaspectrometer. De verschillen in uitkomsten voor de AUC met de studie van Hicks zijn een AUC van 0.74 zien voor colitis versus controle groep 0,74. In dit onderzoek is de AUC 0.87 wanneer colitis wordt vergeleken met de controlegroep.

Een niet invasieve biomarker is het FCP. Het onderzoek van Garcia Sanchez Mdel et al., (2006) laat een sensitiviteit van 85 % zien en een negatief voorspellende waarde van 93%. Vergeleken met dit onderzoek is de sensitiviteit van het FCP min of meer gelijk, alleen is de negatief voorspellende waarde in dit onderzoek lager.

Een verklaring voor de gevonden verschillen kan zitten in het feit dat in alle studies de groepen zijn opgesplitst in actieve colitis en actieve Crohn. Het is ook mogelijk dat er andere variabelen een rol spelen. De eNose company gebruikt voor de ademanalyse de uitslag van de coloscopie (ziek of gezond) en zoekt hierbij naar het juiste ademprofiel.

Een beperking van dit onderzoek is dat er te kleine aantallen waren voor analyse van subgroepen. Het vermoeden bestaat dat het adempatroon van Crohn patiënten afwijkt van die van colitis ulcerosa (zoals dit in het onderzoeksprotocol werd vermeld). Aangezien er in de groep van actieve Crohn patiënten te weinig patiënten zijn, kan daar nog geen analyse van worden gedaan. Wanneer de actieve colitis

ulcerosa vergeleken wordt met de controlegroep worden de verschillen in uitkomstmaten groter. Het is van belang de mogelijke variabelen en confounders in een vervolg analyse mee te nemen.

Tijdens de analyse is er halverwege het onderzoek overgestapt op een ander laxeermiddel voor de voorbereiding van het darmonderzoek, vanwege patiëntvriendelijkheid en betere coloscopie uitkomsten. Patiënten werden altijd voorbereid met Klean praep en kregen vanaf april 2017 Eziclen als voorbereidingsmiddel. Dit zijn beide middelen die de darmen leeg spoelen, maar de samenstelling van het medicament is anders. Het is niet duidelijk of dit een rol heeft gespeeld. Dit zal in een nadere analyse met grotere aantallen verder moeten worden onderzocht.

Voor dit onderzoek zijn patiënten met verschillende stadia van ziekte geïnccludeerd. Patiënten met diepe ulceraties en een ernstige opvlamming en patiënten die “alleen” een klein deel ontstoken darm hebben. Al deze patiënten zijn als positief afgegeven. Het zou voor de toekomst goed zijn om te analyseren of de mate, ernst of plaats van de ontsteking effect heeft op de uitkomst van de voorspelling. Voor deze subanalyse is de groep nu te klein.

Deze studie laat voorzichtig positieve resultaten zien in een kleine groep patiënten voor de inzetbaarheid van de Aeonose bij IBD patiënten. De 2 subgroepen van IBD zijn nog niet uitgesplitst wat vermoedelijk de huidige sensitiviteit en de specificiteit lager maakt. Er is verder onderzoek nodig om de Aeonose als adequaat diagnostisch middel in te zetten bij het onderscheiden van actieve IBD. Het is aan te bevelen om voor zowel de ziekte van Crohn als voor colitis ulcerosa een eigen ademprofiel te ontdekken, waardoor de sensitiviteit en specificiteit mogelijk verbeteren.

Er is een crossvalidatie uitgevoerd, maar er is geen blinding toegepast in het model. Voor de toekomst zou het wenselijk zijn om een geblindeerde groep te laten voorspellen door de Aeonose.

De generaliseerbaarheid van het onderzoek is beperkt. De populatiegrootte is te klein om een betrouwbare uitspraak te doen over de hele IBD groep. Het huidige onderzoek kan worden beschouwd als een startpunt voor verder onderzoek. Voor vervolgstappen is het van belang om meer actieve IBD patiënten te includeren en te analyseren. Bestaat er een andere ademprint voor de ziekte van Crohn en voor colitis ulcerosa.

Daarnaast zou het interessant zijn te weten waarom de vals positieven vals positief zijn en de vals negatieven vals negatief. Zijn er confounders of variabelen die daar invloed op uit oefenen?

Hoofdstuk 6: Implicaties voor de praktijk

Patiënten met een klinische verdenking op een opvlamming van IBD hebben in vergelijking met het ondergaan van een coloscopie bij de inzet van de Aeonose een snel en pijnloos diagnostisch middel. Patiënten geven aan het prettiger te vinden om een ademanalyse af te nemen dan ontlasting in te leveren. Voor de inzet van de Aeonose moet verder onderzoek worden verricht, maar de resultaten tot nu toe zijn hoopvol als je de analyse van colitis ulcerosa versus controle mee neemt.

Deze studie is een belangrijke stap in de richting van de ontwikkeling van een niet invasieve manier voor het opsporen van actieve IBD. Wanneer blijkt dat de Aeonose met meer nauwkeurigheid activiteit van IBD kan opsporen zou het goed zijn om na te denken hoe deze ademanalyse wellicht via de eerste lijn ingezet kan worden. Of dat er een mogelijkheid wordt ontwikkeld via een thuistest voor patiënten.

Literatuurlijst

- Ahmed, I., Roy, B. C., Khan, S. A., Septer, S., & Umar, S. (2016). Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease *Microorganisms*, 4(2), 10.3390/microorganisms4020020.
- Artificial neural networks in medical diagnosis (2013). Retrieved 6/1/2017, 2017, from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1214021X14600570>
- Arasradnam, R. P., McFarlane, M., Daulton, E., Skinner, J., O'Connell, N., Wurie, S., et al. (2016). Non-invasive exhaled volatile organic biomarker analysis to detect inflammatory bowel disease (IBD) *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 48(2), 148–153.
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease *Lancet (London, England)*, 380(9853), 1590–1605.
- Bikov, A., Lazar, Z., & Horvath, I. (2015). Established methodological issues in electronic nose research: How far are we from using these instruments in clinical settings of breath analysis? *Journal of Breath Research*, 9(3), 034001–7155/9/3/034001.
- Bodelier, A. G., Smolinska, A., Baranska, A., Dallinga, J. W., Mujagic, Z., Vanhees, K., et al. (2015). Volatile organic compounds in exhaled air as novel marker for disease activity in crohn's disease: A metabolomic approach *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(8), 1776–1785.
- Bond, J. H. (2000). Polyp guideline: Diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps *The American Journal of Gastroenterology*, 95(11), 3053 <last_page> 3063.
- Centrale commissie mensgebonden onderzoek (CCMO) Retrieved 6/2/2017, 2017, from <http://www.ccmo.nl/>
- CCUVN –crohn en colitis ulcerosa vereniging nederland– Retrieved 10/23/2016, 2016, from <http://www.crohn-colitis.nl/>
- Cicoella, A. (2008). Volatile organic compounds (VOC): Definition, classification and properties [Les composés organiques volatils (COV): définition, classification et propriétés] *Revue Des Maladies Respiratoires*, 25(2), 155–163.

- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view *Cell*, 148(6), 1258–1270.
- Damms, A., & Bischoff, S. C. (2008). Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases *International Journal of Colorectal Disease*, 23(10), 985–992.
- Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., et al. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for crohn's disease: The SES-CD *Gastrointestinal Endoscopy*, 60(4), 505–512.
- Fyock, C. J., & Draganov, P. V. (2010). Colonoscopic polypectomy and associated techniques *World Journal of Gastroenterology*, 16(29), 3630–3637.
- Garcia Sanchez Mdel, V., Gonzalez, R., Iglesias Flores, E., Gomez Camacho, F., Casais Juanena, L., Cerezo Ruiz, A., et al. (2006). Diagnostic value of fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy [Precision diagnostica de la calprotectina fecal para predecir una colonoscopia patologica] *Medicina Clinica*, 127(2), 41–46.
- Hajian-Tilaki, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation *Caspian Journal of Internal Medicine*, 4(2), 627–635.
- Hicks, L. C., Huang, J., Kumar, S., Powles, S. T., Orchard, T. R., Hanna, G. B., et al. (2015). Analysis of exhaled breath volatile organic compounds in inflammatory bowel disease: A pilot study *Journal of Crohn's & Colitis*, 9(9), 731–737.
- Lankelma, J.M., Nieuwdorp, M., De Vos, W.M. & Wiersinga. W.J. (2013). De darmmicrobiota in gezondheid en ziekte. 09-07-2013, A(5901), 157.
- Lourenço, C., & Turner, C. (2014). Breath analysis in disease diagnosis: Methodological considerations and applications *Metabolites*, 4(2), 465–498.
- Nieswiadomy, R. M., Maten-Speksnijder, A. T., Hoogerduijn, J., & Smeets, I. (2013). *Verpleegkundige onderzoeksmethoden*. Amsterdam: Pearson.
- Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., et al. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review *Gastroenterology*, 142(1), 46–54.e42; quiz e30.

- NVMDL. (2008). *Richtlijn diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen*. Retrieved 09-22, 2016, from http://www.mdl.nl/uploads/240/565/IBD-volwassenen_definitief_juni_2009.pdf
- NVMDL. (2013). *Nederlandse richtlijn coloscopie surveillance*. Retrieved 11/6, 2016, from http://www.mdl.nl/uploads/240/1308/Richtlijn_Coloscopie_Surveillance_definitief_2013.pdf
- NVMDL. (2015). *HANDLEIDING BEHANDELING IBD - 2014-2015 moderniseren van de richtlijn IBD 2009*. Retrieved 09-23, 2016, from http://www.mdl.nl/uploads/240/1774/Document_volledig_Handleiding_met_literatuur_def.pdf
- Polit, D. F., & Beck, C. T. (2014). *Essentials of nursing research: Appraising evidence for nursing practice*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health /Lippincott Williams & Wilkins.
- Shafiek, H., Fiorentino, F., Merino, J. L., Lopez, C., Oliver, A., Segura, J., et al. (2015). Using the electronic nose to identify airway infection during COPD exacerbations *PloS One*, 10(9), e0135199.
- Smith, L. A., & Gaya, D. R. (2012). Utility of faecal calprotectin analysis in adult inflammatory bowel disease *World Journal of Gastroenterology*, 18(46), 6782-6789.
- Snapput / slimmer leren met snapput* Retrieved 10/23/2016, 2016, from <https://www.snapput.nl/zoek/trefwoord/>
- Thaler, E. R., & Hanson, C. W. (2006). Use of an electronic nose to diagnose bacterial sinusitis *American Journal of Rhinology*, 20(2), 170-172.
- The eNose Company, *Specialists in artificial olfaction* Retrieved 10/26/2016, 2016, from <http://www.enose.nl/clinical-results/gastroenterology/>
- Van den Bergh, Kolkman, Russel, Vlaskamp & Vermes. Calprotectine: Een fecale marker voor diagnostiek en follow-up bij patiënten met chronische inflammatoire darmafwijkingen. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2003;147:2360-5,
- Van Rheenen, P. F., Van de Vijver, E., & Fidler, V. (2010). Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: Diagnostic meta-analysis *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 341, c3369.

Verklaring van Helsinki: Herziene versie Retrieved 11/6/2016, 2016,
from <http://www.ccmo.nl/nl/nieuwsarchief/verklaring-van-helsinki-herziene-versie>

Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2006). Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*, 55(3), 426–431.

Walsh, A. J., Bryant, R. V., & Travis, S. P. (2016). Current best practice for disease activity assessment in IBD *Nature Reviews.Gastroenterology & Hepatology*,

Wilson, A. D., & Baietto, M. (2011). Advances in electronic–nose technologies developed for biomedical applications *Sensors (Basel, Switzerland)*, 11(1), 1105–1176.

Bijlage 1: Goedkeuring Raad van Bestuur



aan H. Huiskamp, VS i.o.
afdeling
van G. Gallé, voorzitter Raad van Bestuur
afdeling Raad van Bestuur
kopie H. Salden, voorzitter LTC, M. Bartelink, MDL-arts
datum 3 oktober 2016
referentie ME 16-53

onderwerp Studie ademanalyse m.b.v. de eNose voor diagnosticeren IBD **interne notitie**

Geachte mevrouw Huiskamp,

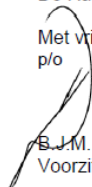
Hierbij deel ik u mee dat de voorzitter en de trial controller van de Lokale ToetsingsCommissie (LTC) de door u ingediende stukken ten behoeve van de bovengenoemde studie, hebben beoordeeld. Het ging hierbij om het aanmeldformulier lokale uitvoerbaarheid STZ ziekenhuizen ongedateerd, het protocol d.d. 29 augustus 2016, de patiënteninformatie incl. toestemmingsverklaring d.d. 29 augustus 2016, de vragenlijst d.d. 29 augustus 2016 en de verklaring van de METC Twente d.d. 13 september 2016.

Dit onderzoek valt niet onder de reikwijdte van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek (WMO) met mensen.

De Raad van Bestuur heeft geen bezwaar tegen de uitvoering van dit onderzoek in het DZ mits de in deze studie gebruikte apparatuur – de Aenose- voor gebruik door de MIT (Medisch Instrumentele Techniek) gekeurd wordt.

De Raad van Bestuur wenst u veel succes met het onderzoek.

Met vriendelijke groet,
p/o



B.J.M. Gallé
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlage 2: Goedkeuring Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) Twente:



MEDISCH ETHISCHE TOETSINGSCOMMISSIE (METC) TWENTE
Secretariaat METC, P.A. Medisch Spectrum Twente, Postbus 50.000, 7500 KA Enschede
Telefoon +31(0)53 487 30 11 Fax +31(0)53 487 20 42 e-mail: metc@msl.nl internet: www.metc-twente.nl
Mw. ir. S.E.A. Satink, ambtelijk secretaris, telefoon +31(0)53 487 20 46

Deventer Ziekenhuis
T.a.v. mevrouw H. Huiskamp
Verpleegkundig specialist i.o.
Maag Darm Lever poli
Postbus 5001
7400 GC DEVENTER

Enschede, 13-09-2016

Briefnummer: METC/16294.hui

Titel: Feasibility of Inflammatory Bowel Disease diagnosis using an electronic nose
Kenmerk METC: K16-73

Geachte mevrouw Huiskamp,

De Medisch Ethische ToetsingsCommissie Twente te Enschede, verklaart dat uw studie getiteld:
<Feasibility of Inflammatory Bowel Disease diagnosis using an electronic nose>, volgens de
Nederlandse wet niet voldoet aan de criteria, die vereisen dat de studie door een Medisch Ethische
ToetsingsCommissie beoordeeld moet worden.

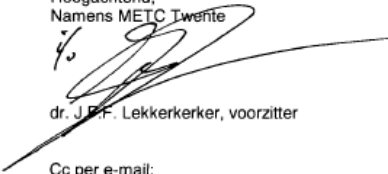
Deze criteria zijn als volgt:

- 1) De studie moet een Medisch Wetenschappelijke doelstelling hebben EN
- 2) Mensen worden handelingen of gedragingen opgelegd.

Het eerste is van toepassing, maar het tweede niet omdat uw studie een studie met minimale
procedurele interventie is. De studie betreft het gebruik van de eNose (Aeonose) bij mensen met een
verdenking op een tweetal darmaandoeningen en een groep controlepersonen. Elke groep bestaat uit
25 deelnemers. Deelnemers ondergaan eenmaal een Aeonosetest. Daarnaast worden enkele
achtergrondgegevens gevraagd aan de deelnemers. Er worden geen handelingen en gedragingen
aan proefpersonen opgelegd.

In strikte zin, volgens de WMO, is het niet nodig dat de METC een oordeel velt over dit studieprotocol.
De proefpersoneninformatie wordt in dit geval alleen marginaal door de METC beoordeeld maar lijkt
adequaat.

Hoogachtend,
Namens METC Twente


dr. J.P.F. Lekkerkerker, voorzitter

Cc per e-mail:

- Mw. drs. M. Huntjens, staffunctionaris

Samenstelling METC Twente

Andriol, dhr. mr. G., jurist-lid
Beishuizen, dhr. dr. A., arts
Berg van den - de Bakker, mw. dr. ir. B.I., overig lid
Boenink, mw. dr. M., ethicus
Bosker, dhr. dr. B.H., arts
Bosschaart, mw. drs. R.M.M., proefpersonenlid
Colen, mw. dr. H.B.B., ziekenhuisapotheker
Dallhuisen, dhr. mr. P., jurist-lid
Derix, mw. dr. M.M.A., overig lid
Doggen, mw. dr. C.J.M., methodoloog
Duyts, MA, mw A.W., overig lid
Grandjean, dhr. prof. dr., J.G., arts
Groothuis-Oudshoorn, mw. dr. C.G.M., methodoloog



wetenschapsbureau, Medisch Spectrum
Twente

- Mw. M. Bartelink, Maag Darm Lever arts,
Deventer Ziekenhuis, Postbus 5001,
7400 GC DEVENTER

Hoogland, dhr. drs. J., ethicus
Huis in 't Veld, mw. dr. M.H.A., overig lid
Hummel, mw. dr. T.Z., arts
Jansen-Kosterink, mw. dr., S, overig lid
Kamphuis, mw. MANP, M., overig lid
Koster, dhr. drs. E, ethicus
Kotink-Hutten, mw. dr. A.I.R., overig lid
Lekkerkerker, dhr. dr. J.F.F., klinisch farmacoloog, voorzitter
Lierop van, dhr. dr. P.P.E., overig lid
Movig, dhr. dr. K.L.L., ziekenhuisapotheker/ methodoloog
Nijhuis, mw. mr. drs. Y.M., jurist-lid
Palen van der, dhr. prof. dr. J.A.M., methodoloog
Schröder-Hoekamp, mw. mr. M.E.F., proefpersonenlid
Smeets-Schouten, mw. dr. J.S., overig lid
Spijker, mw. drs. G.J.H., proefpersonenlid
Troost, mw. MANP, J.E., overig lid
Satink, mw. ir. S.E.A., ambtelijk secretaris

Beroepsprocedure

Tegen dit besluit kan een belanghebbende op grond van artikel 23 van de WMO binnen zes weken na de dag waarop het besluit is bekend gemaakt, administratief beroep instellen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Het beroepschrift dient u te adresseren aan CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

Bijlage 3: Patiënten informatie Aeonose

Patiënten informatiebrief

Informatiebrief over deelname aan het volgende wetenschappelijk onderzoek:

Adem-analyse met behulp van de elektronische neus voor de diagnostisering van actieve chronische darmontsteking (IBD)

ONDERZOEKERS: *M. Bartelink, MDL-arts en H. Huiskamp, verpleegkundig specialist in opleiding.*

CENTRUM: Deventer Ziekenhuis

Inleiding

U komt op de polikliniek Maag Darm en Leverziekten van het Deventer Ziekenhuis omdat er gekozen is om bij u een darmonderzoek te doen. Een darmonderzoek of colonoscopie is voor de meeste mensen een minder prettig en belastend onderzoek. Er is nu een apparaat, de elektronische neus genoemd, die mogelijk een chronische darmontsteking kan opsporen in de uitademingslucht. Daardoor kan het zijn dat in de toekomst er minder vaak een darmonderzoek gedaan hoeft te worden bij mensen met een chronische darmontsteking. We willen weten of dit apparaat, de elektronische neus, ons hierbij kan helpen.

Daarom starten we een medisch- wetenschappelijk onderzoek en u kunt ons daar bij helpen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of de elektronische neus ons kan helpen bij het vaststellen van een opvlamming bij een chronische darmontsteking. Deze methode wordt vergeleken met de huidige manier van diagnosestelling, het darmonderzoek.

Hoe gaat het onderzoek in zijn werk

U krijgt een afspraak mee voor een darmonderzoek. Voorafgaand aan het darmonderzoek zal u gevraagd worden om 5 minuten via de mond in een apparaat te ademen, de elektronische neus (zie bijlage 1 voor een afbeelding). Na de ademanalyse zullen we nog een aantal vragen met u doornemen. De gegevens die we van u verzamelen zijn: uw leeftijd, alcoholgebruik of u rookt of niet, de eventuele aanwezigheid van andere ziekten die relevant zijn, laboratoriumuitslagen, medicijngebruik en de diagnose na het darmonderzoek. Nadat deze gegevens zijn verzameld zal het darmonderzoek plaatsvinden.

Voor- en nadelen van deelname aan dit onderzoek

Zelf heeft u geen voordeel van meedoen aan dit onderzoek. Het onderzoek bestaat uit het opvangen van uitgeademde lucht via een niet belastend apparaat, er worden geen medicijnen toegediend. Er zijn dan ook geen risico's verbonden aan deelname aan dit onderzoek.

We hopen hiermee in de toekomst een niet belastend onderzoek in te kunnen zetten voor het vast stellen van chronische darmontstekingen zoals de ziekte van Crohn en Colitis Ulcerosa.

Vertrouwelijkheid

Uw persoonlijke gegevens worden anoniem (om ervoor te zorgen dat uw identiteit vertrouwelijk blijft) opgeslagen. Volgens wettelijke bepalingen zullen uw gegevens 15 jaar bewaard worden.

Vrijwillige deelname

Uw deelname aan dit onderzoek is geheel vrijwillig. Als u besluit niet mee te doen, hoeft u verder niets te doen. Indien u wel mee wilt doen, kunt u op elk moment stoppen zonder dat dit gevolgen heeft voor uw verdere behandeling. Voordat u een beslissing neemt, is het belangrijk dat u over de benodigde informatie beschikt om te kunnen beslissen of u wilt deelnemen. Een arts of één van de onderzoekers zal het onderzoek met u bespreken en al uw vragen beantwoorden. U mag ook met familie en vrienden over uw beslissing praten. Neem alstublieft voldoende tijd om te beslissen.

Dit onderzoek zal uw aandoening niet verbeteren, maar andere patiënten kunnen mogelijk in de toekomst voordeel halen uit de informatie die in dit onderzoek wordt verzameld.

Hebt u na het lezen van deze informatie nog vragen? Dan kunt u terecht bij de onderzoekers. Hieronder vindt u de gegevens.

Mw. H. Huiskamp, Verpleegkundig Specialist in opleiding.

Mw. M. Bartelink, MDL-arts

Beide te bereiken via poli MDL: 0570-535105

Voorbeeld van de meting met de elektronische neus.



Bijlage 4: Toestemmingsformulier/ informed consent

Ademanalyse met behulp van de elektronische neus voor het stellen van de diagnose van chronische darmontsteking (IBD).

Ik heb de informatiebrief voor de proefpersoon gelezen. Ik kon aanvullende vragen stellen. Mijn vragen zijn genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.

Ik weet dat meedoen helemaal vrijwillig is. Ik weet dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.

Ik weet dat sommige mensen mijn gegevens kunnen zien. Die mensen staan vermeld in de informatiebrief.

Ik geef toestemming om mijn gegevens te gebruiken, voor de doelen die in de informatiebrief staan.

Ik geef toestemming om mijn onderzoeksgegevens 15 jaar na afloop van dit onderzoek te bewaren.

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Naam proefpersoon:

Handtekening:

--

Datum : __ / __ /

Ik verklaar hierbij dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Als er tijdens het onderzoek informatie bekend wordt die de toestemming van de proefpersoon zou kunnen beïnvloeden, dan breng ik hem/haar daarvan tijdig op de hoogte.

Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

Bijlage 5: Vragenlijst

Patiënten karakteristieken

Datum van onderzoek: - - 20.....	Ruimte nummer:
Patient code:	Consult: Nieuwe patient / Controle patient
	Geslacht: Man /Vrouw

ENose karakteristieken

ENose serial number: _____
Tijd van het starten van de meting: _____

Anamnestiche gegevens voorafgaand aan de meting

Rookt u?	Ja/ nee
Gebruikt u alcohol?	Ja/Nee Als ja, hoeveel eenheden per dag _____EH/ dag
Heeft u de afgelopen 6 uur iets gegeten of gedronken?	Ja/ nee

Heeft u last van onderstaande ziektes?

COPD	☐ Ja ☐ Nee
Hartklachten	☐ Ja ☐ Nee
Diabetes	☐ Ja ☐ Nee
Hoge bloeddruk	☐ Ja ☐ Nee
Andere ziektes:	

--

Medicatie gebruik

NSAID`s	☐ Ja ☐ Nee
Antibiotica	☐ Ja ☐ Nee
Andere medicatie:_____	

Gebruik van de e-nose

Hoe heeft u het gebruik van de e-nose ervaren? Kunt u een rapport cijfer geven van 1-10. Waarbij 1 een heel vervelende ervaring is en 10 een ontzettend goede ervaring is.

--

Welk onderzoek wordt als het meest “prettig” ervaren?

Wilt u het onderzoek op volgorde zetten? (1 meest prettig, 2 minder prettig, 3 meest onprettig).

_____Coloscopie

_____Inleveren van ontlasting

_____Ademanalyse

Heeft u bijwerkingen ervaren tijdens het gebruik van de e-nose?

Duizeligheid	☐ Ja ☐ Nee
Misselijkheid	☐ Ja ☐ Nee
Hyperventilatie	☐ Ja ☐ Nee
Speekselvloed	☐ Ja ☐ Nee
Droge mond	☐ Ja ☐ Nee

Vermeld andere bijwerkingen dan hierboven beschreven welke tijdens of na de ademanalyse zijn opgetreden:

Bijlage 6: Outcome Colonoscopy

Date:		
IBD? ☐ Yes ☐ No if yes: Crohn's disease ☐ Yes, proceed to ☐ No SES-CD score Ulcerative colitis ☐ Yes , proceed to ☐ No Mayo score Other: ☐ Polyps ☐ Diverticulosis ☐ Diverticulitis ☐ other, specify_____	Fecal Calprotectin ☐ Yes ☐ No if yes: µg/g	

Crohn's disease: SES-CD score	CU Endoscopic findings: Mayo score
Size of ulcers 0 = None 1 = Aphthous ulcers (0–0,5cm) 2 = Large ulcers (0.5–2cm) 3 = Very large ulcers (>2cm) Ulcerated surface 0 = None 1 = <10% 2 = 10–30% 3 = >30% Affected surface 0 = Unaffected segment 1 = <50% 2 = 50–75% 3 = >75% Presence of narrowings 0 = None 1 = Single, can be passed 2 = Multiple, can be passed 3 = Cannot be passed	Stool Frequency 0 = Normal 1 = 1–2 stools/day more than normal 2 = 3–4 stools/day more than normal 3 = >4 stools/day more than normal Rectal bleeding* 0 = None 1 = Visible blood with stool less than half the time 2 = Visible blood with stool half of the time or more 3 = Passing blood alone Mucosal appearance at endoscopy† 0 = Normal or inactive disease 1 = Mild disease (erythema, decreased vascular pattern, mild friability) 2 = Moderate disease (marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions) 3 = Severe disease (spontaneous bleeding, ulceration) Physician rating of disease activity 0 = Normal 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe
Location of ulcers ☐ L1 (Ileum) ☐ L2 (colon) ☐ L3 (Ileum and Colon) ☐ +L4 ☐ +P	Location of ulcers ☐ pancolitis ☐ left sided colitis ☐ procto/sigmoiditis ☐ proctitis

Datum: __ / __ / __

Bijlage 7: Zoekstrategie state of the art.

Voor het opstellen van het theoretisch kader is er literatuur gezocht in verschillende databanken. Relevante artikelen worden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in Pubmed, Cochrane en Google scholar. Er werd gebruik gemaakt van MeSH-termen en Boleaanse operatoren. De geraadpleegde periode beslaat de afgelopen 15 jaar. De artikelen werden geselecteerd op grond van de volgende criteria: (a) Engelstalige of Nederlandstalige publicaties, (b) gepubliceerd als 'full paper' en (c) studietype.

Zoekstrategie

Literatuur is gezocht door voor elke uitgangsvraag een zoekvraag te formuleren. Hierbij werd de PICO structuur gehanteerd (zie tabel 1), (Pollit & Beck, 2014). Voor de populatie zijn er voornamelijk zoektermen gebruikt als *IBD*, *Crohns disease* en *ulcerative colitis*. Om de gezonde controlegroep te onderzoeken werd de term *polypectomy* gebruikt in combinatie met *colonoscopy*. Bij de interventies is gekeken naar verschillende vormen van interventies. In het theoretisch kader worden verschillende terminologieën uiteengezet. Hiervoor werd gezocht naar mogelijke behandelingen van IBD die niet invasief zijn. Daarvoor is de term *non-invasive biomarker* gebruikt. Voor de elektronische neus worden ook andere gassen dan uitademingslucht gebruikt, om hierin een duidelijk onderscheid te maken is er gekozen voor de zoektermen *Volatile organic compound/ VOC* of *volatile organic metabolitis* en *exhaled breath of breath analysis*.

Bij de Comparison werd waar mogelijk vergeleken met het *fecaal calprotectin* of met de *endoscopy* of *colonoscopy*, voor colitis werd hierbij soms ook *sigmoidoscopy* gebruikt.

Bij de Outcome werd iedere keer de actieve ziekte meegenomen in termen als *exacerbation*, *active disease* of *inflammation*.

Met de sneeuwbalmethode werden er aanvullend verschillende referenties nage trokken, net zolang totdat deze procedure niets meer opleverde. Door deze verschillende stappen te doorlopen werd getracht de meest relevante literatuur op te sporen. In tabel 6 staan de zoektermen volgens de PICO methode geordend.

Tabel 6.*Zoektermen volgens de PICO methode*

Population	Intervention	Comparison	Outcome
Inflammatory Bowel disease	Volatile organic compound	Colonoscopy	Exacerbation
Crohns disease	Exhaled breath	Sigmoidoscopy	Active disease
Ulcerative colitis	VOC	Fecal calprotectin	Inflammation
IBD	Analyse	Endoscopy	
Adults	Analysis		
Polypectomy	Non invasive biomarker		
	Volatile organic metabolites		
	Breath		
	Breath analysis		
	Electronic nose		
	Screening		

Bijlage 8: Ethische verantwoording

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de meest recente versies van de World Medical Association (WMA) Verklaring van Helsinki en de eventuele regionale en / of nationale voorschriften voor zover van toepassing. In de verklaring van Helsinki worden richtlijnen en basisprincipes voor wetenschappelijk medisch onderzoek gegeven. Belangrijk aspect hierin is dat het belang van de patiënt zwaarder weegt dan het belang van het onderzoek, deelname moet strikt vrijwillig zijn en het belang van de patiënt staat voorop. De onderzoeker zal niet starten voordat er goedkeuring is verkregen van de medisch-ethisch toetsingscommissie (Centrale commissie mensgebonden onderzoek, 2017).

Na de medisch-ethisch toetsingscommissie zal de raad van bestuur goedkeuring geven voor de start van de studie. De medisch-ethisch toetsingscommissie heeft een niet WMO-verklaring afgegeven voor dit onderzoek (bijlage 2). Voorafgaand aan de studie heeft de Raad van Bestuur van het Deventer Ziekenhuis goedkeuring gegeven voor de start van dit onderzoek. (Bijlage 1)

Voorafgaand aan deelname dient er schriftelijk toestemming worden verkregen van elke patiënt. De ondertekende toestemming moet worden bewaard in het dossier van de onderzoeker. Deze studie heeft geen specifieke voordelen voor de deelnemende patiënten. Het risico op (serious) adverse events (sae's en ae's) is bij de Aeonose verwaarloosbaar.

Alle patiëntgegevens worden opgeslagen in een computersysteem met een hoog beveiligingsniveau. Gegevens worden strikt vertrouwelijk opgeslagen en versleuteld verstuurd. Alle datacenters die worden gebruikt zijn ISO 27001 gecertificeerd. Het onderwerp vertrouwelijkheid zal verder worden gewaarborgd door gebruik te maken van onderwerp identificatiecode nummers (zie bijlage 6: onderwerp identificatiecode) die corresponderen met gegevens in de geautomatiseerde bestanden.

Individuele medische informatie verkregen als resultaat van dit onderzoek wordt vertrouwelijk beschouwd en bekendmaking aan derden is verboden, behalve om de volgende reden; medische informatie kan worden gegeven aan de persoonlijke arts van de patiënt of andere passende medische personeel dat verantwoordelijk is voor het welzijn van de deelnemer. Gegevens als gevolg van het proces zijn ter inzage beschikbaar op verzoek van de deelnemende artsen, METC en bevoegde autoriteiten.

Bijlage 9: Overzicht voor data analyse

In tabel 7 is opgenomen hoe de data in SPSS is geanalyseerd.

Tabel 7.

Data analyse.

Gebruik van de Aeonose				
Rapport cijfer over het gebruik?	Continue scale	getal	Gemiddelde (SD) Mediaan (IQR)	T-test bij normale verdeling Wilcoxon rank sum test bij niet normale verdeling
Welk onderzoek is het minst belastend?				
Rapportcijfer Aeonose	Continue scale	getal	Gemiddelde (SD) Mediaan (IQR)	T-test bij normale verdeling Wilcoxon rank sum test bij niet normale verdeling
Rapportcijfer coloscopie	Continue scale	getal	Gemiddelde (SD) Mediaan (IQR)	T-test bij normale verdeling Wilcoxon rank sum test bij niet normale verdeling
Rapportcijfer FCP	Continue scale	getal	Gemiddelde (SD) Mediaan (IQR)	T-test bij normale verdeling Wilcoxon rank sum test bij niet normale verdeling
Heeft u bijwerkingen ervaren tijdens het gebruik van de Aeonose?				
Duizeligheid	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
Misselijkheid	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
Hyperventilatie	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets

Speekselvloed	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
Droge mond	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
overige	Ordinaal	?= 0 ?= 1 ?= 2 ?= 3	In aantallen en percentages	Chi-toets
Uitkomsten coloscopie bij IBD				
IBD?	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
FCP	Continue scale	getal	Gemiddelde (SD) Mediaan (IQR)	T-test bij normale verdeling Wilcoxon rank sum test bij niet normale verdeling
Ziekte van Crohn	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets
Colitis ulcerosa	Nominaal	Ja= 1 Nee= 2	In aantallen en percentages	Chi-toets