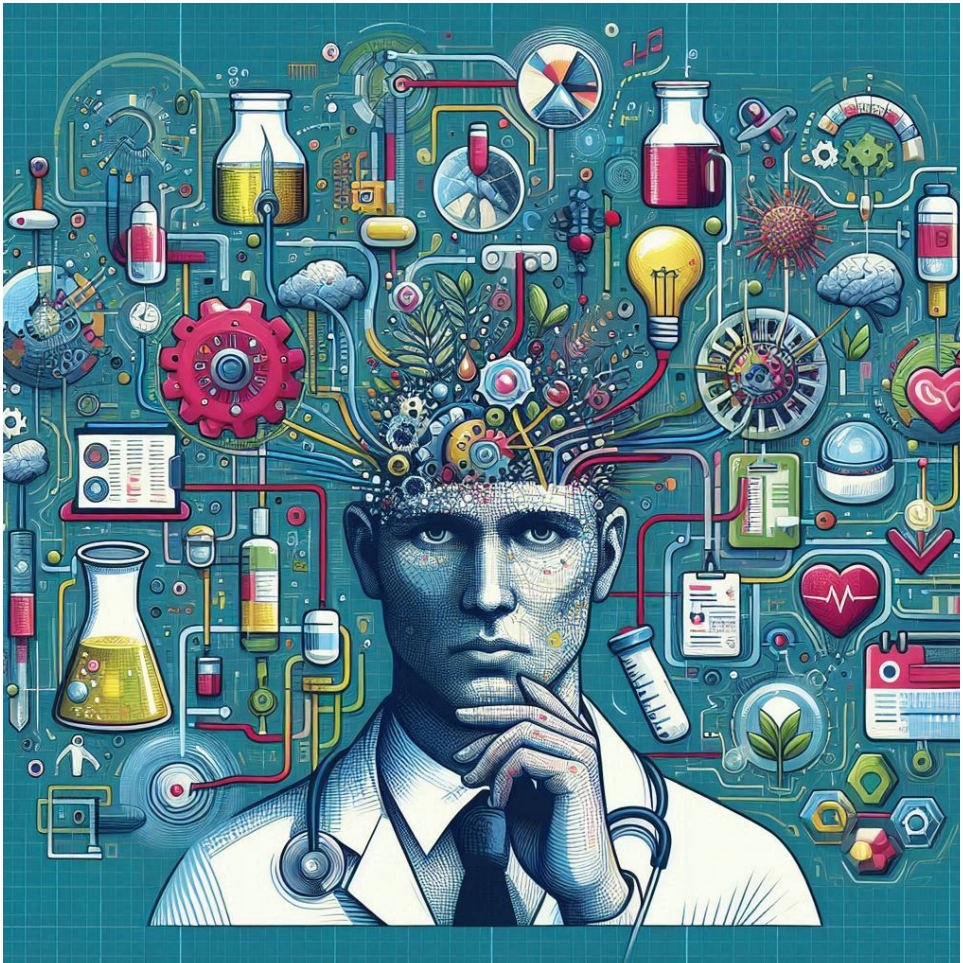




**Open Universiteit**

PROF. DR. ING. MATHIE LEERS

# **Patronen in data: Wegwijzer naar betere beslissingen**







**Open Universiteit**

PROF. DR. ING. MATHIE LEERS

# **Patronen in data: Wegwijzer naar betere beslissingen**

**Cite as**

Leers MPG (2024). Patronen in data: wegwijzer naar betere beslissingen.  
Open Universiteit, Heerlen, The Netherlands

© Copyright Mathie P.G. Leers, 2024

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior permission of M.P.G. Leers.

Ontwerp omslag: Mathie P.G. Leers  
Opmaak binnenwerk: Evelin Karsten

Printed in The Netherlands

**Disclaimer**

De verantwoordelijkheid voor de inhoud ligt volledig bij de auteur. De frontcover is ontworpen met behulp van OpenAI.

# INHOUD

1. Inleiding 7
2. Data & diagnostiek 8
3. Laboratoriumgeneeskunde & Data 10
4. Laboratoriumdata: onder de motorkap 12
5. Laboratoriumdata: Valkuilen & Uitdagingen 16
6. Evolutie in data & medische diagnostiek 18
7. Data & milieu- en leefomgevingsfactoren 19
  - 7.1 Oncologie 19
  - 7.2 Hart- en vaatziekten 22
  - 7.3 Micro- en nanoplastics 23
8. Onderzoeksagenda Data-gedreven decisionmaking in healthcare 24
  - 8.1 *Predictiemodel voor patiënten met een ernstige hart- en vaatziekte* 24
  - 8.2 *Microplastics en hun rol bij het ontstaan van hematologische maligniteiten* 27
  - 8.3 *Harmoniseren laboratoriumdata t.b.v. gebruik in predictiemodellen* 28
9. Dankwoord 29
- Referenties 32



# Patronen in data: Wegwijzer naar betere beslissingen

## Rede

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar Data-driven decisionmaking in healthcare, bij de Bèta-faculteit, vakgroep Milieuwetenschappen, Open Universiteit op

vrijdag 13 december 2024

door prof. dr. ing. Mathie P.G. Leers





## 1. INLEIDING

Mijnheer de rector magnificus, geachte decaan, waarde leden van de Bestuursraad van Zuyderland, collega's en oud-collega's, promovendi, studenten, familie, vrienden en relaties, en allen die met hun aanwezigheid – hier in de zaal en online – blijk geven van hun belangstelling,

Met groot genoegen spreek ik vandaag mijn oratie uit ter aanvaarding van het ambt van bijzonder hoogleraar in "Data-gedreven besluitvorming in de gezondheidszorg" aan de bètafaculteit van de Open Universiteit. Ik ben trots en bovenal zeer dankbaar dat jullie in groten getale naar Zuid-Limburg bent gekomen om dit bijzondere moment met mij te delen en te luisteren naar mijn rede.

Vanmiddag hebben we al enkele inspirerende verhalen gehoord over hoe data uit medische laboratoria kunnen bijdragen aan verbeterde diagnostiek. De oplettende luisteraar zal hebben opgemerkt dat het daarbij niet alleen om getallen ging, maar ook om andere vormen van data – zoals microscopische beelden en multidimensionale flowcytometrie-data – die van essentieel belang zijn voor data-gedreven besluitvorming.

In mijn oratie zal ik nader ingaan op het onderzoek naar data-gedreven besluitvorming, dat wordt uitgevoerd in samenwerking met verschillende medische specialismen binnen het Zuyderland Medisch Centrum en diverse vakgroepen aan de Open Universiteit. Om deze onderzoeksactiviteiten in context te plaatsen, zal ik eerst toelichten hoe en welke data in de diagnostiek worden gebruikt, welke soorten data in een laboratorium worden gegenereerd, welke uitdagingen daarbij komen kijken en welke vormen van data verder relevant zijn bij de ontwikkeling van medische predictiemodellen. Vervolgens zal ik mijn onderzoeksagenda presenteren, waarin ik uiteen zal zetten welke onderzoekslijnen ik verder wil ontwikkelen binnen de context van data-gedreven besluitvorming in de gezondheidszorg.

## 2.DATA & DIAGNOSTIEK

In de huidige praktijk baseren artsen hun diagnoses op een combinatie van medische gegevens en klinische parameters. Dit proces begint met de patiënt die door de dokter gezien wordt. De dokter vraagt naar de klachten, waarna er een anamnese wordt afgenomen, dat wil zeggen een gesprek over de medische voorgeschiedenis, medicatie en relevante contextuele factoren, zoals aard van de klachten, eventuele andere ziekten (oftewel comorbiditeiten), etniciteit, en eventueel recent doorgemaakte verre reizen. Daarna volgt een lichamelijk onderzoek, waarbij gegevens worden verzameld zoals lichaamsgewicht, lengte en bloeddruk. Ook kan de arts vragen naar de sociale situatie van de patiënt, bijvoorbeeld het beroep en eventuele verslavingen, zoals roken en alcoholgebruik.



Figuur 1 De dokter die poliklinisch een patiënt ontvangt

Op basis van de klachten en verkregen informatie kan de arts verschillende diagnostische tests aanvragen, zoals bloedonderzoek, röntgenfoto's, urinekweken, PET-CT-scans, weefselbiopten of genetische analyses. Deze onderzoeken worden uitgevoerd door diverse afdelingen binnen het ziekenhuis, zoals radiologie, nucleaire geneeskunde, klinische chemie, pathologie en medische microbiologie, of door externe laboratoria, zoals de cytogenetica-afdeling van een nabij gelegen universitair medisch centrum. De resultaten van deze onderzoeken komen vaak gefaseerd binnen: sommige uitslagen zijn binnen een uur beschikbaar, terwijl andere tests weken of zelfs maanden kunnen duren. Daarom wordt de patiënt meestal uitgenodigd voor een vervolfgafspraak op een moment dat alle resultaten bekend zijn.

Kort voordat de vervolgspraak plaatsvindt, bekijkt de arts de resultaten en stelt hij op basis van alle beschikbare data een differentiaaldiagnose op. Dit houdt in dat de arts uit een reeks mogelijke aandoeningen de meest waarschijnlijke diagnoses kiest. Dit proces speelt zich grotendeels af in het brein van de arts, waarbij ervaring, voortdurende bijscholing, communicatieve vaardigheden, de informatie die de patiënt geeft en de beschikbare tijd een cruciale rol spelen in de accuraatheid van de diagnose.

Aan de hand van onder andere laboratoriumresultaten trekken medisch specialisten belangrijke conclusies over mogelijke diagnoses, beslissen zij over de noodzaak en eventuele aanpassing van behandelingen, en evalueren ze het succes van ingezette therapieën. Onderzoek wijst uit dat laboratoriumtesten een essentiële rol spelen bij medische besluitvorming. (1) Een nauwkeurige diagnose vormt de basis voor deze besluitvorming en is essentieel voor het leveren van effectieve en kwalitatieve zorg. Uit een groot onderzoek onder volwassenen in 2017 bleek dat gemiste, onjuiste of vertraagde diagnoses de meest voorkomende oorzaak zijn van medische fouten, die samen bijna 60% van deze fouten verklaart.(2) In de nabije toekomst zal het stellen van een correcte medische diagnose steeds vaker ondersteund worden door kunstmatige intelligentie, oftewel artificial intelligence. Het ontwikkelen van algoritmen die alle beschikbare gegevens over een individu integraal benutten in het diagnostische proces, vereist een multidisciplinaire aanpak waarbij niet alleen zorgprofessionals en patiënten, maar ook 'data scientists' betrokken zijn.

### 3. LABORATORIUMGENEESKUNDE & DATA

In ziekenhuizen wordt laboratoriumdiagnostiek verzorgd door drie grote disciplines: klinische pathologie, medische microbiologie en klinische chemie. Klinische chemie is een tak van de analytische chemie die zich richt op de analyse van lichaamsvochten van patiënten (hersenvocht, buikvocht maar meestal bloed en urine), met als doel het stellen van diagnoses, het voorkomen van ziekten en het monitoren van behandelingen. In sommige landen staat dit vakgebied ook bekend als “pathobiochemie”, wat de nauwe relatie tussen chemie en ziekte benadrukt. Het vakgebied kent verschillende specialisaties, waaronder algemene klinische chemie, hematologie, endocrinologie, metabole ziekten, en mogelijk binnenkort ook immunologie.(3) In al deze subspecialisaties speelt moleculaire diagnostiek ook een belangrijke rol.

Klinisch chemisch onderzoek wordt in Nederland meestal in een ziekenhuislaboratorium uitgevoerd op verzoek van een arts, zoals een huisarts, verpleeghuisarts, of medisch specialist, maar ook door bijvoorbeeld verloskundigen. De verantwoordelijkheid voor het proces – van de afname van het patiëntmateriaal tot aan de rapportage van de resultaten aan de aanvrager – ligt bij de laboratoriumspecialist Klinische Chemie, ook wel klinisch chemicus genoemd.



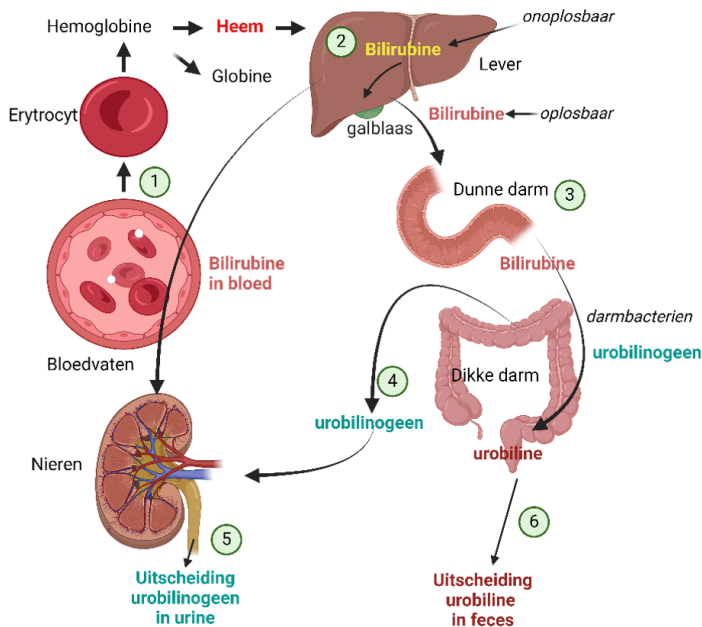
Figuur 2 Klinisch chemisch & Hematologisch laboratorium Zuyderland MC

Ikzelf werk inmiddels ruim 17 jaar als klinisch chemicus in het Zuyderland Medisch Centrum, een ziekenhuis met laboratoria op twee locaties, in Sittard-Geleen en hier in Heerlen. Ons laboratorium, onderdeel van een van de grootste STZ-ziekenhuizen in Nederland, beschikt over een omvangrijke, sterk gerobotiseerde en geautomatiseerde afdeling.

Dagelijks ontvangen wij gemiddeld 5.000 bloedbuisjes, waarvan ongeveer 70% afkomstig is uit het ziekenhuis en 30% van externe aanvragers zoals huisartsen en verpleeghuizen. Met gemiddeld vijf testen per buisje produceren we ongeveer 25.000 laboratoriumresultaten per dag. Hiervan wordt 85% uitgevoerd op grote geautomatiseerde analysestraten die worden aangestuurd door ons laboratoriuminformatiesysteem (LIS), dat zowel de monsterlogistiek als het analyseproces beheert en de resultaten rapporteert. De resterende 15% van de testen wordt handmatig uitgevoerd, omdat het aantal monsters te klein is voor grootschalige apparatuur, of omdat specifieke verbindingen of cellen moeten worden geanalyseerd met zeer gevoelige of gespecialiseerde apparatuur.

## 4. LABORATORIUMDATA: ONDER DE MOTORKAP

Met deze korte, en zeker niet volledige, beschrijving van het vakgebied Klinische Chemie wil ik illustreren hoeveel data wij dagelijks genereren. De meest bekende resultaten zijn de numerieke waarden, ofwel de getallen die meestal het eindresultaat vormen van een chemische of natuurkundige reactie. Een voorbeeld hiervan is bilirubine, dat in Nederland wordt uitgedrukt in micromol per liter.



Figuur 3 Metabolisme van hemoglobine (gemaakt met BioRender)

Bilirubine is een afbraakproduct van het heem-gedeelte van hemoglobine. Hemoglobine is het eiwit dat aanwezig is in de rode bloedcellen en verantwoordelijk is voor het zuurstoftransport. Het afbraakproduct bilirubine heeft van nature een gele kleur. Het wordt geproduceerd in de lever en komt deels in het bloed terecht. (4) Wanneer de lever minder goed functioneert of als er een verstopping is in de afvoerende galwegen, kan de bilirubineconcentratie in bloed stijgen, wat leidt tot geelzucht, oftewel icterus.



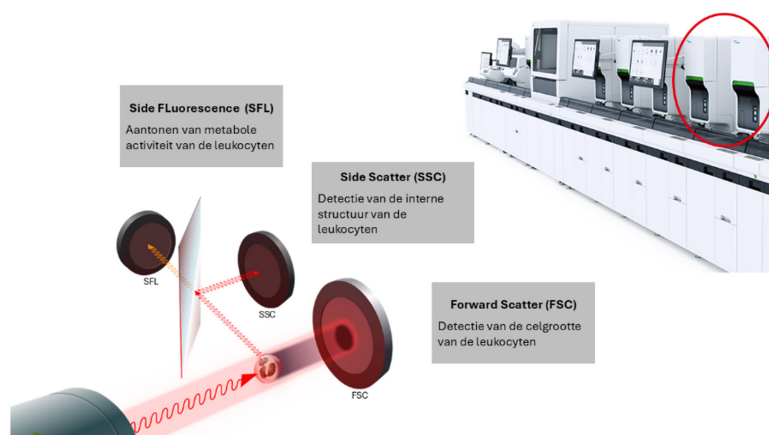
Figuur 4 Aspect plasma bloed (normaal, icterisch, hemolytisch, lipemisch)

De gele kleur die dan ontstaat, is zichtbaar in het bloedplasma - het waterige deel van het bloed - en kan zelfs met het blote oog worden waargenomen. Veel testen in een klinisch-chemisch laboratorium zijn gebaseerd op een kleurreactie of kleuromslag. De kleurintensiteit wordt vervolgens gemeten door spectrofotometrie. Een te hoge bilirubineconcentratie, zoals bij icterus, kan andere metingen in hetzelfde plasmamonster beïnvloeden. Naast icterus kunnen ook hemolyse en lipemie de laboratoriumresultaten vertekenen. Om de betrouwbaarheid van de resultaten te waarborgen, meten we bij elke bloedafname het plasma spectrofotometrisch door bij verschillende golflengten.<sup>(5)</sup> Zo verzamelen we voldoende informatie om te bepalen of er sprake is van interferentie door hemolyse, icterus of lipemie. Dit wordt ook de HIL-index genoemd, waarbij "H" staat voor hemolyse, oftewel de vermenging met inhoud van rode bloedcellen, bijvoorbeeld door te lang stuwen bij de bloedafname, "I" voor icterus, en "L" voor lipemie, veroorzaakt door vetdeeltjes, zoals triglyceriden, en dit komt vaak door het nuttigen van een vette maaltijd kort voor de bloedafname.<sup>(5)</sup>

De HIL-index wordt doorgaans niet standaard aan artsen gerapporteerd, maar is voor ons, klinisch chemici, belangrijk om de kwaliteit van het bloedmonster te beoordelen. We kunnen hiermee bijvoorbeeld controleren of de rode bloedcellen intact zijn gebleven en of er geen lekkage heeft plaatsgevonden, wat anders tot verhoogde waarden zou kunnen leiden. Ook zien we of de patiënt nuchter was of kort voor de afname een vette maaltijd heeft gegeten. Dit soort informatie wordt 'onder de motorkap' van de analyzer gegenereerd, wordt meestal niet standaard gerapporteerd, maar kan wel leiden tot het niet vrijgeven van de laboratoriumresultaten.<sup>(5)</sup>

Naast numerieke waarden gebruiken we in het laboratorium ook categorische variabelen, zoals het bloedgroepstype bv ABO. Daarnaast rapporteren we soms numerieke resultaten als categorische uitkomsten, bijvoorbeeld als “positief/negatief” of “aanwezig/afwezig.” Een voorbeeld hiervan vindt plaats bij DNA-onderzoek naar de aanwezigheid van de BCR::ABL-1 mutatie, die een rol speelt bij chronische myeloïde leukemie, een hematologische maligniteit. Deze test wordt uitgevoerd met een polymerase-kettingreactie (PCR), waarbij een specifiek stuk DNA in een cyclisch proces wordt vermeerderd tot er een meetbaar signaal ontstaat. Bij lage mutatieconcentraties zijn er meer cycli nodig om een signaal te detecteren; bij hoge concentraties verschijnt het signaal snel. Het aantal cycli dat nodig is voor een meetbaar signaal heet de “cycle time” of Ct-waarde. Een Ct-waarde onder 35 wordt vaak als positief beschouwd, en een Ct boven de 35 als negatief. Bij de diagnose-stelling wordt de uitslag gerapporteerd als positief/negatief, maar tijdens de behandeling rapporteren we een afgeleide van het reactieverloop en de Ct-waarde, waarmee inzicht wordt verkregen in de hoeveelheid gemuteerd DNA die nog aanwezig is en of de behandeling effectief is.

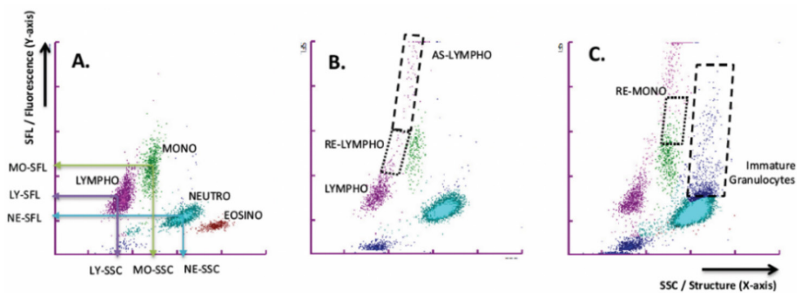
Een derde voorbeeld van ‘onder-de-motorkap’-data betreft de meest aangevraagde laboratoriumtest wereldwijd: het volledig bloedbeeld. In een bloedmonster bepalen we dan onder andere de concentratie van leukocyten, erythrocyten en trombocyten en het hemoglobinegehalte. Deze analyse vindt plaats op een celteller, of hemocytometer, die is uitgerust met een flowcytometer. Hierbij passeren de bloedcellen één voor één een laserstraal, waardoor het laserlicht verstrooid wordt en informatie geeft over de grootte en structuur van de cellen. Daarnaast wordt het bloedmonster gekleurd met fluorescerende kleurstoffen.



Figuur 5 Werking van een hemocytometer



Hierdoor kunnen verschillende celpopulaties in het bloed worden geïdentificeerd en gekwantificeerd. Er worden zo'n 15 verschillende parameters gemeten en gerapporteerd. Minder bekend is dat moderne hemocytometers daarnaast zo'n 300 extra parameters meten, die we in Zuiderland wel opslaan, maar die we niet standaard rapporteren.



Figuur 6 Enkele voorbeelden van cell population data (CPD) gemeten op een hemocytometer (bron:(6))

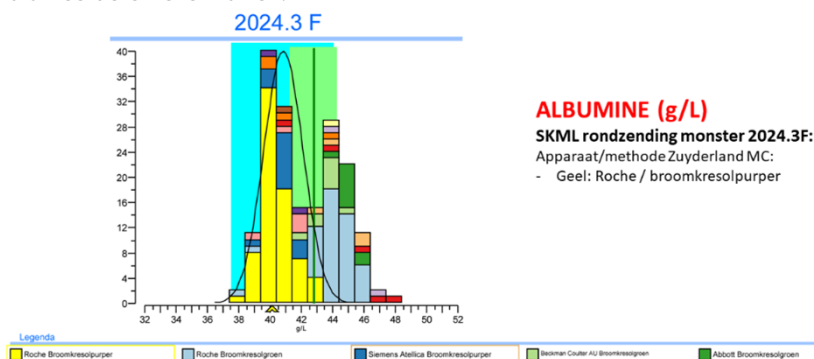
Deze extra gegevens, "cell population data", bevatten bijvoorbeeld informatie over de grootte en de mate van granulatie van de verschillende soorten witte bloedcellen, en de permeabiliteit van het celmembraan voor kleurstoffen die we gebruiken om leukocytensubpopulaties te meten. In een uitgebreide studie naar patiënten met COVID-19 (SARS-CoV-2), konden we met deze researchparameters patiënten identificeren die risico liepen op een ernstig ziekteverloop met een cytokine-release syndroom.(6) Ook bleek deze data waardevol bij het onderscheiden van drie ziektebeelden die zich presenteren met hetzelfde klinische beeld, namelijk dat van een rood gezwollen been: diepveneuze thrombose, erysipelas en thromboflebitis. Deze hebben alledrie een andere pathofysiologie en vereisen dus ook een andere aanpak en behandelingsstrategie.(7)

Naast deze voorbeelden van laboratoriumdata genereren we in ons laboratorium ook andere soorten gegevens, zoals digitale beelden van cellen of structuren in lichaamsvloeistoffen en complexe, multidimensionale data over eiwit-, DNA- en RNA-structuren. Bovendien verzamelen we ook zogenaamde meta-data waarin logistieke informatie verborgen is, zoals het tijdstip van afname, wie de afname verrichtte, wanneer het monster op het laboratorium arriveerde, wanneer het op de analyzer werd geplaatst, en wanneer de resultaten werden vrijgegeven.

De automatisering in het Klinisch Chemisch Laboratorium begon al eind jaren 80, en sinds de vroege jaren 90 worden alle numerieke en categorische gegevens gekoppeld aan de patiënt en opgeslagen in ons laboratoriuminformatiesysteem. Inmiddels beschikken we over een enorme hoeveelheid data die elke dag verder blijft groeien.

## 5. LABORATORIUMDATA: VALKUILEN & UITDAGINGEN

Wat vaak over het hoofd wordt gezien, is dat elk laboratorium zelf bepaalt welke apparatuur en testmethoden het gebruikt. De klinisch chemicus is eindverantwoordelijk voor de keuze van welk merk apparaat en welke methode dat wordt toegepast in zijn laboratorium. Wanneer er meerdere apparaten of methoden in één laboratorium worden gebruikt voor dezelfde test, moet worden vastgesteld of de resultaten onderling voldoende overeenkomen om betrouwbaar en consistent te kunnen rapporteren. Dit geldt ook voor de interpretatie en uitwisseling van uitslagen uit andere laboratoria, zoals die van een ander ziekenhuis, zodat resultaten veilig in hetzelfde patiëntendossier kunnen worden samengebracht. Dit is uiteraard ook van enorm belang wanneer men data-analyses wil verrichten op datasets afkomstig uit meerdere ziekenhuizen.



Figuur 7 Resultaten deelnemers SKML rondzending-monster voor albumine

Helaas ontstaan op dit vlak vaak problemen in de data-science wereld, waardoor testresultaten tussen verschillende laboratoria niet zomaar vergelijkbaar zijn. Een voorbeeld hiervan is de bepaling van albumine, die meestal wordt uitgevoerd op grote chemie-analysers zoals die van de firma Roche en Siemens. Laboratoria kunnen hierbij vervolgens kiezen uit de broomkresolpurper- of broomkresolgroen-methode; beide methoden worden in Nederland gebruikt, maar de broomkresolgroenmethode levert doorgaans iets hogere waarden op.<sup>(8)</sup> Dit verschil wordt zichtbaar in de resultaten van externe kwaliteitsrondzendingen van de Stichting Kwaliteitsbewaking Medische Laboratoria (SKML), waaraan alle ISO15189-gecertificeerde medische laboratoria in Nederland deelnemen. Hieruit

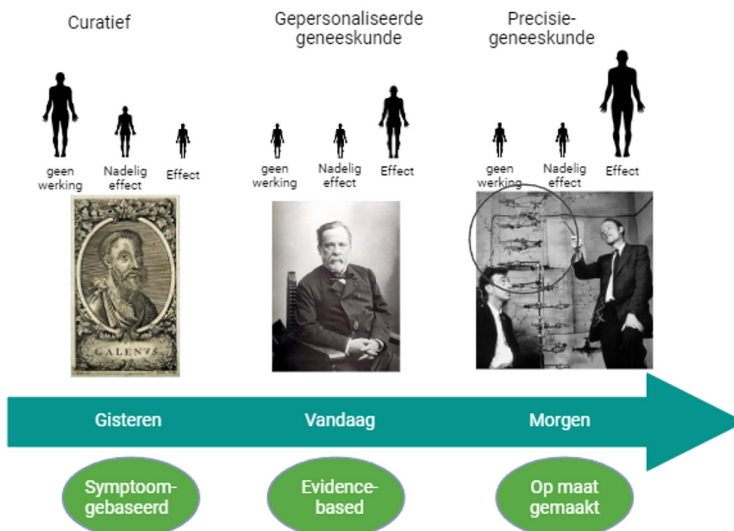
blijkt dat laboratoria die de broomkresolgroen-methode op een Roche-analyzer gebruiken, hogere waarden rapporteren (en de albumine in bepaalde patiëntencategorieën ietsjes overschatten) dan laboratoria die de purper-methode toepassen.(8)

Waarom vertel ik dit en waarom is dit belangrijk? Omdat voorspellende modellen die gebruikmaken van laboratoriumresultaten, zelden corrigeren voor het specifieke type analyzer en methode. Hierdoor werkt een algoritme vaak uitstekend in het centrum waar het is ontwikkeld, maar kan de nauwkeurigheid sterk afnemen bij implementatie in andere centra.

## 6. EVOLUTIE IN DATA & MEDISCHE DIAGNOSTIEK

De laboratoriumdiagnostiek heeft zich de afgelopen decennia spectaculair ontwikkeld. Enkele baanbrekende ontdekkingen uit de vorige eeuw hebben geleid tot technieken die de huidige medische wetenschap in een stroomversnelling hebben gebracht. Zo legden Watson en Crick in 1953 (9) de basis voor de moleculaire diagnostiek en genomics door de structuur van DNA te ontrafelen. Dit leidde eind jaren '80 tot de ontwikkeling van de polymerasekettingreactie (PCR), een fundamentele techniek in de genetica. Een ander doorbraak kwam van Köhler en Milstein, die halverwege de jaren '70 de hybridomatechniek ontwikkelden voor de productie van monoklonale antilichamen. (10) Dit vormde de basis voor proteomics en gaf een impuls aan de ontwikkeling van immunotherapie, tegenwoordig een cruciaal onderdeel van kankerbehandelingen.

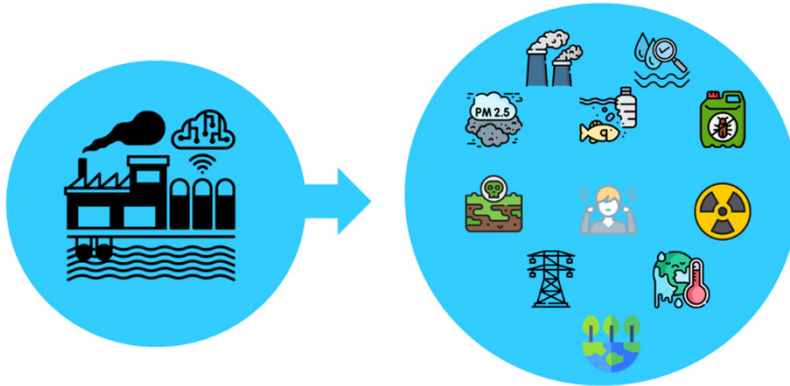
De zogenaamde "Omics"-technieken – waaronder genomics, transcriptomics, proteomics, epigenomics en metabolomics – hebben de laboratoriumgeneeskunde ingrijpend veranderd en de weg vrijgemaakt voor systeembioïogie. Door deze technieken krijgen we beter inzicht in pathofysiologische processen, wat de geneeskunde doet evolueren naar een gepersonaliseerde en precisiegerichte benadering van ziekten. In dit proces ligt de nadruk niet alleen op het genereren van data, maar ook op het beheren, integreren, analyseren en interpreteren ervan.



Figuur 8 De veranderingen in de geneeskunde binnen de afgelopen eeuw. Van reactief naar pro-actief

## 7. DATA & MILIEU- EN LEEFOMGEVINGSFACTOREN

De gezondheid van mensen wordt beïnvloed door een breed scala aan interne en externe factoren, waarbij de fysieke leefomgeving een aanzienlijke rol speelt. In Nederland wordt naar schatting 2-5% van de ziektelast veroorzaakt door milieufactoren.(11)



Figuur 9 Milieufactoren en gezondheid

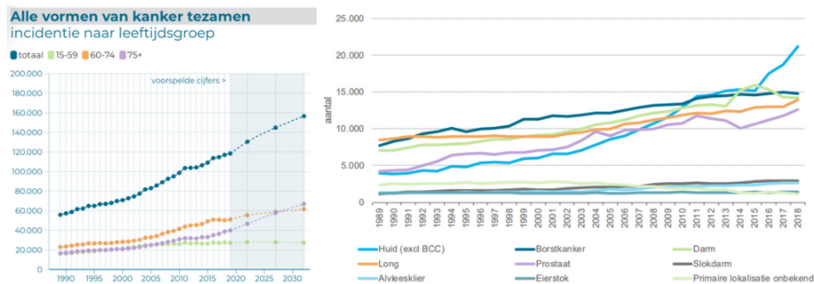
Belangrijke oorzaken hiervan zijn fijnstof, stikstofuitstoot, ozon, geluids-overlast, UV-straling en vocht in woningen. Zo zijn er meldingen van een verhoogde ziektelast bij bewoners in de nabijheid van Tata Steel in IJmuiden, evenals zorgen over de volksgezondheid door PFAS-uitstoot van Chemours in Zuid-Holland.

Ook het gebruik van bestrijdingsmiddelen is een actueel onderwerp. Hoogleraar Neurologie Bas Bloem van het Radboud UMC onderzoekt of er een verband bestaat tussen het bestrijdingsmiddel glyfosaat en de ziekte van Parkinson. Bij diermodellen is deze relatie aangetoond (12), maar bij mensen is het bewijs tot nu toe beperkt tot casestudies. (13) Onderzoek tonen aan dat milieufactoren aanzienlijk kunnen bijdragen aan aandoeningen zoals kanker, chronische longziekten (zoals COPD) en hart- en vaatziekten. Deze drie vormen van chronische ziekten zijn wereldwijd en in Nederland het meest voorkomend.

### 7.1 Oncologie

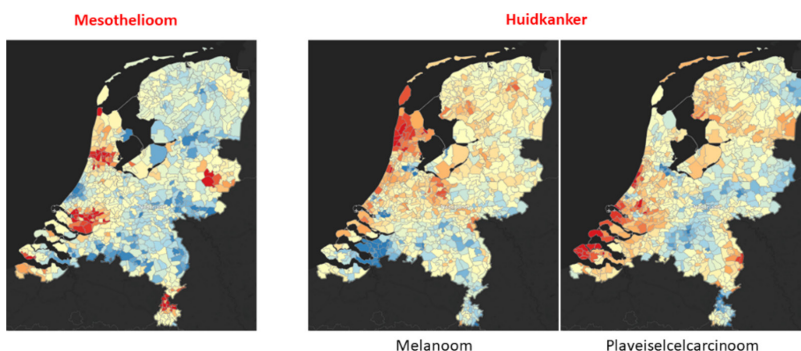
In de afgelopen decennia is ons begrip van het ontstaan van kanker op cellulair en subcellulair niveau sterk toegenomen. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe succesvolle behandelingen, zoals dat bijvoorbeeld van chronische myeloïde leukemie, de hematologische maligniteit, die ik al eerder genoemd heb. Doordat bekend werd wat de fout in het DNA is, en

wat voor gevolgen deze fout heeft, zijn er nieuwe medicijnen ontwikkeld, de tyrosinekinase-remmers, waardoor de 10-jaaroverleving van chronische myeloïde leukemie steeg van 20% begin jaren '80 naar 80-90% nu.(14)



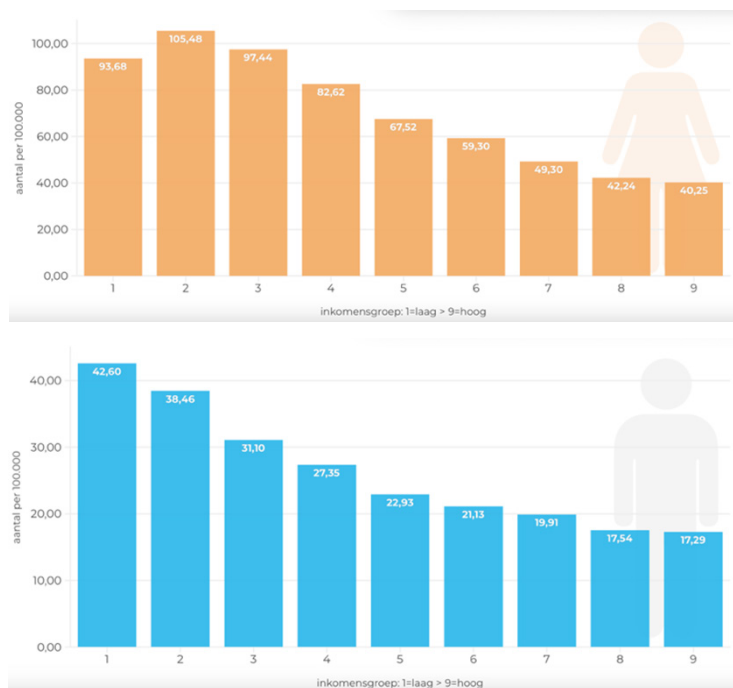
Figuur 10 Incidentie alle vormen van kanker (links) en voor de meest voorkomende vormen afzonderlijk (rechts) 1990-2030 (Bron: IKNL)

Ondanks deze successen blijft het aantal kankerdiagnoses toenemen. In de afgelopen 30 jaar is het aantal gevallen verdubbeld, van 60.000 in 1990 naar 120.000 in 2020. Dit verschilt per kankertype; het aantal huidkankergevallen is vervijfvoudigd, terwijl het aantal blaaskankerdiagnoses slechts licht is gestegen. Door de vergrijzing van de bevolking neemt de incidentie van kanker toe, omdat DNA-schade zich met de jaren opstapelt, door onder andere factoren als roken, UV-straling, blootstelling aan giftige stoffen en voedingsgewoonten. Hoewel cellen in staat zijn DNA-schade te herstellen, blijven kleine fouten soms onopgemerkt. Wanneer voldoende schadelijke mutaties optreden in genen die de balans tussen celgroei en celdood reguleren, kan een cel kwaadaardig worden.



Figuur 11 Incidentie mesotheliom en huidkanker NL (bron: Kankeratlas.nl)

Met de vergrijzing en ouder wordende bevolking in Nederland zal de incidentie van kanker naar verwachting blijven stijgen. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) registreert alle kankergevallen in Nederland, en publiceert deze gegevens op [Kankeratlas.nl](http://Kankeratlas.nl).<sup>(15)</sup> Deze kaart laat onder meer zien dat longvlieskanker, oftewel het mesotheliom, vaker voorkomt in het Rotterdamse havengebied, rond IJmuiden, en nabij het voormalige DSM-terrein (nu Chemelot) in Sittard-Geleen. Mesotheliom wordt veroorzaakt door langdurige blootstelling aan asbestvezels en komt vooral voor bij beroepsgroepen met een geschiedenis van asbestblootstelling. Ook huidkanker toont regionale patronen. Melanoom, een van de vormen van huidkanker, komt veel voor in Noord-Holland, met concentraties rond Zandvoort en Noordwijk aan Zee, terwijl het plaveiselcelcarcinoom vaker voorkomt langs de kust van Zeeland. De belangrijkste risicofactor voor huidkanker is blootstelling aan UV-straling, wat opnieuw de sterke relatie tussen milieuomstandigheden en gezondheid benadrukt.



Figuur 12 Incidentie longkanker bij vrouwen (boven) en hoofdhalskanker bij mannen (onder) ingedeeld per inkomensgroep (Bron: IKNL-SES drieluik)

Daarnaast blijkt uit onderzoek dat sociaaleconomische status een grote invloed heeft op de gezondheid en levensverwachting. Mensen met een laag inkomen leven gemiddeld acht jaar korter en ervaren al 21 jaar eerder gezondheidsproblemen dan mensen met een hoger inkomen. (16) Zij hebben vaker last van chronische aandoeningen zoals diabetes type 2, COPD en depressie. Dit patroon is ook zichtbaar bij verschillende vormen van kanker, zoals longkanker bij vrouwen en hoofdhalsskanker bij mannen. (16) Onderzoek van het IKNL toont bovendien aan dat mensen met een lagere sociaaleconomische status minder vaak deelnemen aan bevolkingsonderzoeken en het HPV-vaccinatieprogramma. (16)

## 7.2 Hart- en vaatziekten

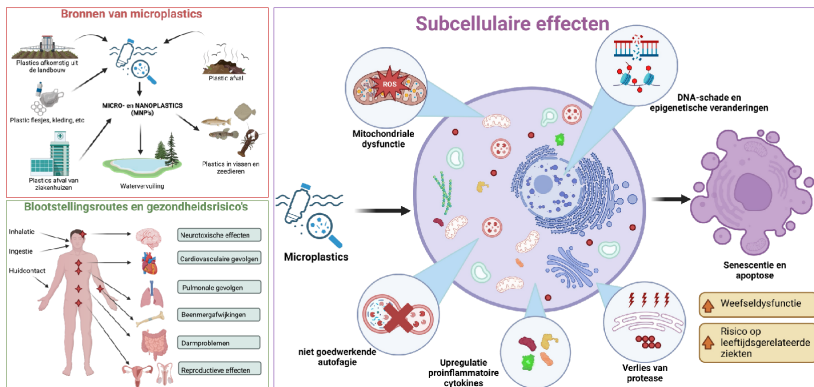
Hart- en vaatziekten vormen een andere veelvoorkomende aandoening. Studies suggereren dat minstens 18% van de sterfgevallen door hart- en vaatziekten in Europa te wijten is aan milieufactoren zoals luchtvervuiling (vooral NO<sub>2</sub>), fijnstof, houtrook, schadelijke stoffen zoals PFAS, extreme temperaturen, geluidsoverlast, passief roken en zware metalen. (17,18) Fijnstof en andere verbrandingsproducten komen zowel binnen- als buitenshuis voor. Ingeademde deeltjes kunnen niet alleen de longfunctie aantasten, maar ook het risico op hart- en vaatziekten aanzienlijk verhogen. Zo toont onderzoek van professor Claeys, cardioloog in het ziekenhuis van Antwerpen, aan dat al na twee uur blootstelling aan vervuilde lucht een meetbare stijging van de diastolische bloeddruk (de onderdruk) optreedt. (19)

Geluidsoverlast is eveneens een belangrijke risicofactor. Duits onderzoek laat zien dat verkeersgeluid het risico op een hartinfarct aanzienlijk verhoogt: bij elke toename van 10 decibel stijgt dit risico met 14%. (20) Belgische onderzoekers ontdekten verder dat nachtelijke blootstelling aan vliegtuigeluid bij gezonde proefpersonen leidt tot verhoogde adrenalineproductie en een stijging van de bloeddruk. (21) Recente multicenterstudie toonde bovendien aan dat langdurige blootstelling aan luchtvervuiling (fijnstof, stikstofdioxide en stikstofmonoxide) geassocieerd is met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een abdominaal aorta-aneurysma. (22)

Naast deze bekende verbanden is er echter weinig onderzoek gedaan naar andere milieufactoren, zoals nachtelijke lichtvervuiling, gecombineerde effecten van verschillende chemische stoffen maar ook de gevolgen van microplastics.



### 7.3 Micro- en nanoplastics



Figuur 13 Micro- en nanoplastics en hun effect op milieu, gezondheid en subcellulair niveau (23,24)

Micro- en nanoplastics zijn een belangrijke, maar nog weinig onderzochte milieufactor in de medische wetenschap. Deze deeltjes kunnen via verschillende routes het lichaam binnendringen, bijvoorbeeld via voeding, ingeademde lucht of huidcontact.(23) Ze variëren sterk in grootte (van millimeters tot nanometers) en type.(25) Bovendien bevatten microplastics vaak chemische toevoegingen, zogenaamde additieven, die op zichzelf al toxisch kunnen zijn en eenmaal in het lichaam kunnen vrijkomen. Uitcelweekstudies en diervormen blijkt dat blootstelling aan microplastics mitochondriale stressreacties in cellen kan veroorzaken.(24,26) Daarnaast kunnen deze lichaamsvreemde deeltjes een immuunrespons opwekken. De mogelijke gezondheidsrisico's van microplastics vragen daarom om meer aandacht in medisch wetenschappelijk onderzoek.

## 8. ONDERZOEKSAGENDA DATA- GEDREVEN DECISIONMAKING IN HEALTHCARE

Hopelijk heb ik u kunnen overtuigen van de vele factoren en parameters die de menselijke gezondheid beïnvloeden. In de medische wereld ligt de nadruk vaak op data en metingen die binnen de muren van het ziekenhuis worden verzameld. Met mijn leerstoel wil ik deze focus verbreden door ook gezondheidsfactoren buiten het ziekenhuis in kaart te brengen, en deze mee te nemen bij de ontwikkeling van data-gedreven modellen. Dit omvat omgevingsfactoren waaraan patiënten gedurende hun leven zijn blootgesteld, zoals milieufactoren, maar ook de sociaaleconomische status van patiënt.

Om dit te realiseren maken we onder andere gebruik van geoinformatiesystemen. Van elke patiënt is de woonlocatie bekend, en op postcodeniveau kunnen we bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gegevens opvragen over milieufactoren zoals luchtkwaliteit, fijnstofconcentraties en de nabijheid van (snel)wegen. Daarnaast biedt het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) waardevolle data over de sociaaleconomische status van bewoners per postcode. Deze informatie willen we integreren in voorspellende modellen.

Daarnaast heb ik het vandaag ook gehad over de valkuilen en uitdagingen die we tegenkomen bij het gebruik van laboratoriumdata. In mijn leerstoel wil ik onderzoeken hoe wij laboratoriumdata, die in verschillende centra worden gegenereerd, kunnen harmoniseren zodat ze accuraat kunnen worden gebruikt bij de ontwikkeling en de implementatie van predictiemodellen in andere ziekenhuizen.

Ik licht dit graag verder toe aan de hand van twee onderzoeklijnen.

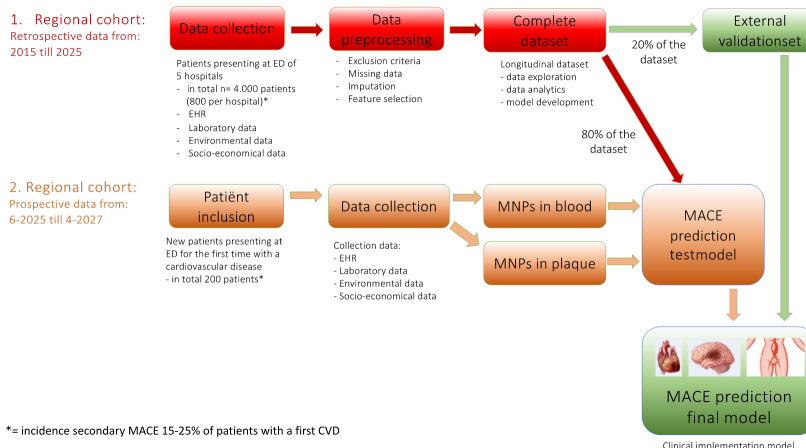
### 8.1 Predictiemodel voor patiënten met een ernstige hart- en vaatziekte

Atherosclerose is de belangrijkste oorzaak van hart- en vaatziekten en wereldwijd de voornaamste doodsoorzaak. Deze aandoening omvat onder andere het hart- en herseninfarcten, maar ook perifere vaatlijden en aneurysmata. De incidentie van atherosclerose blijft toenemen, en patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten (CVD) hebben een risico van ongeveer 17% op een volgend groot cardiovasculair

incident (MACE) binnen tien jaar. Bij specifieke groepen, zoals mensen met een abdominaal aorta-aneurysma of polyvasculaire aandoeningen, kan dit risico zelfs boven de 30% liggen.(27)

Elk nieuw incident leidt tot een verlies aan kwaliteit van leven voor de patiënt, legt een zware druk op de gezondheidszorg en brengt aanzienlijke kosten met zich mee. In de afgelopen twintig jaar hebben richtlijnen voor preventie van hart- en vaatziekten zich voornamelijk gericht op individuele risicofactoren, waarbij sociaaleconomische en milieufactoren grotendeels buiten beschouwing zijn gelaten. Er is echter steeds meer bewijs dat omgevingsfactoren zoals luchtvervuiling, lawaai en klimaat-gerelateerde stressoren bijdragen aan het risico op cardiovasculaire ziekten. Deze stressfactoren beïnvloeden de stressrespons en het dag/nachtritme, wat op zijn beurt risicofactoren zoals hypertensie en obesitas kan verergeren. (28,29)

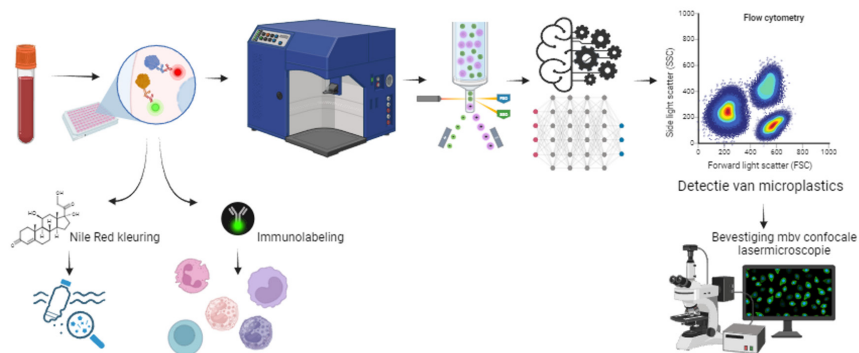
Ontsteking speelt een centrale rol in de ontwikkeling van atherosclerose, en specifieke typen leukocyten worden in verband gebracht met cardiovasculaire ziekten. Onderzoek toont aan dat anti-inflammatoire behandelingen het risico op secundaire MACE's kunnen verlagen.(30,31) Recente studies suggereren ook dat micro- en nanoplastics, die in het bloed en in vaatwanden zijn aangetroffen, mogelijk bijdragen aan ontstekingen en zo het risico op MACE verhogen.(32,33) Daarnaast hebben onderzoekers van UMC Utrecht ontdekt dat celpopulaties in het bloedbeeld, de eerder genoemde 'cell population data', onafhankelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op beroerte en myocardinfarct.(34)



Figuur 14 Studie design PLASTIC-studie

Het eerste onderzoek binnen mijn leerstoel omvat zowel een retrospectief als een prospectief deel. Voor de retrospectieve studie zullen we alle patiënten includeren die de afgelopen tien jaar een cardiovasculair incident hebben doorgemaakt, zoals een hartinfarct, beroerte of perifere vaatlijden. Voor deze groep verzamelen en koppelen we uiteenlopende data, waaronder ziekenhuisgegevens, routinematig verzamelde laboratoriumwaarden en celpopulatiegegevens uit het volledige bloedbeeld. Daarnaast verzamelen we op basis van de zes-cijferige postcode informatie over milieufactoren en sociaaleconomische status. Voor deze patiënten analyseren we ook de follow-upgegevens en ontwikkelen we een predictiemodel om te identificeren welke patiënten binnen zes maanden mogelijk een secundaire MACE zullen ontwikkelen. Dit model wordt gevalideerd met gegevens van een andere deelnemende instelling.

Tegelijkertijd starten we een prospectieve studie waarin nieuwe patiënten worden geïncludeerd die zich presenteren met een cardiovasculair incident. Voor deze groep verzamelen we dezelfde gegevens als in de retrospectieve studie en nemen we daarnaast een bloedmonster af om de aanwezigheid van micro- en nanoplastics te onderzoeken. Samen met collega's van de Open Universiteit ontwikkelen we een nieuwe multiparameter flowcytometrische methode om microplastics in bloed aan te tonen en gelijktijdig de impact van microplastics op immuuncellen in het bloed te bestuderen.



Figuur15 Multiparameter flowcytometrische detectie van micro- en nanoplastics in bloed

Een deel van de patiënten in de prospectieve studie zal, als onderdeel van reguliere zorg, een chirurgische ingreep ondergaan waarbij een stukje atherosclerotische plaque wordt verwijderd om de bloedstroom te herstellen. Met toestemming van de patiënt analyseren we deze plaque met de flowcytometrische techniek om na te gaan of er micro- en nanoplastics aanwezig zijn en welke immuunstatus de plaque vertoont.

## 8.2 Microplastics en hun rol bij het ontstaan van hematologische maligniteiten

Het tweede voorbeeld richt zich op de rol van microplastics bij het ontstaan van hematologische maligniteiten. Een recente studie heeft aangetoond dat microplastics kunnen doordringen tot in het beenmerg, waar ze mogelijk het hematopoïetische systeem beschadigen.<sup>(35)</sup> Hoewel nog onbekend is hoe microplastics het beenmerg bereiken en via welk pathofysiologisch mechanisme ze invloed hebben op hematopoïetische stamcellen, is het belangrijk om te onderzoeken of ze bijdragen aan het ontstaan van hematologische maligniteiten. Met onze nieuwe flowcytometrische methode willen we nagaan of microplastics daadwerkelijk aanwezig zijn in het beenmerg en welk effect ze hebben op het proces van hematopoïese. Voor dit onderzoek maken we gebruik van onze uitgebreide expertise in het analyseren van uitrijpingspatronen van verschillende hematopoïetische cellijnen.<sup>(36-39)</sup> Daarnaast onderzoeken we het effect van microplastics op functionele parameters binnen deze cellijnen, zoals die van celdaanmaak, ook wel proliferatie genoemd, en bescherming tegen celafbraak, ook wel apoptose genoemd. Deze twee processen zijn cruciaal voor weefselhomeostase, en dus ook voor het hematopoïetisch beenmergweefsel.<sup>(40-43)</sup>

Het onderzoek vindt deels plaats in een gecontroleerde omgeving, waarbij we gebruikmaken van het beenmerg verkregen uit heupkoppen die tijdens heupkopvervangingsoperaties orthopedisch zijn verwijderd. Deze patiënten hebben doorgaans geen hematologische maligniteit en kunnen we beschouwen als controle-populatie. Daarnaast vragen we, via een METC-goedgekeurde procedure, toestemming aan patiënten die een beenmergpunctie ondergaan om restmateriaal van het beenmergaspiraats te gebruiken voor flowcytometrische analyse op micro- en nanoplastics. De resultaten zullen worden geanalyseerd op het effect van microplastics op de proliferatieve en anti-apoptotische activiteit tijdens de uitrijping van erytro-, granulo- en monopoïese. Aangezien het hier gaat om complexe multidimensionale data, willen we bij de analyse gebruikmaken van computationele flowcytometrie, zoals vanmiddag door professor dr. Arjan van de Loosdrecht werd toegelicht tijdens het symposium, in combinatie met artificiële intelligentiemethoden. Deze data worden aangevuld met relevante ziekenhuisinformatie, zoals gegevens uit de anamnese, lichamelijk onderzoek, co-morbiditeiten, medische voorgeschiedenis, en gegevens over de leefomgeving, waaronder milieufactoren en sociaaleconomische status.

In mijn onderzoeksagenda streef ik ernaar om gegevens over milieu-omstandigheden en sociaaleconomische status te integreren met de medische data van patiënten. Mijn doel is aan te tonen dat deze set van 'slimme data' bijdraagt aan beter onderbouwde gezondheidsbeslissingen, doordat ook de leefomstandigheden en omgevingsinvloeden van mensen worden meegenomen. Dit leidt tot een meer holistische benadering van gezondheidszorg en preventie.

### **8.3 Harmoniseren laboratoriumdata t.b.v. gebruik in predictiemodellen**

Tot slot wil ik ingaan op de onzekerheid in laboratoriummetingen, die bijdragen aan de onzekerheid van predictiemodellen. Het communiceren van deze onzekerheid kan bijdragen aan een veiligere klinische toepassing van predictiemodellen.<sup>(44)</sup> Daarnaast is informatie over de relatieve bijdrage van analytische variatie aan de predictie-onzekerheid belangrijk om de overdraagbaarheid van modellen te beoordelen, vooral wanneer laboratoriumdata afkomstig zijn van andere analytische platforms en methoden dan die in de oorspronkelijke trainingspopulatie zijn gebruikt.<sup>(45,46)</sup>

Daarom zullen we samen met collega's van het Catharina-ziekenhuis en de Stichting Kwaliteitsbewaking Medisch Laboratorium onderzoeken of data afkomstig uit de landelijke SKML kwaliteitsbewakingsrondzendingen kunnen worden ingezet om algoritmes te evalueren, bij te stellen en te harmoniseren. Dit bevordert uniformiteit, wat de landelijke implementatie van algoritmes vergemakkelijkt, en terughoudendheid door een gebrek aan standaardisatie vermindert. Zo dragen we bij aan een bredere acceptatie en toepassing van medische algoritmes.

## 9. DANKWOORD

Aan het einde van mijn rede wil ik graag mijn dank uitspreken. Ik ben dankbaar voor iedereen die heeft bijgedragen aan mijn benoeming en wil enkele personen in het bijzonder noemen. Helaas kan ik niet iedereen persoonlijk noemen. Mocht ik u niet apart vermelden, dan vraag ik uw begrip. Weet dat mijn dank ook naar u uitgaat.

Allereerst wil ik de Open Universiteit bedanken voor deze prachtige kans, en in het bijzonder wil ik naar het College van Bestuur en Rector Theo Bastiaens mijn dank uitspreken voor het vertrouwen. Daarnaast wil ik onze decaan, Petra de Weerd-Nederhof, en vakgroepsvoorzitter, Jetse Stoorvogel, bedanken voor hun vertrouwen en de stimulerende, prettige begeleiding bij deze belangrijke stap in mijn carrière. Daarnaast wil ik ook de Raad van Bestuur en de bestuursraad van Zuyderland bedanken voor het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld.

Ik wil ook degenen bedanken die vroeg in mijn loopbaan de deuren voor mij hebben geopend om me verder te ontwikkelen, in het bijzonder dokter Johan Koudstaal en Paul Theunissen, beiden patholoog van het toenmalige De Wever Ziekenhuis in Heerlen. Zij spoorden mij aan om mijn WO-diploma Toegepaste Natuurwetenschappen "Voeding & Toxicologie" te behalen aan de Open Universiteit.

Een bijzonder dank gaat uit naar Marius Nap, van wie ik heb geleerd om buiten de gebaande paden te denken en creatief aan de slag te gaan met de mogelijkheden die zich voordoen. Hij stimuleerde mij om mijn wetenschappelijk werk om te zetten in een promotie-onderzoek op zijn afdeling Pathologie in Heerlen. Ik was dan ook blij dat ik mijn promotie-onderzoek formeel kon onderbrengen bij de vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica van de Universiteit van Maastricht, onder verdere begeleiding van Frans Ramaekers en Bert Schutte. Hij leerde mij hoe je wetenschap bedrijft, maar vooral hoe je anderen stimuleert om wetenschappelijk onderzoek te doen. Ik ben ontzettend blij dat jullie beiden, Marius en Frans, dan ook aanwezig zijn. Mijn dank gaat ook uit naar mijn collega's van de vakgroep Klinische Chemie Zuyderland voor de ruimte en tijd die zij mij geven om het wetenschappelijk onderzoek vanuit het laboratorium vorm te geven.

Daarbij wil ik enkele personen noemen die van groot belang zijn geweest voor het bereiken van deze positie. Henne Kleinveld en Maarten Raijmakers, jullie stimuleerden mij om mijn aandacht te richten op het wetenschappelijk vlak, waarna ik op pad ging. Dirk-Jan van Berckel en Gerard Bremer, onze RVE-managers, brachten mij vervolgens in contact

met Meindert Sosef, decaan van Zuyderland. Samen met Meindert heb ik regelmatig van gedachten gewisseld onder het genot van een kop koffie. Wiedeke Nijdam en Mark Liedekerken, ik ben jullie erkentelijk voor de introductie van mij aan collega's van de Open Universiteit, en ook Gerard Mertens, die mij koppelde aan de juiste gesprekspartners binnen de beta-faculteit.

In het jaar dat ik nu aan de beta-faculteit verbonden ben, heb ik al veel nieuwe mensen mogen ontmoeten en zijn er mooie samenwerkingen en inspirerende ideeën ontstaan. Met name wil ik enkele collega's van de vakgroep Milieukunde bedanken: Lyana Curier, Frank van Belleghem, Esmee Bijmens, Angélique Lansu, Lily Fredrix en Ansjé Löhr. En uiteraard ook de mensen binnen de vakgroep Informatiekunde en informatica: Roger Bons, Johan Versendaal, Rogier van de Wetering, Natasha Alechina en Stefano Bromuri. Met veel plezier werk ik ook samen met collega's van andere faculteiten, bijvoorbeeld Psychologie, en in het bijzonder de vakgroep Gezondheidspsychologie Catherine Bolman, Christine van Vliet en Sien Devriendt van de Rechtenfaculteit.

Wat ik door de jaren heen heb geleerd, is dat de meeste voldoening uit onderzoek komt wanneer je het kunt delen en samen werken, zowel intern als extern, en hierbij is vertrouwen in elkaar van uiterst belang. Hierbij wil ik enkele constante factoren benoemen, zoals Asiong Jie, Daan van Twist, Franchette van de Berkmortel, Remy Mostard, Robert Landewe, Ruud Clarijs, Ad Bodegraven en Dennis Wong. Ook de collega's binnen het MUMC+: Walther van Mook, Bas van Bussel, Inge van Loo, Petra Wolffs, en Axel Zur Hausen. En daarbuiten, zoals Volkher Scharnhorst, Arjan-Kars Boer, Ruben Deneer, Miranda van Berkel, Judith Gillis en Madelene Bosma.

Naast hen wil ik ook de mensen noemen die mij bij mijn wetenschappelijk onderzoek hebben ondersteund, waaronder de collega's van bureau PAG, in het bijzonder Stefan Gorissen en Ilvy Geraerts, en die van BWO, Audrey Merry en Madelon Johannesma, maar ook binnen onze eigen afdeling Wilhelmine Verboeket.

Mijn dank gaat ook uit naar mijn promovendi: Tom Schoenmakers, Debbie Deben, Sixuan 'Joanna' Wang, Alisa Paas, Ines Santos, Ricardo van Meel en Jan Lucas. Bedankt voor jullie inspiratie, samenwerking en waardevolle bijdragen. Ook wil ik Dennis Japink en Stefan Mestrum bedanken, PhD-studenten die ik in de afgelopen jaren heb mogen begeleiden.



En uiteraard wil ik ook alle studenten en stagiaires bedanken die een bijdrage hebben geleverd aan de verschillende onderzoekslijnen.

Tot slot wil ik mijn familie en gezin bedanken. Mijn ouders, die mij altijd hebben gesteund – helaas heeft mijn moeder dit moment niet meer mogen meemaken, maar ik weet zeker dat ze hier vol trots had gezeten. En natuurlijk mijn vrouw Bianca en onze dochters en schoonzoon Sanne, Alex en Veerle. Wat fijn dat jullie dit moment met mij willen delen.

*Ik heb gezegd.*

## REFERENTIES

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996;42:813-6.
2. Yang D, Fineberg HV, Cosby K. Diagnostic Excellence. *JAMA* 2021;326:1905-1906.
3. Wijnen van M, Hamann D. Draagvlak en enthousiasme voor de fusieplannen. *Laboratoriumgeneeskunde* 2024;7:10-11.
4. Klinischediagnostiek.nl. Prelum Medische Media & Nascholing: Klinischediagnostiek.nl; 2024.
5. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM, European Federation of Clinical C, Laboratory Medicine Working G, for Preanalytical P. Local quality assurance of serum or plasma (HIL) indices. *Clin Biochem* 2018;54:112-118.
6. Martens RJH, van Adrichem AJ, Mattheij NJA, Brouwer CG, van Twist DJL, Broerse J, Magro-Checa C, van Dongen CMP, Mostard RLM, Ramiro S and others. Hemocytometric characteristics of COVID-19 patients with and without cytokine storm syndrome on the sysmex XN-10 hematology analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:783-793.
7. Appelboom Y, Leers MPG, Schoenmakers T, van Twist DJL. Cell population data in venous thrombo-embolism and erysipelas: a potential diagnostic tool? *Clin Chem Lab Med* 2024.
8. van Schroyen Lantman M, van de Logt AE, Prudon-Rosmulder E, Langelan M, Demir AY, Kurstjens S, van der Horst A, Kuypers A, Greuter A, Kootstra-Ros J and others. Albumin determined by bromocresol green leads to erroneous results in routine evaluation of patients with chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:2167-2177.
9. Watson JD, Crick FH. The structure of DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1953;18:123-31.
10. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
11. Knol AB, Staatsen BAM. Trends in the environmental burden of disease in the Netherlands 1980-2020. Rijswijk: Rijksdienst voor Inspectie Veiligheid en Milieu (RIVM); 2005.
12. Negga R, Stuart JA, Machen ML, Salva J, Lizek AJ, Richardson SJ, Osborne AS, Mirallas O, McVey KA, Fitsanakis VA. Exposure to glyphosate- and/or Mn/Zn-ethylene-bis-dithiocarbamate-containing pesticides leads to degeneration of gamma-aminobutyric acid and dopamine neurons in *Caenorhabditis elegans*. *Neurotox Res* 2012;21:281-90.
13. Eriguchi M, Iida K, Ikeda S, Osoegawa M, Nishioka K, Hattori N, Nagayama H, Hara H. Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate. *Intern Med* 2019;58:1935-1938.
14. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2024;99:2191-2212.
15. <https://kankeratlas.iknl.nl>. Kankeratlas. 2024.
16. <https://iknl.nl/kanker-in-nederland-ses-rapport-1>. Kanker in Nederlands: sociaaleconomische verschillen. 2024.
17. Collaborators GBDRF. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923-1994.

18. <https://www.eea.europa.eu/publications/beating-cardiovascular-disease>. 2024.
19. Argacha JF, Collart P, Wauters A, Kayaert P, Lochy S, Schoors D, Sonck J, de Vos T, Forton M, Brasseur O and others. Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Int J Cardiol* 2016;223:300-305.
20. Hahad O, Schmidt FP, Hubner J, Foos P, Al-Kindi S, Schmitt VH, Hobohm L, Keller K, Grosse-Dresselhaus C, Schmeisser J and others. Acute exposure to simulated nocturnal traffic noise and cardiovascular complications and sleep disturbance-results from a pooled analysis of human field studies. *Clin Res Cardiol* 2023;112:1690-1698.
21. Schmidt F, Kolle K, Kreuder K, Schnorbus B, Wild P, Hechtner M, Binder H, Gori T, Munzel T. Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2015;104:23-30.
22. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular D, Risks C. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2350-2473.
23. Goswami S, Adhikary S, Bhattacharya S, Agarwal R, Ganguly A, Nanda S, Rajak P. The alarming link between environmental microplastics and health hazards with special emphasis on cancer. *Life Sci* 2024;355:122937.
24. Mahmud F, Sarker DB, Jocelyn JA, Sang QA. Molecular and Cellular Effects of Microplastics and Nanoplastics: Focus on Inflammation and Senescence. *Cells* 2024;13.
25. Cheng Y, Yang S, Yin L, Pu Y, Liang G. Recent consequences of micro-nanoplastics (MNPLs) in subcellular/molecular environmental pollution toxicity on human and animals. *Ecotoxicol Environ Saf* 2023;249:114385.
26. Saenen ND, Witters MS, Hantoro I, Tejada I, Ethirajan A, Van Belleghem F, Smeets K. Polystyrene Microplastics of Varying Sizes and Shapes Induce Distinct Redox and Mitochondrial Stress Responses in a Caco-2 Monolayer. *Antioxidants (Basel)* 2023;12.
27. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarenco P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J and others. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016;134:1419-1429.
28. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A, Mannuccio Mannucci P, Ruscica M. Pollution from fine particulate matter and atherosclerosis: A narrative review. *Environ Int* 2023;175:107923.
29. Motairek I, Deo SV, Elgudin Y, McAllister DA, Brook RD, Chen Z, Su J, Rao SV, Rajagopalan S, Al-Kindi S. Particulate Matter Air Pollution and Long-Term Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Adv* 2023;2:100285.
30. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, The SHK, Xu XF, Ireland MA, Lenderink T and others. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1838-1847.
31. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD and others. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-1131.
32. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, D'Onofrio N, Scisciola L, La Grotta R, Frige C and others. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2024;390:900-910.

33. Prattichizzo F, Ceriello A, Pellegrini V, La Grotta R, Graciotti L, Olivieri F, Paolisso P, D'Agostino B, Iovino P, Balestrieri ML and others. Micro-nanoplastics and cardiovascular diseases: evidence and perspectives. *Eur Heart J* 2024;45:4099-4110.
34. Overmars LM, Mekke JM, van Solinge WW, De Jager SCA, Hulsbergen-Veelken CAR, Hoefler IE, de Kleijn DPV, de Borst GJ, van der Laan SW, Haitjema S. Characteristics of peripheral blood cells are independently related to major adverse cardiovascular events after carotid endarterectomy. *Atheroscler Plus* 2023;52:32-40.
35. Guo X, Wang L, Wang X, Li D, Wang H, Xu H, Liu Y, Kang R, Chen Q, Zheng L and others. Discovery and analysis of microplastics in human bone marrow. *J Hazard Mater* 2024;477:135266.
36. Mestrum SGC, Cremers EMP, de Wit NCJ, Drent RJM, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Leers MPG. Optimized gating strategy and supporting flow cytometry data for the determination of the Ki-67 proliferation index in the diagnosis of myelodysplastic syndrome. *Data Brief* 2022;41:107976.
37. Mestrum SGC, Cremers EMP, de Wit NCJ, Drent RJM, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Leers MPG. Integration of the Ki-67 proliferation index into the Ogata score improves its diagnostic sensitivity for low-grade myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2022;113:106789.
38. Mestrum SGC, Roanalis BYV, de Wit NCJ, Drent RJM, Boonen BT, van Hemert WLW, Hopman AHN, Ramaekers FCS, Leers MPG. MDS and AML show elevated fractions of CD34-positive blast cell populations with a high anti-apoptotic versus proliferation ratio. *Leuk Res* 2024;142:107520.
39. Mestrum SGC, Vanblarcum RBY, de Wit NCJ, Drent RJM, Boonen BT, van Hemert WLW, Hopman AHN, Ramaekers FCS, Leers MPG. Impact of the gating strategy for Ki-67 and Bcl-2 on the determination of proliferation and anti-apoptosis data by flow cytometry in non-malignant bone marrow aspirates and aspirates from patients with myeloid malignancies. *Data Brief* 2023;49:109284.
40. Mestrum SGC, de Wit NCJ, Cremers EMP, Drent RJM, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Leers MPG. The Proliferation Index of Erythroid Cells Predicts the Development of Transfusion-dependence in Myelodysplastic Syndrome Patients With Mildly Reduced Hemoglobin Levels at Initial Diagnosis. *Hemasphere* 2022;6:e804.
41. Mestrum SGC, de Wit NCJ, Drent RJM, Hopman AHN, Ramaekers FCS, Leers MPG. Proliferative activity is disturbed in myeloproliferative neoplasms (MPN), myelodysplastic syndrome (MDS), and MDS/MPN diseases. Differences between MDS and MDS/MPN. *Cytometry B Clin Cytom* 2021;100:322-330.
42. Mestrum SGC, Hopman AHN, Ramaekers FCS, Leers MPG. The potential of proliferative and apoptotic parameters in clinical flow cytometry of myeloid malignancies. *Blood Adv* 2021;5:2040-2052.
43. Mestrum SGC, Vanblarcum RBY, Drent RJM, Boonen BT, van Hemert WLW, Ramaekers FCS, Hopman AHN, Leers MPG. Proliferative and anti-apoptotic fractions in maturing hematopoietic cell lineages and their role in homeostasis of normal bone marrow. *Cytometry A* 2022;101:552-563.

44. Kompa B, Snoek J, Beam AL. Second opinion needed: communicating uncertainty in medical machine learning. *NPJ Digit Med* 2021;4:4.
45. Wiesenfeld BM, Aphinyanaphongs Y, Nov O. AI model transferability in healthcare: a sociotechnical perspective. *Nature Machine Intelligence* 2022;4:807-809.
46. Martens RJH, van Doorn W, Leers MPG, Meex SJR, Helmich F. Unraveling Uncertainty: The Impact of Biological and Analytical Variation on the Prediction Uncertainty of Categorical Prediction Models. *J Appl Lab Med* 2024.

