



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Optimizing pre-treatment cancer care

Do no harm

Leber, K.

Publication date

2021

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Leber, K. (2021). *Optimizing pre-treatment cancer care: Do no harm.*

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 9



Summary (in English)

Optimizing pre-treatment cancer care
Do no harm

In **the Outline** of this thesis the rationale for the different studies is explained. The underlying scope was how to prevent harm in patients treated for cancer and optimize pre-treatment cancer care in different ways. This thesis is divided in three parts, in which different topics are discussed.

Part 1: Hepatitis B and chemotherapy

In the first part two studies on hepatitis B (HBV) reactivation during chemotherapy are reported. Main questions addressed were: 1) do we have to screen all patients before start of chemo- or immunotherapy for HBV and 2) what is the behaviour of Dutch medical oncologist concerning HBV screening before start of chemotherapy.

In **Chapter 1**, the results of a retrospective study on introduction of a routine HBV screening protocol are presented. If patients are infected, or previously infected, with the HBV virus they are at risk for reactivation when the immune system is suppressed. At the Medical Center Slotervaart a routine HBV screening protocol was implemented after two severe cases of HBV reactivation occurred. All patients receiving intravenous chemotherapy for solid or haematological malignancies were included in this study, just before and after implementation of a routine HBV screening protocol. No HBV reactivation occurred after introduction of the routine HBV screening protocol. After introduction of routine HBV screening a high percentage of 14% of the patients tested positive for antibodies to the hepatitis B core antigen (anti-HBc), which means they were previously exposed to HBV and at risk for reactivation during immunosuppressive therapy. This was a much higher prevalence than generally reported in the Dutch population, probably partly explained by the multi-ethnic population at the Medical Center Slotervaart. However, patients without known risk factors for HBV tested anti-HBc positive as well and therefore high risk based HBV screening does not seem to be sufficient in preventing HBV reactivation.

Following the results of this study on introduction of routine HBV screening before start of chemotherapy we wondered what the HBV screening behaviour and knowledge about HBV reactivation of Dutch medical oncologists and haematologists is. In **Chapter 2** we report on the results of a survey sent to all Dutch medical oncologists and a part of the Dutch haematologists. We asked about their HBV screening behaviour and reasons to perform or not perform HBV screening. International guidelines all recommend routine HBV screening before start of chemotherapy, but guidelines for Dutch medical oncologists on HBV screening are lacking. Only 27% of the respondents followed a standardized protocol for HBV screening. Of the respondents, 12% screened all patients before start of chemotherapy, 70% performed high risk based screening, screening those considered at-

risk for reactivation, and 18% did not screen any patient before start of treatment. A very low risk of HBV reactivation and the fact that HBV screening is not mentioned in guidelines were the most common reasons why HBV screening was not performed, but 14% of the respondents recognized HBV reactivation in one or more of their patients. Furthermore, correct identification of patients at risk for HBV reactivation seems difficult and general knowledge on which tests to perform, policy in case of a positive test result and follow-up during and after chemotherapy is lagging behind. We concluded that routine HBV screening is not common practice in the Netherlands and there is a need for adjustment of local and national oncology guidelines to reduce the risk of HBV reactivation during and after chemotherapy.

Part 2: human papillomavirus related anal dysplasia

This second part of the thesis is about screening for human papillomavirus (HPV) related anal cancer and its high grade precursor lesion (HSIL). Which patient populations do we have to screen and can we optimize the screening procedure by identifying those patients with anal HSIL prone to develop anal cancer in order to prevent frequent screening using invasive high-resolution anoscopy (HRA). In addition, given the high recurrence rate after treatment for anogenital HSIL, is there a role for the available prophylactic HPV vaccines in addition to standard treatment to reduce this recurrence rate.

The results of a retrospective study in women with a history of HPV-related vulvar or perianal HSIL who were screened for anal HSIL using HRA are presented in **Chapter 3**. We know that women with HPV related anogenital disease are at increased risk of developing anal HSIL or cancer. In this small study including 27 patients with a history of vulvar and/or perianal HSIL or cancer we found a high prevalence of anal precursor lesions when screened using HRA. Anal HSIL was diagnosed in 22% of the patients and low-grade anal cancer precursor lesions were found in 44% of the patients. Although we report a worryingly high prevalence of anal cancer precursor lesions, the influence of HRA screening and treatment of anal HSIL on anal cancer outcome is not yet clear. Still, given the clear link between anal HSIL and anal cancer, screening in women with genital HSIL for anal HSIL using HRA seems warranted.

HRA is currently the 'gold standard test' to detect anal HSIL and cancer, however this is an invasive diagnostic procedure and cumbersome for patients. Therefore, a simple screening tool is needed which predicts anal HSIL and could select those patients who should be screened for anal HSIL using HRA. In **Chapter 4** we studied the sensitivity and specificity of an anal swab for cytology and HPV testing compared to HRA. In the best known high risk population for anal cancer, human immunodeficiency virus (HIV) positive men who have

sex with men (MSM), an anal swab test for cytology was performed at the same day as a HRA. A high prevalence (25%) of anal HSIL using HRA screening was found. For all anal dysplasia found by cytology testing the sensitivity to predict anal HSIL was 71% and the specificity was 53%. A high risk HPV type at cytology increased the sensitivity to 92%. Because of the low specificity and low positive predictive value of the anal swab for cytology, many patients would be unnecessarily screened using HRA. An anal swab test for cytology, compared to HRA, did not prove to be a good tool for detection of anal HSIL. New studies focus on biomarkers that predict both anal HSIL and the progression of anal HSIL to cancer. If such a biomarker can be found, than hopefully frequent invasive HRA screening will not be needed anymore.

Currently, standard treatment for HSIL is suboptimal, with high recurrence rates of HSIL after treatment. In addition, it is not well known which patients we have to treat and in which patients a 'wait and see' policy can be sufficient. It is suggested that addition of the available prophylactic HPV vaccines to standard treatment of HSIL can reduce recurrence rates. In **Chapter 5** we reviewed the literature of this adjuvant HPV vaccination to reduce recurrence rates at the different known HPV disease sites. The prophylactic HPV vaccines showed to be effective and in HPV naïve patients for prevention of HSIL and probably subsequent HPV related cancer, also the use of these vaccines is safe. The results of the different studies on the effect of adjuvant vaccination described in this review were not conclusive and only little robust evidence is available. HIV positive patients seem to benefit the least from adjuvant HPV vaccination, while we can carefully advise adjuvant vaccination in women with cervical and vulvar HSIL. At this moment, randomized controlled trials on the role of adjuvant HPV vaccination in different patient populations are running and those will hopefully show us the way in the use of adjuvant HPV vaccination to reduce the recurrence rate after treatment for HSIL.

Part 3: Pain during a bone marrow aspiration and biopsy

The last topic of this thesis is the pain and fear management in patients that need a bone marrow aspiration and biopsy (BMAB). This is a frequently performed diagnostic procedure for the diagnosis of different haematological diseases. While it is known as a painful procedure the way this procedure is performed has not changed much the last decades and most of the time only local anesthesia is used.

In **Chapter 6** the results are presented of a prospective study in patients due for their first BMAB. Patients were asked to fill out questionnaires and scores on pain and fear before, during and after their BMAB procedure. The mean pain score during BMAB measured on the visual analogue scale (VAS) from 0-10 was 3.4. Moderate to severe pain (VAS \geq 4) was

experienced by 40% of the patients and our results suggest an association between the fear of pain before the procedure and the experienced pain during BMAB. Furthermore, we found that fear of pain for a possible next BMAB could be largely explained by the pain experienced during the first BMAB procedure. We concluded that pain during a BMAB remains an underexposed problem and that fear of pain influences the experience of pain. Appropriate information about the procedure and the use of premedication to reduce pain and fear might be options to improve the patients' experience during a BMAB.

Regarding the pain that patients experience during a BMAB, a double-blind randomized controlled trial was set up to investigate the benefit of premedication with oral morphine and oral midazolam (intervention) compared to standard treatment with acetaminophen and lorazepam (control) in patients undergoing a first BMAB procedure. The results of this study are reported in **Chapter 7**. The primary outcome was the pain experienced during BMAB measured with a VAS. The mean experienced pain during BMAB was respectively 2.5 and 2.9 for the intervention and control group. This was a non-significant difference. The discomfort experienced during BMAB was significantly lower in the intervention group and there was a trend for a lower recalled pain measured two weeks after the procedure in the intervention group. This latter finding might help to reduce the pain during a next BMAB as patients will likely have less fear for pain.

General Discussion

Here the conclusions of the different chapters are discussed and implications for clinical cancer care are summarized. What did this thesis contribute to prevent harm for patients affected by cancer, especially before their actual treatment will start? And, what are remaining questions and thoughts on future research?

In the first part HBV reactivation during chemotherapy was discussed. When acknowledged that this is an important subject, it is easy to prevent by a simple screening test. At this moment patients at risk for HBV reactivation are not properly identified. The knowledge on this subject must improve and a first step might be to take over international oncology guidelines on HBV screening before chemotherapy in local and national oncology guidelines. Furthermore, better scientific basis for the use of international guidelines in the Dutch situation is necessary to convince medical oncologist to start HBV screening.

A lesson learned from part two is that it seems warranted to screen for anal HSIL using HRA in women with a history of genital HSIL, but the natural history of anal HSIL is not clear and HRA screening is invasive and cumbersome for patients. More research is

needed to find out which anal HSIL lesions progress to cancer, which treatment modality is best and how often follow-up HRA is necessary, so we can prevent overtreatment. Furthermore, availability of experienced HRA scopist is scarce and screening all women with genital HSIL using HRA seems not feasible at this moment.

Currently, randomized controlled trials are assessing the natural history of anal HSIL but future research should also focus on finding an easy to use screening tool to predict which patients need anal HSIL screening using HRA. When diagnosed with HSIL we know that recurrence rates after treatment are high. The role of adjuvant HPV vaccination to reduce recurrence rates is not yet unraveled and hopefully the randomized controlled trials currently running will also shed a light on the working mechanism of HPV vaccination in addition to treatment. With the current knowledge, adjuvant HPV vaccination in HIV negative women with cervical or vulvar HSIL should be considered. In the meantime, immunization programs must focus on improving vaccine coverage rates and gender-neutral vaccination. In the long-term HPV-related cancer might become a rare disease, if high vaccine coverage can be reached.

Good pain management in patients that need BMAB is hindered by the fact that physicians underestimate the pain that patients experience. Only when this pain is recognized, progress can be made to improve care for patients that need (repeated) BMABs. Appropriate information about the procedure and how we communicate this to patients might help to reduce fear for BMAB. Future studies should focus on the use of communication techniques before the procedure and the use of sedative/analgetic medication (for example propofol) to reduce pain and fear during BMAB.

A number of lessons can be learned from this thesis. First, every procedure or treatment can harm a patient as well as helping them, critical appraisal of every medical procedure is necessary as physicians might underestimate potential harm. Further, collaboration between different medical professions, in a time that (sub)specialization is on the rise, can improve the knowledge on overlapping medical topics. And last, patient-centered care is helpful in choosing the right treatment for an individual patient and thereby might prevent harm.

Samenvatting (in het Nederlands)

Optimaliseren van oncologische zorg voor start van behandeling
Berokken geen schade

In de **Introductie** van dit proefschrift wordt uitgelegd waarom de verschillende studies zijn verricht. De onderliggende gedachten zijn onder andere hoe we kunnen voorkomen dat we tijdens een behandeltraject onbedoelde schade aanrichten bij patiënten en hoe we oncologische zorg op verschillende manieren kunnen optimaliseren voor de start van behandeling. Dit proefschrift is verdeeld in drie delen waarin verschillende onderwerpen aan bod komen.

Deel 1: Hepatitis B en chemotherapie

In dit eerste deel bespreken we twee studies die betrekking hebben op reactivatie van het hepatitis B virus (HBV). De belangrijkste vragen zijn: 1) moeten we alle patiënten die chemo- of immunotherapie krijgen voor de start van behandeling screenen op HBV en 2) hoe gaan Nederlandse oncologen om met HBV screening voor start van chemotherapie.

In **Hoofdstuk 1** worden de resultaten van een retrospectieve studie naar introductie van een protocol voor het routinematig screenen op HBV gepresenteerd. Als patiënten geïnfecteerd zijn met HBV, of eerder een infectie hebben doorgemaakt, lopen ze het risico dat deze HBV reactiveert als het immuunsysteem onderdrukt wordt. Een protocol voor het routinematig screenen op HBV voor start van chemotherapie werd in het Medisch Centrum Slotervaart geïmplementeerd nadat er zich twee ernstige gevallen van HBV reactivatie hadden voorgedaan. Alle patiënten die intraveneuze chemotherapie moesten ondergaan voor een solide of hematologische maligniteit werden geïncludeerd in de studie, een deel van de patiënten vlak voor introductie van het protocol en het andere deel na introductie van het protocol voor het routinematig screenen op HBV. Er vonden geen gevallen van HBV reactivatie plaats na het introduceren van het routinematig screenen op HBV. Na introductie van het routinematig screenen op HBV testte een hoog percentage van 14% van de patiënten positief op antilichamen tegen het hepatitis B core antigeen (anti-HBc). Dit betekent dat deze patiënten ooit HBV hebben doorgemaakt en het risico lopen op reactivatie van HBV gedurende immunosuppressieve therapie. Dit was een veel hoger percentage dan eerder beschreven wordt in de algemene Nederlandse bevolking, mogelijk wordt dit verklaard doordat de populatie in het MC Slotervaart multicultureel was. Echter, in deze studie zien we ook dat patiënten zonder een bekende risicofactor voor HBV positief testen op anti-HB. Daarom lijkt het screenen alleen op basis van hoog risico inschatting voor HBV niet voldoende om HBV reactivatie te voorkomen.

Naar aanleiding van de resultaten van de studie over het invoeren van het routinematig screenen op HBV voor start van chemotherapie vroegen we ons af hoe Nederlandse oncologen en hematologen screenen op HBV en wat ze eigenlijk weten van HBV reactivatie. In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van een enquête uitgevoerd

onder Nederlandse oncologen en een deel van de hematologen. Internationale richtlijnen adviseren bijna allemaal om routinematig te screenen op HBV voor start van chemotherapie, maar richtlijnen voor Nederlandse oncologen over HBV screening zijn er niet. In de enquête hebben we geïnventariseerd hoe er in Nederland gescreend wordt op HBV en wat de beweegredenen zijn om wel of niet te screenen. Van de ondervraagden bleek maar 27% een standaard protocol te gebruiken voor screening op HBV. Verder gaf 12% van de respondenten aan alle patiënten die chemotherapie moeten ondergaan te screenen op HBV voor start van chemotherapie, 70% verricht hoog risico screening, onder patiënten die mogelijk verhoogd risico hebben op HBV, en 18% verricht nooit HBV screening voor de start van therapie. De meest genoemde redenen om niet te screenen waren het lage risico op reactivatie van HBV en het feit dat HBV screening niet genoemd wordt in richtlijnen. Terwijl 14% van de ondervraagden als behandelend arts ooit één of meerdere HBV reactivaties heeft meegemaakt in een patiënt. Daarbij lijkt het lastig om patiënten die risico lopen op HBV reactivatie goed te identificeren. Ook schiet de kennis tekort over welke test verricht moet worden, wat er gedaan moet worden als er een positieve test is en hoe patiënten gedurende en na chemotherapie vervolgd moeten worden. We concludeerden dat het routinematig screenen op HBV in Nederland niet gebruikelijk is en dat het noodzakelijk is om lokale en nationale oncologische richtlijnen aan te passen om het risico op reactivatie van HBV gedurende en na chemotherapie te verkleinen.

Deel 2: humaan papillomavirus gerelateerde anale dysplasie

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over screening naar aan humaan papillomavirus (HPV) gerelateerd anuscarcinoom en de hooggradige voorstadia (HSIL) daarvan. De belangrijke vragen waren welke patiënten populatie we moeten screenen en of we de screening kunnen verbeteren door alleen die patiënten met anale HSIL te identificeren die gevoelig zijn voor het ontwikkelen van anuscarcinoom, het liefst met niet invasief onderzoek. Daarmee zouden we kunnen voorkomen dat we frequent moeten screenen door middel van een invasieve hoge resolutie anoscopie (HRA). Daarnaast weten we dat na behandeling van anale HSIL de kans op een recidief heel hoog is en vragen we ons af of het toevoegen van een profylactische HPV vaccinatie aan de standaard behandeling het aantal recidieven kan verminderen.

We bespreken de resultaten van een retrospectieve studie in vrouwen bekend met vulvaire of perianale HSIL die gescreend werden op anale HSIL met gebruik van HRA in **Hoofdstuk 3**. Vrouwen met een aan HPV gerelateerd anogenitale ziekte lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van anale HSIL of kanker. In deze kleine studie met 27 patiënten bekend met een vulvaire en/of perianale HSIL of kanker vonden we een hoge

prevalentie van anale voorstada van kanker tijdens screening met HRA. Anale HSIL werd gediagnosticeerd in 22% van de patiënten en laaggradige anale voorstada werden gevonden in 44% van de patiënten. Ondanks deze verontrustende hoge prevalentie van anale voorstada van kanker weten we nog niet goed wat de invloed van screening middels HRA en de behandeling van anale HSIL is op de uitkomst van anuscarcinoom. Echter, omdat er een duidelijke link is tussen anale HSIL en kanker lijkt het gerechtvaardigd om vrouwen bekend met genitale HSIL te screenen middels HRA voor anale HSIL.

HRA is momenteel de gouden standaard voor het detecteren van anale HSIL en kanker, maar het is een invasief en vervelend onderzoek voor patiënten. Een simpelere manier van screenen is wenselijk om na te gaan of er sprake is van anale HSIL en daarmee patiënten te selecteren die nog onderzocht moeten worden middels HRA. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de sensitiviteit en specificiteit van een anale swab test voor cytologie en HPV analyse in vergelijking met HRA. In de meest bekende hoog risico groep voor het ontwikkelen van anuscarcinoom, HIV geïnfecteerde mannen die seks hebben met mannen, hebben we op dezelfde dag een anale swab test voor cytologie verricht en een HRA. Een hoge prevalentie (25%) van anale HSIL werd gevonden. Voor alle vormen van anale dysplasie bij cytologie was de sensitiviteit om anale HSIL te voorspellen bij HRA 71% en de specificiteit 53%. Een hoog risico type HPV bij cytologie verhoogde de sensitiviteit naar 92%. Omdat er een lage specificiteit en lage positief voorspellende waarde van de anale swab werd gevonden zullen bij gebruik van deze test veel patiënten onnodig gescreend worden middels HRA. Een anale swab test voor cytologie bleek in vergelijking met HRA geen goed hulpmiddel om anale HSIL te detecteren. Nieuwe studies kijken momenteel naar biomarkers die anale HSIL, maar ook de progressie van HSIL naar anuscarcinoom, kunnen voorspellen. Als een goede biomarker gevonden wordt, dan hoeven we hopelijk minder vaak een invasieve HRA uit te voeren.

Op dit moment is de behandeling van HSIL suboptimaal, met een hoge recidief kans na behandeling van HSIL. Daarnaast is het nog onduidelijk welke patiënten we daadwerkelijke moeten behandelen en bij welke patiënten een afwachtend beleid afdoende is. Er wordt gesuggereerd dat het toevoegen van een beschikbaar profylactisch HPV vaccin aan de standaard behandeling de recidief kans kan verlagen. In **Hoofdstuk 5** hebben we een literatuurstudie verricht naar het toevoegen van HPV vaccinatie aan standaard behandeling om de recidief kans te verlagen na behandeling van HSIL op de verschillende bekende HPV locaties. De profylactische HPV vaccins blijken effectief in het voorkomen van HSIL en vervolgens waarschijnlijk kanker in HPV naïeve patiënten, daarnaast is het gebruik van deze vaccins ook veilig. De resultaten van de verschillende studies over het effect van adjuvante HPV vaccinaties beschreven in deze literatuurstudie zijn niet

conclusief en er is maar weinig degelijk bewijs beschikbaar. HIV positieve patiënten lijken het minste baat te hebben van toevoeging van HPV vaccinatie aan behandeling, terwijl we vrouwen met cervicale en vulvaire HSIL voorzichtig een aanvullende HPV vaccinatie kunnen adviseren. Momenteel zijn er meerdere lopende gerandomiseerde studies in verschillende patiënten populaties die kijken naar de rol van HPV vaccinatie als toevoeging aan standaard behandeling en deze studies zullen hopelijk uitwijzen of HPV vaccinatie als aanvulling op standaard behandeling het recidief risico na behandeling van HSIL verlaagt.

Deel 3: Pijn tijdens een beenmergpunctie

Het laatste onderwerp van dit proefschrift gaat over het beheersen van pijn en angst in patiënten die een beenmergpunctie moeten ondergaan. Dit is een diagnostisch onderzoek dat regelmatig plaatsvindt om verschillende hematologische ziekten te diagnosticeren. Ondanks dat het bekend staat als een pijnlijk onderzoek is er al decennia niets veranderd aan de manier waarop dit onderzoek verricht wordt en wordt dit meestal onder alleen lokale anesthesie verricht.

In **Hoofdstuk 6** worden de uitkomsten beschreven van een prospectieve studie in patiënten die voor het eerst een beenmergonderzoek ondergaan. Patiënten werd gevraagd vragenlijsten en verschillende scores in te vullen over pijn en angst voor, tijdens en na hun beenmergpunctie. De gemiddelde pijnscore tijdens de beenmergpunctie was 3.4 gemeten op de visueel analoge schaal (VAS) van 0-10. Een gemiddeld tot hevige pijn (VAS \geq 4) werd ervaren door 40% van de patiënten en de resultaten suggereren ook een relatie tussen de angst voor pijn voor de procedure en de ervaren pijn tijdens de procedure. Daarnaast bleek dat angst voor een eventuele volgende beenmergpunctie voor het grootste gedeelte verklaard wordt door de ervaren pijn tijdens de eerste beenmergpunctie. We concludeerden dat pijn tijdens een beenmergpunctie een onderbelicht probleem is en dat angst voor pijn de pijnvering beïnvloedt. Goede informatie over de procedure en het gebruik van premedicatie om de pijn te verminderen zijn mogelijk opties voor het verbeteren van de ervaring van patiënten tijdens een beenmergpunctie.

Met betrekking tot de pijn die patiënten ervaren tijdens een beenmergpunctie, werd een dubbel blind gerandomiseerde studie opgezet om te onderzoeken of premedicatie met morfine en midazolam (interventie) voordelen heeft ten opzicht van de standaard voorbereiding met paracetamol en lorazepam (controle) in patiënten die voor het eerst een beenmergpunctie ondergaan. De resultaten van deze studie worden besproken in **Hoofdstuk 7**. De primaire uitkomstmaat was de pijn die patiënten ervoeren tijdens de beenmergpunctie gemeten met de VAS. De gemiddelde pijn tijdens de beenmergpunctie

was respectievelijk 2.5 en 2.9 voor de interventie en controle groep. Dit verschil was niet significant. Het ongemak dat patiënten ervoeren gedurende de beenmergpunctie was significant lager in de interventie groep en er was een tendens dat patiënten uit de interventie groep twee weken na de procedure een lagere pijnscore rapporteerden. Dit laatste kan betekenen dat een pijnlijke vervolg beenmergpunctie wordt voorkomen omdat ze waarschijnlijk minder angstig zijn voor een nieuw beenmergonderzoek.

Hoofdstuk 8: Algemene discussie

Hier worden de conclusies van de verschillende hoofdstukken besproken en de implicaties voor de klinische oncologische zorg samengevat. De bijdrage van dit proefschrift aan het voorkomen van schade in de oncologische patiënt, met name voordat hun echte behandeling start, wordt beschreven inclusief de vragen die overblijven en gedachtes over toekomstig onderzoek.

In het eerste deel is gesproken over HBV reactivatie gedurende chemotherapie. Als we erkennen dat dit een belangrijk probleem is dan kunnen we het makkelijk voorkomen door een simpele screeningtest. Op dit moment worden patiënten die risico lopen op HBV reactivatie niet voldoende herkend. De kennis omtrent dit onderwerp dient verbeterd te worden en een eerste stap kan zijn om de internationale oncologische richtlijnen betreffende HBV screening voor start van chemotherapie over te nemen in lokale en nationale oncologische richtlijnen. Daarnaast is betere onderbouwing van de internationale richtlijnen toegespitst op de Nederlandse situatie nodig om behandelaren te overtuigen.

Een belangrijke les uit het tweede deel is dat het gerechtvaardigd lijkt om vrouwen bekend met genitale HSIL te screenen voor anale HSIL middels HRA. Helaas is het natuurlijk beloop van anale HSIL nog niet volledig bekend en is screening invasief en vervelend voor patiënten. Er is meer onderzoek nodig naar de progressie van anale HSIL naar kanker, welke behandeling het beste is en hoe vaak een vervolg HRA nodig is, zodat we overbehandeling kunnen voorkomen. Verder is het op dit moment niet mogelijk alle vrouwen met genitale HSIL te screenen middels HRA omdat er maar weinig ervaren HRA scopisten beschikbaar zijn.

Momenteel lopen er gerandomiseerde onderzoeken naar het natuurlijk beloop van anale HSIL, maar toekomstig onderzoek moet ook focussen op het vinden van een makkelijke manier om patiënten te selecteren die gescreend moeten worden op anale HSIL middels HRA. Als de diagnose van anale HSIL is gesteld, dan weten we dat de recidiefkans na behandeling hoog is. De rol van aanvullende HPV vaccinatie om de recidief kans te

verlagen is nog niet geheel duidelijk en hopelijk geven de lopende gerandomiseerde studies ook inzicht in het werkingsmechanisme van HPV vaccinatie als adjuvante therapie. Met de kennis die op dit moment beschikbaar is, moet een adjuvante HPV vaccinatie in HIV negatieve vrouwen met cervicale of vulvaire HSIL overwogen worden. Ondertussen moeten vaccinatie programma's focussen op het behalen van een hoge vaccinatiegraad en op gender neutrale HPV vaccinatie, zodat HPV gerelateerde kanker op de lange termijn mogelijk een zeldzame ziekte kan worden.

Goede pijnbestrijding in patiënten die een beenmergpunctie moeten ondergaan wordt belemmerd doordat artsen de pijn die patiënten ervaren onderschatten. Alleen wanneer deze pijn erkend wordt kunnen er stappen gemaakt worden in de verbetering van zorg voor patiënten die (meermaals) een beenmergpunctie moeten ondergaan. Goede informatie over de procedure en de manier waarop we dit communiceren kan al helpen om de angst voor een beenmergpunctie te verminderen. Toekomstig onderzoek zou kunnen focussen op het gebruik van verschillende communicatie technieken ter voorbereiding en het gebruik van verschillende soorten sedativa/analgetica (bijvoorbeeld propofol) om pijn en angst voor en gedurende een beenmergpunctie te verminderen.

We kunnen uit dit proefschrift een aantal algemene lessen meenemen. Allereerst, elke procedure of behandeling kan een patiënt ook schaden, kritische beoordeling van alle medische procedures is noodzakelijk omdat artsen potentiële schade mogelijk onderschatten. Daarnaast kan nauwe samenwerking tussen verschillende specialismen, helemaal met de voortdurende trend van (sub) specialisatie, de kennis met betrekking tot overlappende medische onderwerpen vergroten. En als laatste, zorg waarin de patiënt centraal staat helpt om de juiste behandeling voor een individuele patiënt te kiezen en daarbij mogelijke schade voorkomen.