

Vet en de handchirurgie

Van Dupuytren naar andere toepassingen

C.A. van Nieuwenhoven, S.E.R. Hovius

Zoals bekend wordt op onze afdeling sinds enkele jaren lipofilling gebruikt in de behandeling van Dupuytren. Voor de behandeling van Dupuytren zijn door de jaren heen verschillende technieken beschreven met een wederkerigheid in de geschiedenis. De laatste jaren zijn ontwikkelingen ontstaan in de richting van minimaal invasieve behandeling die lijkt te passen bij de huidige wens van de patiënt om sneller het dagelijks leven te kunnen oppakken. De naaldfasciotomie is een van de minimaal invasieve behandelingen voor Dupuytren en werd onder andere populair vanwege de mogelijkheid om deze poliklinisch te verrichten. Het idee om vet te gebruiken is ontstaan uit ontevredenheid over de resultaten van naaldaponeurotomie.

De traditionele naaldaponeurotomie wordt op een paar plaatsen ter hoogte van de streng toegepast. Hiermee breekt de Dupuytrenstreng op de behandelde locatie, maar blijft intact ter hoogte van het resterend gedeelte waar na wondgenezing de streng weer makkelijk naar elkaar toe kan groeien. Ondanks dat de naaldaponeurotomie aantrekkelijk was voor patiënt en praktijkvoering van de arts, ontstonden twijfels over het gebruik in verband met een hoog recidiefpercentage. Deze twijfels werden op een later tijdstip bewaarheid met een gerapporteerde recidiefkans van bijna 85% na vijf jaar.

Eén van de pioniers in het gebruik van lipofilling bij Dupuytren, Roger Khouri, introduceerde een nieuwe chirurgisch manier van naaldaponeurotomie in combinatie met lipofilling. [1] Hij was echter niet de eerste die vet met Dupuytren combineerde. In een Duitstalig tijdschrift in 1917 beschreef Preizel dat hij een Dupuytrenpatiënt had behandeld met een fasciëctomie ter hoogte van de handpalm. Omdat hij bang was dat de huid zou verklevan op de onderliggende pezen, gebruikte hij vet als intermediair.

CHIRURGISCHE TECHNIEK VAN DE PERCUTANE APO-NEUROTOMIE MET LIPOFILLING

DE LIPOSUCTIE

Voor het oogsten van het vet wordt bij voorkeur het abdomen gebruikt en de flank. Afhankelijk van de te behandelen vingers/hand is een bepaalde hoeveelheid nodig. Dit is ongeveer 6-10 cc per straal. Bij het merendeel van de vingers/handen kom je toe met liposuctie van het vet gelegen rondom de navel, verkregen via twee laterale insteekopeningen ter hoogte van de mediale zijde van de spina iliaca. Wanneer meer vet nodig is, kan een derde incisie ter hoogte van de

navel gemaakt worden voor uitbreiding van de mogelijkheid tot liposuctie. Voor de liposuctievloeistof wordt in 1000 ml NaCl 50 ml lidocaïne 2% en 1 ml 1:1000 adrenaline opgelost al of niet gecombineerd met bicarbonaat. Het subcutane vet wordt ingespoten met deze liposuctievloeistof, waarbij de hoeveelheid afhankelijk is van de geschatte hoeveelheid vet nodig voor de lipofilling. Het vet wordt geoogst met een 30 cc-spuit zodat een continu vacuüm verkregen wordt. Voor de scheiding van vet met de liposuctievloeistof en serum wordt het verzamelde lipoaspiraats 'aan de kant gezet' zodat de sedimentatie kan plaatsvinden zonder centrifugeren. In de tussentijd kan gestart worden met de naaldaponeurotomie.

In de praktijk start een tweede operateur met het oogsten van het vet, terwijl de hoofdoperateur start met de aponeurotomie. Op deze manier kan veel tijdswinst gemaakt worden, met name bij betrokkenheid van meerdere stralen.

EXTENSIEVE NAALDAPONEUROTOMIE

De voor deze methode gebruikte aponeurotomie verschilt van de klassieke naaldaponeurotomie. De zogenoemde extensieve percutane aponeurotomie wordt onder algehele of regionale anesthesie verricht. De bloedleegte wordt aangelegd waarbij de Esmarch of alternatief, strak om de hand en arm gedraaid wordt. Op deze manier worden alle vaten gecollabeerd in de hand zodat de kans op beschadiging met de naald kleiner wordt. Voor de hoogte van de bloedleegteband kunt u het aantal mmHg kiezen dat voor u gebruikelijk is. Persoonlijk is 100 + 'mean arterial pressure' voldoende voor een adequate bloedleegte.

De techniek van de extensieve percutane aponeurotomie verschilt van de klassieke aponeurotomie in het feit dat de gehele streng betrokken wordt in de aponeurotomie in plaats van alleen een aantal locaties in de streng. Aanvullend wordt de huid losgemaakt van de streng. Het idee is dat de gehele oppervlakkige streng hiermee als het ware verpulverd wordt. In de ruimten die ontstaat tussen de strenggedeelten, komt het vet te liggen, net als tussen de verpulverde streng en de huid. Het idee is dat op deze manier een 'brandgang' wordt gemaakt ter voorkoming van een recidief. Verder is het idee dat het 'graffen' van het vet de handpalmhuid die betrokken is bij de Dupuytren, weer een zachter aspect geeft. Bij de extensieve percutane aponeurotomie wordt de te behandelen vinger op spanning gehouden. Dit kan met de moderne 'loden hand' zodat met één hand de aponeurotomie verricht kan worden, en met de andere hand naar de strengen gepalpeerd kan worden (figuur 1). Het is ook mogelijk om met de niet-dominante hand de te behandelen straal op spanning te houden. Hierbij wordt de handrug van de patiënt

C.A. van Nieuwenhoven, plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Erasmus MC, Rotterdam

S.E.R. Hovius, plastisch chirurg, afdeling Plastische Chirurgie, Erasmus MC, Rotterdam



Figuur 1. De vingers worden met een loden hand, tegenwoordig met een moderne versie hiervan, zoveel mogelijk in extensie gehouden zodat spanning op de streng aanwezig is. Tijdens de ingreep kan dit met stappen aangepast worden.

in de handpalm van de operateur gelegd en met de duim van de operateur spanning gehouden op de te behandelen straal. Door het op spanning houden van de streng komt, bij iedere partiële insnijding van het palmaire gedeelte van de streng, het meer dorsaal gelegen gedeelte naar palmail te liggen zodat dit gedeelte ook ingesneden kan worden met de naaldaponeurotomie. Een verder voordeel van het op spanning houden zou kunnen zijn dat de neurovasculaire bundel dorsaal van de streng komt te liggen. Op deze manier zou deze minder ontvankelijk zijn voor beschadiging. Echter, bij het verkrijgen van een meer gestrekte vinger aan het eind van de naaldaponeurotomie wordt dit effect teniet gedaan. In de loop van de jaren wordt zowel van distaal naar proximaal, als van proximaal naar distaal gewerkt. In onze kliniek geven we nog steeds de voorkeur om zeer nauwgezet van proximaal naar distaal te werken waarbij ook de omgeving

van de streng met een paar millimeter meegenomen wordt. Met een 19 Gauge-naald worden veel krasjes gezet waarbij de naald een oscillerende beweging maakt en niet dieper dan het schuine, open gedeelte van de naald de huid en streng in gaat. Een leidraad kan zijn: tot 3 mm proximaal van de palmaire transversale plooi en tot 2 mm distaal hiervan. Op deze manier wordt het risico op onderliggende peesschade en neurovasculaire bundelschade verminderd. Het idee achter de oscillerende beweging heeft te maken met het feit dat je dan minder gespannen structuren zoals de neurovasculaire bundel minder snel zou beschadigen. Daarbij worden de krasjes klein gehouden door deze beweging. Op die manier kan het vet minder gemakkelijk via de gemaakte openingen lekken, en zal alleen supernatant uit de krasjes lekken. Pas wanneer het schrapen of krassen van de naald in de streng niet meer hoorbaar is, wordt een paar millimeter naar distaal gegaan. De spanning die op de vinger staat wordt constant gehouden totdat de hele streng met de naaldaponeurotomie behandeld is. Residustrengen kunnen door palpatie opgespoord en behandeld worden. Langzaam voel je de vinger strekken en wordt de huid ter hoogte van de behandelde streng zachter. De huid van de handpalm en vinger ziet er uit als een oud speldenkussen.

Wanneer sprake is van een nodus ter hoogte van de basis-falanx wordt deze van palmail en lateraal zeer extensief benaderd met de naaldaponeurotomie. De huidverbindingen worden met een gebogen naald (figuur 2) losgemaakt van de gehele streng door een ruitenwisperbeweging te maken zodat plooiën en de dermale pits verstrijken. Zowel het



Figuur 2a. Preoperatieve stand van de hand met betrokkenheid van het eerste web, en de vierde en vijfde straal.



Figuur 2b. Na een volledige aponeurotomie van de aangedane gebieden is een volledige strekking van de vingers mogelijk.



Figuur 2c. De gebogen naald (zie figuur 2b) wordt horizontaal aan de huid ingebracht en met een ruitenwisperbeweging wordt de huid van de onderlaag losgemaakt.



Figuur 2d. Het vet wordt ingespoten na sedimentatie.



Figuur 2e. De stand van de hand na de procedure.



Figuur 2f. Resultaat 1 jaar na de ingreep.

losmaken van de huid van de strengen als het 'speldenkussen' zorgen voor een expansie van de huid en daarmee een vergroting van de ruimte waar het vet komt te liggen. Dit is noodzakelijk voor een betere oxygenatie van de graft. [2]

LIPOFILLING

Wanneer de streng volledig behandeld is met de naaldaponeurotomie en de huid losligt van de onderliggende behandelde laag, kan overgegaan worden op de lipofilling. Het vet wordt na sedimentatie gescheiden en via enkele reeds bestaande openingen met een 1 cc luerlockspuit met een lipofillingcanule met een stompe punt ingebracht. Het is belangrijk om een luerlock te gebruiken gezien de hoge druk die kan ontstaan wanneer het vet met het fibreuze weefsel ter hoogte van de tip vast komt te zitten. In de eerste jaren dat we deze techniek gebruikten, werd per vinger ongeveer 10 cc vet met supernatant ingebracht. Door de jaren wordt minder vet ingespoten.

Na de lipofilling wordt de hand verbonden met een drukverband in combinatie met een gips waarbij de vingers in maximale extensie staan en de duim in radiaal abductie (wanneer deze ook betrokken is in het ziektebeeld). Na ongeveer zeven dagen wordt het gips verwijderd. In deze periode kan het vet revasculariseren.

DE WETENSCHAP ACHTER DE TECHNIEK

In het ontstaan van Dupuytren-noduli is een grote rol weggelegd voor myofibroblastproliferatie en extracellulaire matrixsynthese. De myofibroblasten leiden tot het ontwikkelen van fibrose in de palmaire fascie met een flexiecontractuur tot gevolg. [3] Het lipoaspiraatsysteem dat gebruikt wordt bij onze techniek bevat een overvloed aan stamcellen. In een studie

bleek dat deze in het vetweefsel gelegen stamcellen de proliferatie van de contractiele myofibroblasten inhiberen. [4] Hiermee heeft de lipofilling een mogelijk negatieve invloed op het ontstaan van recidieven.

Aanvullend wordt Dupuytren gekenmerkt door atrofie en afwezigheid van subdermaal vet doordat de fibrose behorend bij Dupuytren het eigenlijke handpalm en vingervet verdringt. [5] Met de lipofilling na de aponeurotomie wordt dit vet weer teruggebracht in de handpalm en vinger.

Bij onderzoek naar lipofilling bij brandwonden is een positief effect gevonden op littekenvorming. [6]

Deze drie factoren ingebracht door de lipofilling kunnen een positief additioneel effect hebben op de aponeurotomie in de behandeling van Dupuytren.

AANBEVELING BIJ DUPUYTREN

De hybride techniek waarbij de percutane aponeurotomie gecombineerd wordt met lipofilling is een interessant samengaan van twee technieken. Waarbij de klassieke aponeurotomie een hoog recidiefpercentage kent, zou de additionele lipofilling het verschil kunnen maken zoals hierboven uitgelegd. Echter, de techniek voor de aponeurotomie gebruikt bij de lipofilling is niet vergelijkbaar, en daarmee de recidiefkansen mogelijk ook niet. Bovengenoemde techniek is in onze kliniek prospectief onderzocht met als belangrijke vragen de snelheid van terugkeer naar normaal dagelijks handelen en de recidiefkansen als evaluatie van de beide technieken. In de literatuur bestaat geen eenduidige definitie voor een recidief in het kader van Dupuytren. Na een literatuuronderzoek door onze groep werden 113 artikelen gevonden die recidiefkansen noemden waarvan bij meer dan de helft (51%) een definitie ontbrak. Wanneer wel een definitie gevonden werd, waren deze in 3 categorieën definities onder te brengen. Bij het gebruiken van deze definities op onze prospectieve gerandomiseerd verkregen dataset liep de recidiefkans uiteen van 2% tot 86%. Hieruit kan geconcludeerd worden dat studies alleen vergeleken kunnen worden wanneer een consensus bestaat over hoe een recidief te definiëren. [7] Via de Delphi-methode is, met medewerking van een internationaal panel aan deskundigen, een consensus bereikt. Hopelijk worden de resultaten hiervan binnenkort gepubliceerd. Uit de huidige resultatenresultaten van de percutane aponeurotomie in combinatie met lipofilling valt te concluderen dat geen verschil bestaat tussen de fasciëctomie en de naaldaponeurotomie met lipofilling gemeten op een jaar na de ingreep in de verbetering van de hoeken van de gewrichten. Het metacarpophalangeale gewricht is met beide technieken beter te corrigeren dan het proximale interphalangeale gewricht. Echter, de resultaten na een fasciëctomie zijn beter in de correctie van het proximale interphalangeale gewricht. Daar staat tegenover dat de fasciëctomie meer complicaties kent (ongepubliceerde data). Sinds het voltooiën van de inclusie van de genoemde studie wordt door de handchirurgen de ingreep nog steeds verricht. Met het voor handen zijn van nog een behandelmogelijkheid voor Dupuy-

tren wordt het maken van een keuze voor de handchirurgie niet gemakkelijker. Alle behandelmogelijkheden dragen met een ander gewicht bij als: contractuurcorrectie, mate van ongewenste bijwerkingen, duur tot herstel en de tijd tot een nieuw recidief. Zo zou een zelfstandig ondernemer kunnen kiezen voor een behandelmogelijkheid met een sneller herstel met een kortere tijd tot werkhervatting. De snellere kans op een recidief wordt dan als minder zwaar gewogen dan eventuele inkomstenderving bij een meer ingrijpende behandelmogelijkheid. Echter, hoe valt de balans voor de patiënt wanneer het risico op complicaties in de weegschaal wordt gelegd.



Figuur 3a. Release van het litteken aan de dorsale en palmale zijde volgens de naaldaponeurotomie techniek.

Afbeelding 3b. Lipofilling na release volgens de naaldaponeurotomie techniek.

Afbeelding 3c. Palmale zijde ter hoogte van de eerdere straal-amputatie, na volledige release van het litteken en lipofilling.

De arts heeft mogelijke andere overwegingen in het maken van de keuze tussen de verschillende behandelmogelijkheden, waarbij vergoedingen, mogelijkheid tot het doen van bepaalde technieken, keuze voor bijbehorende anesthesie op basis van leeftijd, et cetera een rol kunnen spelen. In conclusie kan op dit moment door de arts in overleg met de patiënt een keuze op maat gemaakt worden voor de gewenste behandelmethode binnen onze kliniek. [9]

LIPOFILLING IN HANDCHIRURGIE

De basis voor het gebruik van lipofilling in de hand komt vanuit de lipofilling bij pijnlijke verlittekening [10] met een mogelijk positieve invloed op de regeneratie van het littekenweefsel. [6] Voorbeelden in de handchirurgie zijn lipofilling van pijnlijke vingertoppen [11], neuomen ter hoogte van de bovenste extremiteit [12] en rejuvenatie van de hand [13].

In de vele behandelmogelijkheden van neuomen is ook de lipofilling doorgedrongen met helaas alleen literatuur gebaseerd op enkele gevallen. [12] De onderliggende gedachte lijkt in deze niet alleen mechanisch te zijn (padding van het neuroom), zoals de meeste chirurgische behandelmethoden voor neuroompijn, maar een chemisch effect door de aanwezigheid van stamcellen. Door de ervaring met de lipofilling bij Dupuytren wordt deze techniek ook gebruikt voor andere doeleinden binnen de handchirurgie in onze kliniek. Deze zijn alle van oorsprong functioneel en kunnen een esthetisch voordeel opleveren. Onderstaande is geen volledige opsomming van mogelijkheden en zeker niet wetenschappelijk. Het is een poging om een ieder tot ideeën te brengen waar lipofilling een verbetering zou kunnen geven van klachten. Tot op heden hebben we 5 patiënten behandeld in verband met neuroomklachten na een straal amputatie (1 keer 4e straal, 4 keer 2e straal), 6 behandelingen verricht in het kader van pijnlijke verlittekening, en 2 patiënten met een musculaire atrofie van de handen met klachten van druk op ossale structuren bij spieratrofie, en 53 patiënten in verband met pijnklachten van benige en peesstructuren bij hypoplastische duimen. 3 patiënten hadden een 2e straalamputatie elders ondergaan, waarbij onduidelijk was hoe de zenuwuiteinden en de intrinsieken van de 2e straal verzorgd waren. De klachten bestonden bij 1 patiënt uit het niet meer kunnen geven van een hand en onmogelijkheid om zware en lichte voorwerpen in te hand te nemen. De anderen hadden betrokkenheid van de linkerhand met klachten bij vastpakken van voorwerpen. De VAS-score voor pijn liep uiteen van 7-10 maximaal. De 4e patiënt had een 2e straalamputatie ondergaan na een malunion van een gecompliceerde distale metacarpale 2-fractuur met stijfheid als gevolg bij een ontwikkelde CRPS. Alle patiënten hadden een forse verlittekening, oppervlakkig en diep, van het geopereerde gebied. Na een release van het verlittekende gebied zoals ook bij de percutane aponeurotomie is beschreven, vond lipofilling plaats (zie afbeelding 3a-c). Alle patiënten ondervonden een forse pijnverlichting met de mogelijkheid de hand in te zetten voor algemeen dagelijkse activiteiten, zoals bijvoorbeeld weer een hand kunnen geven. Geen van allen was volledig pijnvrij.

Van de 4 behandelingen met pijnlijke verlittekening was 1 patiënt de genoemde patiënte na een straalamputatie na trauma en CRPS. Zij had een pijnlijk litteken en een atrofische huid op het dorsum van de hand. Na twee keer lipofilling van eerst een klein gebied, en daarna een groter gebied is ze in deze regio klachtenvrij. Een volgende behandeling betreft een pijnlijk verlittekening gebied na een triggervinger release. Het dwarse litteken zat verkleefd op de onderlaag in een hypotrofische omgeving, waarschijnlijk veroorzaakt door eerdere kenacortinjecties. Ook zij was klachtenvrij na de behandeling. 2 patiënten werden behandeld in het gebied van de nervus radialis superficialis en de eerste extensorloge. De eerste betrof een patiënte waarbij meerdere malen kenacort was gebruikt in de behandeling van morbus de Quervain met atrofische huid in het behandelde gebied. Hierdoor ontstonden klachten van prikkeling van de nervus radialis superficialis. Na lipofilling had ze nog zeer milde restklachten. De tweede patiënt betrof een meisje van 12, behandeld met chemotherapeuticum via de vena cephalica in genoemde regio. Door een extravasatie van het chemotherapeuticum ontstond een delle in de subcutane huid met een prikkeling van de nervus radialis superficialis. Na remissie van haar ziekte is zij met lipofilling behandeld, en is klachtenvrij.

De laatste 5 patiënten zijn vreemde eenden in de bijt. Getwijfeld kan worden over de functionele waarde of esthetische aard van de vraag bij deze kinderen. Echter, allen hadden klachten van de pronocerende basis van metacarpale 1 en/of de distale pool van het scafoïd met de overgang naar het trapezium/trapezoïdeum. 2 patiënten voelden een klik van abnormale aangelegde peesstructuren over de niet beschermde benige gedeelten. Allen waren na lipofilling klachtenvrij.

Het werkingsmechanisme bij de bovengenoemde indicaties zijn onder te verdelen in het remodeleren of reorganiseren van de subcutane huid onder een atrofisch gebied, litteken of huidtransplantaat. Door het aanbrengen van deze matrix zou een betere doorbloeding kunnen plaatsvinden met een positieve invloed op de kwaliteit van de bovenliggende huid. Anderzijds kan het aanbrengen van een volume rondom een zenuw of zenuwuiteinde als een mechanische buffer dienen. Mogelijk dat de aangebrachte stamcellen een positief effect hebben op de ervaring van pijn.

SLOTWOORD

Ondanks dat het onderliggende werkingsmechanisme van lipofilling langzaam boven water komt, zij het als mechanische buffer dan wel als biologische, is deze techniek in de laatste jaren met succes bij verschillende diagnoses gebruikt. Met al deze effectieve mogelijkheden van lipofilling in de handchirurgie waarbij de functionele problematiek de hoofdrol speelt, is het noodzakelijk dat de verzekeraars de lipofilling uit het verdomhoekje van de esthetische chirurgie halen.

LITERATUUR

1. Hovius SE, Kan HJ, Smit X, Selles RW, Cardoso E, Khouri RK. Extensive percutaneous aponeurotomy and lipografting: a new treatment for Dupuytren disease. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jul;128(1):221-8.
2. Khouri RK Jr, Khouri RE, Lujan-Hernandez JR, Khouri KR, Lancerotto L, Orgill DP. Diffusion and Perfusion: The Keys to Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2014 Oct 7;2(9):e220.
3. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 May;3(5):349-63. Review.
4. Verhoecx JS, Mudera V, Walbeehm ET, Hovius SE. Adipose-derived stem cells inhibit the contractile myofibroblast in Dupuytren's disease. *Plast Reconstr Surg* 2013 Nov;132(5):1139-48.
5. Rayan GM. Palmar fascial complex anatomy and pathology in Dupuytren's disease. *Hand Clin* 1999 Feb;15(1):73-86, vii. Review.
6. Klinger M, Marazzi M, Vigo D, Torre M. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction. *Aesthetic Plast Surg* 2008 May;32(3):465-9.
7. Kan HJ, Verrijp FW, Huisstede BM, Hovius SE, Nieuwenhoven CA van, Selles RW. The consequences of different definitions for recurrence of Dupuytren's disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013 Jan;66(1):95-103.
8. Maione L, Memeo A, Pedretti L, Verdoni F, Lisa A, Bandi V, Giannasi S, Vinci V, Mambretti A, Klinger M. Autologous fat graft as treatment of post short stature surgical correction scars. *Injury* 2014 Dec;45 Suppl 6:S126-32.
9. Murphy A, Lalonde DH, Eaton C, Denkler K, Hovius SE, Smith AA, Martin A, Biswas A, Nieuwenhoven C van. Minimally Invasive Options in Dupuytren's Contracture: Aponeurotomy, Enzymes, Stretching, and Fat Grafting. *Plast Reconstr Surg* 2014 Nov;134(5):822e-9e.
10. Maione L, Memeo A, Pedretti L, Verdoni F, Lisa A, Bandi V, Giannasi S, Vinci V, Mambretti A, Klinger M. Autologous fat graft as treatment of post short stature surgical correction scars. *Injury* 2014 Dec;45 Suppl 6:S126-32.
11. Mende K, Strub B, Meuli-Simmen C. Autologous fat grafting for painful finger scars. *J Hand Surg Eur Vol* 2014 Jul 10. pii: 1753193414543194.
12. Vaianti L, Merle M, Battiston B, Villani F, Gazzola R. Perineural fat grafting in the treatment of painful end-neuromas of the upper limb: a pilot study. *J Hand Surg Eur Vol* 2013 Jan;38(1):36-42.
13. Giunta RE, Eder M, Machens HG, Müller DF, Kovacs L. [Structural fat grafting for rejuvenation of the dorsum of the hand]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2010 Apr;42(2):143-7.

CORRESPONDENTIEADRES

C.A. van Nieuwenhoven, plastisch chirurg
Afdeling Plastische Chirurgie
Erasmus MC, Rotterdam
E-mail: c.vannieuwenhoven@erasmusmc.nl