

LOUPE

jaargang 1

nummer 1

oktober 2006

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



REDACTIONEEL

door Franz Schramel

Voor u ligt de eerste uitgave van LOUPE. Het idee om een periodiek wetenschappelijk tijdschrift uit te geven is ontstaan tijdens het symposium 'Wetenschap toen en nu' dat in 2005 is gehouden naar aanleiding van het 95-jarig bestaan van het St. Antonius Ziekenhuis.

Daar bleek hoeveel behoefte onderzoekers voelen om hun onderzoek onder de aandacht te brengen van collega-onderzoekers in het ziekenhuis. Dit gaf soms aanleiding tot kruisbestuiving, waarbij verschillende onderzoekers voornemens waren de krachten te bundelen tot gezamenlijke projecten. Om dit proces verder te laten groeien en het klinisch wetenschappelijk onderzoek in ons ziekenhuis te stimuleren en zichtbaar te maken, is het idee ontstaan regelmatig een wetenschappelijk magazine te laten verschijnen. Het magazine wordt uitgegeven door Bureau Onderwijs & Wetenschap van het ziekenhuis en brengt naast klinisch wetenschappelijk onderzoek ook relevante artikelen die betrekking hebben op, en raakvlakken hebben met het uitvoeren van (para)medisch en verpleegkundig wetenschappelijk onderzoek. Door de inzet van de Medische en Verpleegkundige

Bibliotheek is het mogelijk per kwartaal een volledig overzicht te genereren van de wetenschappelijke publicaties van het St. Antonius Ziekenhuis in de vakliteratuur. Uit deze lijst maakt de redactie een keuze voor publicatie in LOUPE. De artikelen worden ofwel in verkorte vorm ofwel als volledig abstract opgenomen, inclusief het commentaar van de auteurs aanzien van de wetenschappelijke relevantie, de klinische consequenties en de impact (op het medisch handelen) van het onderzoek. In LOUPE is daarnaast ruimte voor een aantal vaste rubrieken, waaronder: de Toetsingscommissie, Statistiek, Case Report en de Jonge Onderzoeker.

Op uitnodiging van de redactie kunnen artikelen worden geplaatst van personen die een belangrijke stempel of mening hebben t.a.v. wetenschappelijk onderzoek in het algemeen of in het bijzon-

der voor het St. Antonius Ziekenhuis. Uiteraard kunnen ook ingezonden artikelen of brieven ter publicatie worden aangeboden aan de redactie. Het blad is bedoeld voor de Medische Staf, arts-assistenten, verpleegkundigen en paramedici van het St. Antonius Ziekenhuis. Na een jaar zal bekeken worden of het verspreidingsgebied van LOUPE wordt uitgebreid. De redactie van het blad bestaat uit leden die een afspiegeling zijn van personen die betrokken zijn bij wetenschappelijk onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis. De hoofdredactie wordt gevormd door vier redactieleden, die tevens werkzaam zijn binnen het Bureau Onderwijs & Wetenschap en het St. Antonius Ziekenhuis. De Adviesraad van de redactie bestaat uit de Commissie Onderwijs & Wetenschap.

De redactie wenst u veel leesplezier toe.

De redactie van LOUPE

Vlnr. vooraan:

Wanda Hoppezak-Kotting (coördinator Bureau O&W), Miebet Wilhelm (hoofd Medische en Verpleegkundige Bibliotheek), Bas Veersema (gynaecoloog), Franz Schramel (longarts).

Achteraan:

Henk Ruven (klinisch chemicus), Mark Stolk (MDL-arts), Aletta van der Veen (ICU-verpleegkundige), Saskia de Weerd-Hamer (ambtelijk secretaris VCMO/LTME).

Afwezig:

Klaar Maas (aios Longziekten), Catherijne Knibbe (ziekenhuis-apotheker/klinisch farmacoloog), Mike Bosschaert (hoofd R&D Cardiologie), Ellen Tromp (methodoloog/epidemioloog).



Vroeger (ik spreek tot voor 10 jaar) waren het alleen de specialisten en artsen in opleiding die onderzoek verrichtten en hierover publiceerden. Tegenwoordig doen ook verpleegkundigen wetenschappelijk onderzoek, publiceren hierover en promoveren. LOUPE biedt ruimte aan artikelen van beide disciplines. Een prima initiatief.

Onderzoek, zonder publicatie van de resultaten, is niet af en eigenlijk ook zonde van het werk. Voor sommigen is een artikel schrijven een makkie, voor anderen is het een worsteling, voor de meesten een vallen en opstaan, en zo al doende lerend. Wie herinnert zich niet de worsteling met het eerste concept van het allereerste artikel, je leverde het tenslotte in bij je mentor, trots maar ook gespannen over het oordeel: zal het worden afgebrand, komt de boodschap over, is het Engels wel goed genoeg? Een goede mentor zal de kritiek niet te hard brengen, maar wel duidelijk. Vervolgens het manuscript opsturen naar een 'echt' tijdschrift en met kloppend hart de deadline van de redactie afwachten: je durft de e-mail nauwelijks te openen als die binnen is gekomen. Dit alles hoort ook bij de wetenschappelijke vor-

ming. Het tijdschrift LOUPE kan hiervoor als leermoment worden gebruikt.

Het St. Antonius Ziekenhuis is een van de grootste niet academische opleidingsklinieken met 22 specialistische opleidingen waarvan 7 met een volledig zelfstandige A-opleiding. Daarnaast zijn er een aantal speciale opleidingen alsmede verpleegvervolgopleidingen vanuit het opleidingsinstituut Camera. Het wetenschappelijk onderzoek wordt begeleid door het Bureau Onderwijs & Wetenschap (O&W) onder leiding van dr. Paul de Jong en dr. Franz Schramel. Camera wordt geleid door mevr. dr. Marjan Kaljouw. Bovendien hebben een aantal maatschappen eigen bureaus Research & Development (R&D). Momenteel wordt hard gewerkt aan de integratie van O&W en Camera om te komen tot de Antonius Academie. Ook wordt onderzocht of de krachten kunnen worden gebundeld met de leerhuizen van enkele andere grote opleidingsziekenhuizen. De kracht van het St. Antonius Ziekenhuis is van oudsher het opleidingsklimaat en de grote patiëntaantallen, waardoor het ziekenhuis bij uitstek geschikt is voor de klinische training en het patiëntgebonden klinisch wetenschappelijk onderzoek.



Ook met het nabij gelegen Universitair Medisch Centrum Utrecht wordt op diverse terreinen samengewerkt en zijn er vruchtbare samenwerkingsverbanden ontstaan, waardoor het Antonius kan participeren in meer fundamenteel wetenschappelijk onderzoek. Al dit onderzoek leidt jaarlijks tot een 150-tal wetenschappelijke artikelen en enkele proefschriften. Deze artikelen verschijnen in vakbladen die meestal alleen door insiders worden gelezen. LOUPE is daarom het ideale medium om van elkaars werk kennis te nemen. Kortom er zijn voldoende redenen voor de oprichting van LOUPE. Bovendien hoeven we ons geen zorgen te maken over onvoldoende kopij, in te-

gendeel, de redactie zal het nog moeilijk krijgen met de selectie...

De Raad van Bestuur feliciteert het Bureau O&W voor dit initiatief en de redactie met de geboorte van dit fraaie eerste nummer. Wij wensen LOUPE nog vele gezonde en wetenschappelijk verantwoorde jaren toe.

WETENSCHAP IN BEEELD



Publiceer verpleegkundig onderzoek!

Het Bureau Onderwijs & Wetenschap (O&W) heeft als doelstelling de mogelijkheden binnen het Antonius om opleiding, wetenschap en zorg te combineren, optimaal te benutten.

Er gebeurt heel veel op wetenschappelijk onderzoeksgebied. Echter, er is nauwelijks aandacht voor. O&W wil hier verandering in brengen. De organisatie van een minisymposium in oktober 2005 over wetenschappelijk onderzoek binnen het St. Antonius Ziekenhuis bleek een schot in de roos. Tijdens het symposium werd duidelijk hoe weinig men van elkaars onderzoeken weet. En dit geldt zeker voor de verpleegkundige onderzoeken. Reden te meer voor O&W om alle onderzoeksactiviteiten van de verschillende doelgroepen viermaal per jaar te bundelen in het tijdschrift LOUPE.

Medici zijn buitengewoon actief in het doen van onderzoek. Ze publiceren regelmatig in verschillende (medische) tijdschriften. Minder bekend is dat verpleegkundigen werkzaam in het Antonius ook onderzoek doen. Steeds meer richten zij zich op wetenschappelijk onderzoek. Een goed voorbeeld hiervan is het verpleegkundig onderzoek uitgevoerd door Marianne den Hertog, verpleegkundig consulent bij de Stoma-Wond-Incontinentie- en Decubituszorg. Zij onderzocht wat de meest betrouwbare manier van urineafname voor bacteriologisch onderzoek bij patiënten met een urinestoma is.

Verpleegkundigen zijn zich er in toenemende mate van bewust dat toetsing van het verpleegkundig handelen door onderzoek belangrijk is voor de identiteit van de beroepsgroep. Het is dan wel noodzakelijk dat onderzoeksresultaten toegankelijk zijn voor anderen. Om dit te bereiken is publiceren onvermijdelijk. Het Bureau Onderwijs & Wetenschap onderschrijft dit belang en biedt verpleegkundigen de mogelijkheid verpleegkundige studies te publiceren in LOUPE, met eventueel ondersteuning van O&W bij het schrijven van artikelen.

INHOUD

Toetsingscommissie wetenschappelijk onderzoek	6
ABSTRACT	8
Onder de loupe	10
Lopende studies	11
Vraag en Antwoord	12
ABSTRACT	13
In het nieuws	14
Gepromoveerd	15
ABSTRACT	16
Letter to the editor	17
Case report	18
ABSTRACTS Kort	20
Statistiek	23
De jonge onderzoeker	24

HOE VAAK PUBLICEERT HET
ANTONIUS IN DE LANCET?

WEET U BIJ WELK WETEN-
SCHAPPELIJK ONDERZOEK UW
COLLEGA BETROKKEN IS?

VINDT ER VERPLEEGKUNDIG
ONDERZOEK PLAATS IN DIT
ZIEKENHUIS?

HOEVEEL PROMOTIES TELT HET
ANTONIUS OP JAARBASIS?

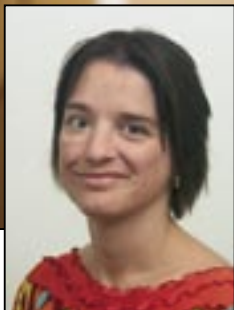
 St. Antonius Ziekenhuis

LOUPE geeft antwoord

kijk op pagina 12

TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



*Door mr. S. de Weerd-Hamer,
ambtelijk secretaris VCMO*

'De Toetsingscommissie' is een vaste rubriek in dit tijdschrift. Onderwerpen die hier toegelicht worden, zijn o.a. nieuwe wetgeving, veel gestelde vragen van onderzoekers en aandachtspunten en dilemma's rondom toetsing van wetenschappelijk onderzoek met mensen. Indien u suggesties heeft voor deze rubriek, kunt u deze aanleveren bij de redactie.

Verenigde
Commissies
Mensgebonden
Onderzoek



Eigen Toetsingscommissies

In het Antonius wordt veel onderzoek gedaan, waaronder medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen. Voordat een dergelijk onderzoek gestart wordt, moet het volgens wettelijke regels getoetst worden door een erkende Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC). Een METC beoordeelt de wetenschappelijke relevantie in verhouding tot de belangen van de proefpersoon die aan het onderzoek deelneemt. In het Antonius hebben we een eigen erkende METC; de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO). Dit is een regionaal samenwerkingsverband tussen het Antonius, het Meander Medisch Centrum en het Diakonessenhuis. Naast de VCMO beschikt het Antonius over de Lokale commissie Toetsing Medische Experimenten (LTME), die de Raad van Bestuur adviseert over de lokale uitvoerbaarheid van wetenschappelijk onderzoek in het Antonius.

Stroomlijnen toetsingsprocedure

Opzetten, toetsen en uitvoe-

ren van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is sinds de invoering van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) aan strenge wettelijke eisen verbonden. Om aan al deze eisen te voldoen, wordt een grote inspanning van zowel de onderzoeker als de toetsingscommissie verwacht en dit kost over het algemeen tijd. Onbekendheid met de regelgeving en administratieve rompslomp rondom een aanvraag kan leiden tot ergernis bij onderzoekers. Er is de toetsingscommissies dan ook veel aan gelegen om de bekendheid met de regelgeving te vergroten en de toetsingsprocedure te stroomlijnen. Het Bureau Onderwijs & Wetenschap kan de lokale onderzoeker van het Antonius behulpzaam zijn bij het opzetten en indienen van onderzoeksprotocollen conform de eisen van de WMO. Dit zal niet alleen het toetsingstraject versnellen, maar ook de kwaliteit van het klinisch wetenschappelijk onderzoek in het Antonius vergroten.

Informatie

Op de website www.vcmo.nl treft u alle benodigde informatie aan over de toetsingsprocedure. Verder kunt u contact opnemen met het secretariaat van de VCMO: e-mail: info@vcmo.nl of tel. (030) 609 35 80. Meer informatie over de LTME is te vinden via www.antonius.net/groen/tme, e-mail: ltme@antonius.net of tel. (030) 609 33 25.

Nieuwe wetgeving

Op 1 maart jl. is de nieuwe Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) in werking getreden. Met de aangepaste WMO voldoet Nederland aan de nieuwe Europese regels rondom de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek. Deze aangepaste WMO heeft vooral consequenties voor de beoordeling van geneesmiddelenonderzoek, voor niet-geneesmiddelenonderzoek zijn er bijna geen wijzigingen. Hieronder treft u een korte samenvatting aan van de belangrijkste wijzigingen.



Wijzigingen geneesmiddelenonderzoek

Duaal toetsingssysteem

Naast de beoordeling door een erkende Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC) vindt er nu een marginale toets plaats door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) als bevoegde instantie. De indiener moet zijn aanvraag voor beoordeling dus indienen bij twee instanties die gelijktijdig kunnen toetsen.

Twee Europese databanken

Om Europese autoriteiten meer inzicht te geven in het geneesmiddelenonderzoek dat binnen de EU-grenzen wordt uitgevoerd, zijn twee databanken opgericht. Dit zijn de

EurdraCT database voor al het geneesmiddelenonderzoek in de EU en de EurdraVigilance database voor alle vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen. Onderzoek moet vooraf worden geregistreerd bij de EurdraCT database. Het registratienummer is nodig bij de beoordeling van het onderzoek. Het is een vertrouwelijke database die alleen toegankelijk is voor de bevoegde instanties. Deze instantie kijkt in de EurdraVigilance database op eerder gemelde bijwerkingen van het geneesmiddel die leiden tot onaanvaardbare risico's voor de proefpersoon.

Nieuwe termijnen

Binnen 60 dagen na ontvangst van het protocol moet het zijn beoordeeld door een METC. Voorheen was dit maximaal 112 dagen. Binnen deze termijn kan er nog maar één keer om aanvullende informatie worden gevraagd, waarbij de 'klok' wordt stopgezet tot de gevraagde informatie is ontvangen.

In te dienen documenten

Er moeten extra documenten worden ingediend voor de beoordeling. Een overzicht van het standaarddossier met een toelichting is te vinden op de website van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) www.vcmo.nl.

Wijzigingen voor al het onderzoek

(ook niet-geneesmiddelenonderzoek)

Bevoegdheden METC

Een METC is onder bepaalde omstandigheden wettelijk bevoegd haar positief oordeel in te trekken of op te schorten. Hierdoor kan het onderzoek worden stilgelegd.

Extra toetsingscriteria

Een METC moet nog meer punten toetsen zoals of er criteria voor werving in protocol zijn opgenomen, of onderzoeker en instelling voldoende geschikt zijn en of de vergoeding van onderzoeker en instelling redelijk is.

Aansprakelijkheidsverzekering

Naast een proefpersonenverzekering is nu ook een aansprakelijkheidsverzekering van de verrichter vereist.

Toestemming

Als een proefpersoon niet in staat is om te schrijven, mag hij/zij nu ook mondeling toestemming geven in aanwezigheid van een getuige. Voorheen kon een proefpersoon alleen schriftelijk toestemming geven.

Voor een toelichting op bovenstaande punten verwijzen wij u naar de Instruction Manual 'Clinical Research with medicinal products in the Netherlands'. Deze is op te vragen bij het Ministerie van VWS, tel. (070) 340 79 11, website: www.minvws.nl.

**Bredenoord AJ, Weusten BL,
Timmer R, Smout AJ.**

Intermittent spatial separation of diaphragm and lower esophageal sphincter favors acidic and weakly acidic reflux.

Toelichting

door Arjan Bredenoord, AIOS Maag-, Darm-, Leverziekten

In dit artikel beschrijven we ons recente onderzoek naar de rol van hiatus hernia's (maagbreukjes) in het ontstaan van refluxziekte. Bij een maagbreukje komt de onderste slokdarm sfincter boven het diafragma te liggen. De voornaamste klachten van refluxziekte zijn zuur(branden) en zure oprispingen.

Onze studie is in feite tweeledig. In het eerste deel valideren we een nieuwe techniek, high-resolution manometrie, om de aanwezigheid van een hiatus hernia te onderzoeken. Met de technieken die tot nu toe werden gebruikt om een hernia te bestuderen, kon er alleen een uitspraak gedaan worden over de aanwezigheid van een hernia op het moment van de beoordeling. In de validatiestudie tonen we aan dat we met high-resolution manometrie een hernia kunnen identificeren door het herkennen van een bepaald drukpatroon en dit patroon enkele uren kunnen volgen. Wat we tijdens het tweede deel van de studie waarnemen, is dat de grootte van de hernia varieert bij de patiënten met refluxziekte; de hernia is zelfs een deel van de tijd helemaal niet aanwezig. Tijdens de momenten dat de hernia wel te zien is, komt er tweemaal zo veel reflux voor vergeleken met de momenten dat de hernia niet te zien is. We kijken dus in welk deel van de tijd de hernia aanwezig is en beoordelen niet meer of een hernia wel of niet aanwezig is. Dit is niet eerder beschreven. Het gelijktijdig meten van het voorkomen van reflux maakt deze techniek bovendien nog interessanter. Ik denk niet dat de resultaten van deze studie direct implicaties zullen hebben voor de huidige praktijk in het St. Antonius Ziekenhuis, maar meer inzicht in de pathofysiologie kan op den duur wel resulteren in nieuwe therapieën. Ons onderzoek zal vermoedelijk leiden tot veel nieuwe studies in deze richting.



BACKGROUND & AIMS: In small hiatal hernias, the size of the hernia is variable. Intermittent complete reduction can be observed with high-resolution manometry as a transition from a double-peak (hernia) to a single-peak (reduced) high-pressure zone. The aim of this study was to investigate whether intermittent separation of the diaphragm and lower esophageal sphincter (LES) favors the occurrence of gastroesophageal reflux.

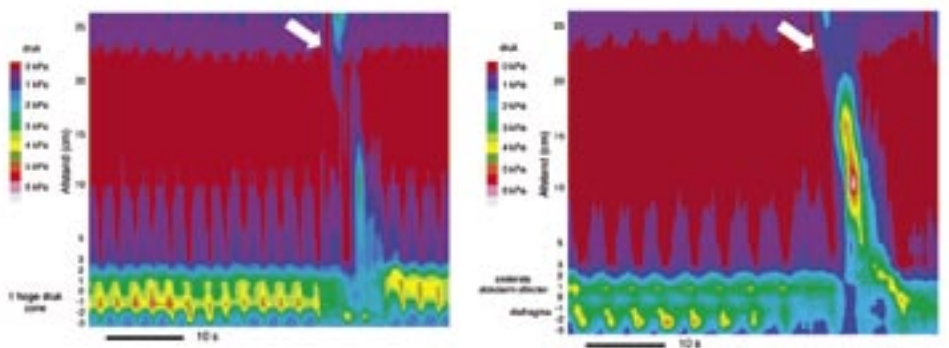
METHODS: In 16 patients with a small hiatal hernia (3 cm), prolonged high-resolution manometry was performed. Acid and weakly acidic reflux episodes were detected with pH-impedance monitoring.

RESULTS: The single pressure peak profile (reduced hernia) was present for 814 minutes (56.5% of total time), and the double peak profile (unreduced hernia) was present for 626 minutes (43.5% of total time). In all patients, both pressure profiles were observed. The transition rate between the 2 profiles was 7.5 +/- 0.9 per hour. More reflux occurred when the LES and diaphragm were separated versus the reduced hernia state (23.1 +/- 5.1 vs 12.2 +/- 2.4 episodes per hour, respectively; $p < .05$). The proportions of acidic reflux episodes during the single and double pressure peaks were similar (70% and 67%, respectively). In the two-pressure-zone state, there was an increase in all reflux mechanisms except transient LES relaxation.

CONCLUSIONS: In patients with a small hiatal hernia, intermittent reduction of the hernia occurs frequently. Spatial separation of the diaphragm and LES in the nonreduced state results in a 2-fold increase.

Naschrift redactie:

Arjan Bredenoord is gepromoveerd op 22 september 2006 te Utrecht op 'Gastro-oesophageal Reflux and Belching Revisited'.



De afgebeelde figuren zijn drukmetingen van de slokdarm. Bovenaan worden de drukken weergegeven in de proximale slokdarm, onderaan de overgang van slokdarm naar maag en helemaal onderaan de maag. Drukken worden weergegeven als kleuren, waarbij de horizontale geel-groene band een zone van relatief hoge druk laat zien: de sfincter. De tijd staat op de x-as. In de linkerfiguur is één hoge drukzone te zien. In de rechterfiguur zijn twee hoge drukzones onder elkaar te zien. Dit duidt op een hiatus hernia. Tijdens het slikken (aangegeven met een pijl), ontspant het sfincter-complex en ontstaat een peristaltische golf.

The mucin-1 568 adenosine to guanine polymorphism influences serum Krebs von den Lungen-6 levels.

ABSTRACT

Janssen R, Kruit A, Grutters JC, Ruven HJ, Gerritsen WB, van den Bosch JM.

Krebs von den Lungen (KL)-6 offers a new perspective as a disease marker in pulmonary diseases. The aim of this study was to analyze whether serum KL-6 levels are dependent on the functional adenosine to guanine mucin-1 (MUC1) gene polymorphism at nucleotide position 568 in a well-characterized white population. Polymorphisms were determined in 327 healthy, white individuals and 74 patients with sarcoidosis, using a PCR-sequence-specific primer assay. The serum KL-6 levels were measured by ELISA. Significant differences between serum KL-6 levels of healthy subjects who were grouped according to MUC1 568 genotype were observed ($P < 0.0001$) (mean \pm SEM): AA (195.2 \pm 9.9 U/ml; 95% confidence interval [CI], 175.7-214.8), AG (246.0 \pm 8.6 U/ml; 95% CI, 229.0-263.1), and GG (302.6 \pm 11.8 U/ml; 95%CI, 279.3-326.0). In the patients with sarcoidosis, the results were (mean \pm SD): AA (550.1 \pm 411.7; 95% CI, 380.2-720.1), AG (716.3 \pm 452.4; 95% CI, 547.4-885.2), GG (1,151.0 \pm 1122; 95% CI, 610.1-1692.0); $P=0.02$. Comparison of the KL-6 levels in which the 568 genotype was ignored rendered 6 out of 74 (7.5%) misclassifications of 'elevated' versus 'normal' KL-6 levels or vice versa. In conclusion, the MUC1 568 A to G polymorphism may be of interest for diagnostic purposes because our study delivered in vivo evidence that it contributes to interindividual variations in KL-6 levels.



Toelichting

door Rob Janssen, AIOS longziekten

Neem twee wetenschappers die onafhankelijk van elkaar de werkzaamheid van een geneesmiddel testen. Één van de studies levert geen voordeel op voor het geneesmiddel ten opzichte van de placebo, maar de andere studie laat een significant verschil zien. Beide onderzoekers schrijven een manuscript over hun bevindingen. Het 'negatieve' artikel zal keer op keer worden afgewezen, terwijl het 'positieve' artikel zonder veel problemen geaccepteerd zal worden voor publicatie. Het hierboven beschreven fenomeen noemen we publicatie bias.

Naar mijn mening wordt met deze bias onvoldoende rekening gehouden bij de evaluatie van de medische literatuur. Artsen denken, net als wetenschappers, graag positief.

In de genetica is het niet anders gesteld. In ons ziekenhuis heb ik onderzoek gedaan naar de genetica van interstitiële longaandoeningen (sarcoïdose en extrinsieke allergische alveolitis) onder leiding van prof.dr. J.M.M. Van den Bosch en dr. J.C. Grutters. Ik heb o.a. onderzoek gedaan naar gen polymorfismen. Dit zijn stukjes DNA die binnen een populatie variatie vertonen in tegenstelling tot het grootste deel van het DNA dat bij elk mens hetzelfde is. Zo had ik een paar jaar geleden een polymorfisme in het interleukine 18 gen bepaald en vond geen verschil tussen sarcoïdose patiënten en gezonde vrijwilligers. Slechts een paar dagen nadat ik mijn data had geanalyseerd, verscheen een artikel over datzelfde polymorfisme bij Japanse sarcoïdose patiënten en hierin werd een verschil in polymorfisme verdeling beschreven. Vervolgens heb ik mijn 'negatieve' data opgeschreven en wonderwel werd het manuscript direct geaccepteerd voor publicatie. Een paar jaar later onderzochten zowel een tweede Japanse groep als een Ierse groep dit polymorfisme bij hun sarcoïdose patiënten. De Japanners vonden geen verschil, maar de Ieren wel. Het enige artikel dat deze Ieren in hun publicatie citeerden, was het eerste Japanse artikel. Toen was de maat vol. Dit was de aanleiding voor mijn ingezonden brief over citaat bias.

Rob Janssen is gepromoveerd op 13 september 2006 te Utrecht op 'Pneumoproteins in interstitial lung diseases', waarvan dit een onderdeel was.

Wetenschap, prestatie-indicatoren en kwaliteit; kwali-rijk of kwali-kwijt?

De huidige Nederlandse artseneed stelt 'Ik zal mij open en toetsbaar opstellen en ik ken mijn verantwoordelijkheid voor de samenleving'¹. Als professionals nemen we die uitdaging aan. Ons arbeidsplezier ligt voornamelijk in het kwalitatief steeds beter willen worden. Dat brengen we in praktijk en willen we ook laten zien. De uitgave van dit St. Antonius wetenschapsmagazine is daar een fraai voorbeeld van. Om kwaliteit te meten gebruikt men veelal prestatie-indicatoren. Deze komen voort uit de gedachte dat het openbaar maken van prestaties, gekoppeld aan prikkels en sancties, zal leiden tot betere zorg. Of deze benadering werkelijk tot betere zorg leidt, is onbekend. Ervaring uit het buitenland leert dat de mogelijkheid van een daling van kwaliteit na introductie van indicatoren, reëel is^{2,3}. Transparantie heeft

twee kanten; niet alleen de hulpverlener, maar ook de patiënt krijgt een risicoprofiel. Patiënten die een prestatie-indicator potentieel negatief beïnvloeden, worden soms geweerd, of met een andere diagnose buiten de statistieken gehouden.

De overtuiging dat indicatoren een goed beeld geven van de mate waarin de zorg patiëntgericht, effectief en veilig is, berust vooralsnog niet op gedegen wetenschappelijk onderzoek. 'Measuring the quality of care is a noble and valid pursuit. But it is a young technology that should be subjected to the same rigorous review of the evidence of benefits and harms as any other medical intervention [...]'⁴. Veel te gemakkelijk gaat men voorbij aan het gegeven dat er nog vrijwel geen indicatoren beschikbaar zijn, die reproduceerbaar en betrouwbaar de kwaliteit van een behandeling weergeven⁵. Zo stelt Henriëtte Treurniet in haar proefschrift Kwaliteitsbewaking in de gezondheidszorg: ontwikkeling van uitkomstindicatoren dat: 'Zolang er in de gezondheidszorgregistraties relatief weinig kenmerken van patiënten worden vastgelegd, is ziekenhuissterfte een betere indicator voor de kwaliteit van de patiënten dan voor de kwaliteit van zorg'.

De mede door de Inspectie Gezondheidszorg (IGZ) ontwikkelde prestatie-indicatoren worden echter door hen als een belangrijk instrument gezien om periodiek verantwoording af te leggen over geleverde prestaties. Dat de

validiteit en betrouwbaarheid van deze indicatoren ter discussie staan (en het gebruik ervan in de pers), weerhoudt de IGZ niet te dicteren dat nu de specialist kwaliteit moet bewijzen⁶. Met enkele cosmetische ingrepen en politiek correcte antwoorden lukt het sommigen om tot de top van Nederland te behoren, terwijl andere zorginstellingen door verschillen in definities, registraties en samenstelling van hun patiëntenpopulatie wellicht ten onrechte als kwalitatief minder gebrandmerkt worden.

Het steeds veranderende perspectief waarmee naar de prestatie-indicatoren wordt gekeken, tekent het verdwenen vertrouwen in elkaar van alle actoren in het veld. Dit is funest voor de kwaliteit van de zorg. Fukuyama stelt in zijn boek Trust: 'Some societies are able to develop cultural norms, such as mutual trust, more than others. Such positive cultural values foster growth, their absence retards it'⁷.

De geschiedenis van het meten van elektriciteit laat zien dat wetenschappers elkaars waarnemingen en

waarden destijds overnamen, omdat er een internationaal netwerk van vertrouwen ontstond tussen de betrokken wetenschappers. Dat was niet vanzelfsprekend. Zelfs het meten van elektrische eigenschappen kent een morele dimensie⁸. Men moet kunnen bouwen op de integriteit van de onderzoekers, de betrouwbaarheid van hun vaardigheden en van hun experimenten, op de eerlijke weergave van de meetresultaten en op het gegeven dat de kwantitatieve data voor anderen van nut kunnen zijn. Van doorslaggevende betekenis was de bereidheid van alle betrokkenen om te publiceren! Om zich kwetsbaar op te stellen en kennis en kunde onbaatzuchtig te delen. Die grondhouding moet een ieder in dit ziekenhuis deelachtig zijn. Onderwijs, opleiding en onderzoek vormen de bron waar de kliniek zich aan kan laven en de kwaliteit van de zorg zich aan kan spiegelen. De komst van een eigen wetenschapsblad is daarom een grote stap vooruit. Het is wellicht de enige valide prestatie-indicator van een ziekenhuis.

1) Nederlandse artseneed, KNMG 2003.

2) Werner RM, Asch DA. The unintended consequences of publicly reporting quality information. JAMA 2005;293:1239-44.

3) Vertrouwen in verantwoorde zorg? Effecten van en morele vragen bij het gebruik van prestatie-indicatoren. Juni 2006. http://www.ceg.nl/data/download/Versie_B5_15_juni.pdf.

4) Walter LC et al. Pitfalls of converting Practise Guidelines into Quality Measures. JAMA 2004;292:1302.

5) Giard RWM. Prestatie-indicatoren als maat voor de kwaliteit van medische zorg; retoriek en realiteit. Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:2715-19.

6) Edgar PAW. Hoofdinspecteur curatieve gezondheidszorg. Specialist moet kwaliteit bewijzen. Medisch Contact 2006;61:232.

7) Fukuyama F. Trust; the social virtues and the creation of prosperity. Free Press Paperbacks. New York, 1996. ISBN 0-02-9109760.

8) Gooday GJN. The morals of measurement; accuracy, irony and trust in late Victorian electrical practise. Cambridge University Press. Cambridge, 2004. ISBN 0-521-43098-4.

Onderzoek naar het synergistisch effect van β -agonisten en corticosteroiden op de cytokinenproductie bij COPD patiënten

Achtergrond studie

Dit onderzoek wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdelingen Longziekten van het St. Antonius Ziekenhuis en Mesos Medisch Centrum (prof. dr. J.M.M. van den Bosch, J. van der Zeijden en dr. P. Zanen) en Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, disciplinegroep Farmacologie en Pathofysiologie (prof. dr. G. Folkerts).

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is de verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. Bij COPD is er een irreversibele beperking van de luchtstroom die progressief van aard is en gepaard gaat met een abnormale reactie van de longen op schadelijke deeltjes of gassen. Roken is verreweg de belangrijkste risicofactor.

Bij de diagnosestelling wordt gekeken naar optredende symptomen (hoesten, kortademigheid) en de longfunctie (FEV₁). Ondanks het feit dat er de laatste tijd veel onderzoek is gedaan naar de moleculaire en cellulaire processen die een rol spelen bij COPD, is er nog weinig onderzoek verricht naar een biologische marker in het bloed van COPD patiënten. Die marker zou gebruikt kunnen worden voor het bepalen of de farmacotherapie succesvol wordt toegepast.

Het inflammatoire proces in de luchtwegen bij COPD wordt gedomineerd door macrofagen en neutrofielen. Deze cellen produceren diverse cytokinen, die het ziekteproces negatief beïnvloeden. Het interleukine 8 (IL-8) is het belangrijkste cytokine bij COPD en zorgt voor een aantrekking van neutrofielen. Neutrofielen zijn de effector cellen bij COPD. Ze zijn een belangrijke bron van proteases en radicalen die de alveolaire wand vernietigen wat leidt tot longemfyseem.

Momenteel zijn er geen medicijnen die de progressie van COPD remmen. In een beginstadium wordt gestart met bronchodilatoren. Indien de symptomen ernstiger worden, voegt men een inhalatiecorticosteroïd toe aan de medicatie. Ongeveer 10% van de patiënten met COPD heeft baat bij de behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Het is nog onduidelijk waarom de ene patiënt wel baat heeft bij therapie met inhalatiecorticosteroïden en de andere niet. Naast een astmatische component, speelt waarschijnlijk het wel of niet roken een belangrijke rol. Roken beïnvloedt in vitro de reactie van ontstekingscellen op inhalatiecorticosteroïden, waardoor deze geneesmiddelen minder goed werken.

Opzet en impact studie

Er zullen negentig personen deelnemen aan dit onderzoek. De deelnemers worden onderverdeeld in drie groepen: niet-rokende gezonde proefpersonen, rokers zonder COPD en rokers met COPD. In het serum van de deelnemers zal onderzocht worden of concentraties van verschillende cytokinen, waaronder IL-8, gebruikt kunnen worden als biologische markers voor COPD. Uit het bloed geïsoleerde macrofagen zullen in vitro worden blootgesteld aan sigarettenrook, al dan niet in aanwezigheid van β -agonisten, corticoste-



Toelichting door Robert ten Broeke, ziekenhuis-apotheker i.o. en Vera Deneer, ziekenhuis-apotheker/klinisch farmacoloog

roïden of een combinatie van deze middelen, waarna de productie van diverse cytokinen door deze cellen wordt gemeten. Zodoende zal onderzocht worden of er in vitro een synergistisch effect bestaat tussen corticosteroïden en β -agonisten.

De resultaten van deze studie zullen inzicht geven in de mogelijke rol van bepaalde cytokinen als marker voor COPD en de werking van β -agonisten, corticosteroïden en de combinatie van deze middelen bij COPD. De resultaten zijn van belang voor de optimalisatie van de farmacotherapie van de COPD patiënt.



Dose escalation study of Aeris Bronchoscopic Lung Volume System in patients with advanced emphysema



*Toelichting door
Vincent Durkens, longarts*

Patiënten met emfyseem hebben een beperkte levensverwachting en een matige tot slechte kwaliteit van leven. Tot op heden zijn er allerlei therapeutische ontwikkelingen geweest zowel niet invasief (rookstop, medicatie, fysiotherapie, diëtetiek) als invasief (longvolume-reductie-chirurgie, longtransplantatie) met wisselend succes en soms gepaard gaande met een hoog complicatie-bijwerkingenprofiel.

De reductiechirurgie richt zich met name op het verbeteren van de ademmechanische eigenschappen door het verminderen van de hyperinflatie. De beïnvloeding van dit pathofysiologisch, mechanisme is cruciaal in de behandeling van emfyseem. De gedachte is ontstaan om deze behandeling via minder invasieve weg (bronchoscopisch) aan te bieden, met hopelijk op zijn minst een zelfde effect als chirurgie maar met minder tot geen complicaties.

Samen met het Harvard Institute zijn wij inmiddels met deze feasibility-studie gestart. Mocht de studie succesvol blijken, dan kan dit bij een grote groep emfyseempatiënten worden toegepast.

Voor het moment heeft de studie nog nauwelijks logistieke consequenties, gezien de beperktheid. In de toekomst zal dit ongetwijfeld anders zijn. Een eventuele bronchoscopische behandeling zal zijn impact hebben op onder andere de OK-tijd, het behandelkamerpersoneel en de ondersteunende afdelingen, zoals de Radiologie.

De studie bevindt zich in de afrondingsfase.

Hoe vaak publiceert Antonius in de Lancet?

16 keer (vanaf 1972 tot 2004) volgens ons Antonius publicatiebestand van de Medische Verpleegkundige Bibliotheek.

Weet u bij welk wetenschappelijk onderzoek uw collega betrokken is?

Nee. Tijdens het symposium 'Wetenschap Toen en Nu' op 27 oktober 2005 (georganiseerd door O&W) is gebleken dat veel specialisten van elkaar niet weten wat er aan wetenschappelijk onderzoek in het Antonius gedaan wordt en wie er bij betrokken zijn. O&W hoopt hier verandering in te brengen.

Vindt er verpleegkundig onderzoek plaats in dit ziekenhuis?

Ja, er vindt verpleegkundig onderzoek plaats in het Antonius, maar Bureau O&W vindt dat er onvoldoende bekendheid aan gegeven wordt. LOUPE is een medium dat hiervoor te gebruiken is.

Hoeveel promoties telt het Antonius op jaarbasis?

- 2006 : 8 tot op heden bekend,
- 2005 : 6
- 2004 : 6
- 2003 : 8
- 2002 : 6
- 2001 : 7

Zijn er binnen het Antonius een cursus Epidemiologie, Statistiek en/of SPSS te volgen?

Ja. Jaarlijks verzorgt O&W trainingen op het gebied van Epidemiologie, Statistiek en/of SPSS. Op moment van schrijven, wordt een basale training ontwikkeld voor Methodologie en Statistiek. Bij voldoende animo worden er ook basistrainingen SPSS verzorgd. De trainingen zullen in een aantal sessies plaatsvinden en zoveel mogelijk op de praktijk geënt zijn.

Is het mogelijk voor een arts-assistent die in het Antonius wetenschappelijk onderzoek heeft verricht voor zijn/haar promotie, een financiële bijdrage te krijgen van het Antonius?

Indien een arts-assistent deze wens heeft, kan hij/zij een verzoek richten tot de Raad van Bestuur met onderbouwing en kostenraming.

Shoulder injuries in tennis players

ABSTRACT

*van der Hoeven H,
Kibler WB Br J*

The mechanism of the overhead action in throwing sports has been studied extensively. This motion is unnatural and highly dynamic, often exceeding the physiological limits of the joint. Owing to overload of various anatomical structures, the shoulder is susceptible to injury. Optimal shoulder function requires good kinetic chain function, optimal stability, and coordination of the scapula in the overhead action. A well balanced action of the rotator cuff muscles and capsular structures is necessary to obtain a stable centre of rotation during the overhead action. This review concerns shoulder injuries, related to the overhead motion in tennis players, which can be explained by the same mechanism as thrower's shoulder.



Toelichting

Henk van der Hoeven, orthoped

Het schoudergewricht kenmerkt zich door een grote beweeglijkheid. Hierdoor kan de arm maximaal verplaatst worden in de ruimte. De architectuur van het schoudergewricht is zodanig dat maximale beweeglijkheid gekoppeld is aan maximale stabiliteit. Bij normaal gebruik van de schouder zijn deze twee functies in balans. In de Amerikaanse literatuur is veel geschreven

over de zogenaamde 'thrower's shoulder' bij pitchers. De bevindingen bij deze groep zijn vergelijkbaar met bevindingen bij een grotere groep bovenhandse sporters, zoals tennissers en worden beschreven in dit artikel.

Beoefenaars van bovenhandse sporten (werpsporten, tennis, volleybal, etc.) maken een repeterende beweging met de schouder, gekenmerkt door maximale abductie en exorotatie. Hierdoor worden krachten gegenereerd in de schouder die de fysiologische grenzen van de belastbaarheid van de schouder overschrijden. Ten gevolge hiervan kunnen structuren in de schouder onder een abnormale, onnatuurlijke belasting komen te staan. Dit kan leiden tot blessures.

In het artikel wordt de samenhang van de verschillende factoren die van belang zijn bij het ontstaan van schouderblessures beschreven.

Deze factoren zijn:

1. Kinetische keten: alle delen (benen, heup, rug etc.) moeten in optimale conditie zijn om maximale kracht en energie te genereren.
2. Scapula functie: het schouderblad zorgt voor een stabiele basis voor het schoudergewricht gedurende de gehele bovenhandse beweging.
3. Capsuloligamentaire complex: een ingewikkeld samenspel van de verschillende delen van dit complex draagt bij aan de maximale beweeglijkheid en stabiliteit.
4. Musculotendineuze unit: optimale kracht en coördinatie van de schoudermusculatuur is essentieel voor het stabiliseren van de kop in de kom.

Begrip van de samenhang van deze factoren helpt de behandelaar bij het interpreteren van symptomen en klinische bevindingen die bij deze patiëntengroep niet altijd eenvoudig te interpreteren zijn. Tevens reikt het mogelijkheden aan voor de vereiste geïntegreerde aanpak van deze problematiek.

In het St. Antonius Ziekenhuis en Mesos Medisch Centrum worden veel sporters gezien met schouderblessures. Het toepassen van een specifieke anamnese, gericht lichamelijk onderzoek en de mogelijkheid van geavanceerde beeldvormende technieken bij de afdeling Radiologie (MRI, arthrografie) heeft er toe geleid dat bij veel patiënten een sluitende diagnose kan worden gesteld en daardoor de meest adequate behandeling, zowel conservatief als operatief, kan worden toegepast. Hierbij is de intensieve samenwerking met een op schouderrevalidatie gespecialiseerde sportfysiotherapiepraktijk van groot belang.



Nieuw hoogleraarschap: interstitiële longafwijkingen

door prof.dr. J.M.M. van den Bosch, longarts



Begin 2004 is er een samenwerkingsdocument tot stand gekomen tussen het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het Universitair Medisch Centrum te Utrecht.

Naast het regelen van medisch inhoudelijke zaken en opleidingsaspecten is hierin tevens de intentie uitgesproken te komen tot hoogleraarbenoemingen en wetenschappelijk onderzoek te stimuleren. De leerstoel 'Interstitiële Longafwijkingen' is hiervan een uitvloeisel. De benoeming was 1 september 2005 een feit en de oratie: 'Teamwork II' werd op 11 april 2006 uitgesproken.

Interstitiële longafwijkingen

Zoals bekend wordt de verzamelnaam interstitiële longafwijkingen gebruikt voor aandoeningen die verspreid in beide longen tot uiting komen. Het betreft meer dan 100 verschillende ziektebeelden. Dikwijls, alhoewel zeker niet uitsluitend, betreft het ziekten waaraan een immunologisch of ontstekingsproces ten grondslag ligt. In vele gevallen blijft de ontstaanswijze en evolutie naar het eindstadium een raadsel. De belangrijkste entiteiten binnen de groep van de interstitiële longafwijkingen zijn sarcoïdose en de idiopathische pulmonale fibrose of afgekort IPF. Ook andere aandoeningen worden evenwel regelmatig in de kliniek gezien zoals pulmonale Langerhans-celhistiocytose, lymfangioleiomyomatose en chronische eosinofiele pneumonie. Soms worden ze gezien als onderdeel van systeemziekten, zoals bij reuma of sclerodermie; niet te vergeten zijn uiteraard roken-geassocieerde interstitiële longafwijkingen. Tenslotte kan ook inhalatie van organisch en anorganisch materiaal tot ziekten leiden zoals pneumoconiose, extrinsieke allergische alveolitis, enz.

Binnen de patiëntenzorg bestaat reeds jarenlang interesse in deze aandoeningen. Al geruime tijd bestaan gespecialiseerde poliklinieken. Tweewekelijks worden binnen een multidisciplinaire bespreking de diagnostische problemen besproken. De inbreng van zowel de radioloog als de patholoog zijn hierbij van essentieel belang. Aangezien een aantal patiënten uiteindelijk een longtransplantatie dient te ondergaan, wordt er ook binnen het longtransplantatieprogramma aandacht aan geschonken. Longtransplantatie is immers voor patiënten met een IPF dikwijls een ultimatum refugium.

Wetenschappelijk onderzoek

Deze benoeming zal tevens een stimulans betekenen voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek binnen het Antonius. Hierbij zal samenwerking met andere centra gezocht worden en hopelijk vastere vormen gaan aannemen. De medewerking van verschillende laboratoria binnen het Antonius is essentieel voor het slagen van dit onderzoek. Zowel het Klinisch Chemisch Laboratorium als de laboratoria van de Medische Microbiologie en Immunologie en

Pathologie zijn uitermate belangrijk om onderzoek binnen de Longziekten te doen slagen. Ook samenwerking met de Klinische Farmacie zal op onderdelen belangrijk zijn.

We streven naar een landelijke registratie van interstitiële longafwijkingen. Daarnaast zal een database worden opgezet als basis voor nieuw onderzoek. Belangrijk is tevens het opzetten van een DNA, serum en weefselbank. Genetisch onderzoek krijgt de volle aandacht. Maar ook via eiwitanalyse en cellulaire karakterisering zal uitgebreid onderzoek worden verricht binnen de specifieke ziektebeelden.

Te hopen valt dat voldoende ondersteuning kan worden gevonden om al deze plannen te realiseren. De Raad van Bestuur van het Antonius heeft hierbij de volle medewerking toegezegd. Er zal wel binnen het Antonius een structuur moeten worden opgezet waarin het functioneren van hoogleraren gestructureerd wordt en op een adequate manier gefaciliteerd wordt. Intensieve contacten met het Bureau Onderwijs & Wetenschap liggen hier voor de hand. Over vijf jaar zal blijken of deze grootse plannen tot resultaat hebben geleid.

Cardiale- en pulmonale shunts en migraine



door Marco Post,
AIOS Cardiologie

Inleiding

Migraine komt in meer of mindere mate voor bij 10 tot 12% van de bevolking (6% bij mannen en 15 tot 18% bij vrouwen) en is verantwoordelijk voor een groot deel van het ziekteverzuim in Nederland. Migraine is een complexe neurologische aandoening waarbij genetische, gedrags- en omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Eén van de factoren die eveneens een rol zou kunnen spelen is de aanwezigheid van een rechts-linksshunt (RLS), een verbinding tussen de long- en lichaamscirculatie. Een dergelijke shunt komt voor bij 20 tot 25% van de bevolking. Echter bij migrainepatiënten komt een RLS veel vaker voor, waarbij prevalenties van 50 tot 60% worden beschreven. Belangrijke voorbeelden van een RLS zijn een patent foramen ovale (PFO) en pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVM).

Patent foramen ovale

Beschrijving en voorkomen

Een PFO is een embryologische structuur gelegen ter hoogte van het intra-atriale septum en vormt een rechtstreekse verbinding tussen het rechter- en linkeratrium. Direct na de geboorte sluit deze verbinding. Echter bij 25% vindt er geen volledig sluiting plaats.

Migraine

Bij aanwezigheid van een symptomatisch PFO bedraagt de prevalentie van migraine ongeveer 40%. Verschillende onderzoeksgroepen onderzochten de invloed van een percutane PFO sluiting op de prevalentie van migraine. Wij onderzochten 66 patiënten retrospectief en vonden een daling in de prevalentie van migraine van 39% vóór de sluiting, naar 16% minstens zes maanden na de sluiting. En bij migraine met aura constateerden we een daling van 18% naar 5%.

Pulmonale arterioveneuze malformaties

Beschrijving en voorkomen

Een PAVM is een RLS ter hoogte van de longen, alwaar er een directe verbinding bestaat tussen de arterie en de vena. Ongeveer 70% van de patiënten met PAVM heeft de ziekte van Rendu-Osler-Weber of Hereditaire Hemorrhagische Teleangiectasia (HHT) en ongeveer 40% van de patiënten met HHT heeft PAVM. HHT is een autosomaal dominante aandoening waarbij het probleem zich situeert in de aanmaak van nieuwe bloedvaten.

Migraine

Recent beschreven wij de prevalentie van migraine bij 538 HHT patiënten. Bij de aanwezigheid van een PAVM was de prevalentie van migraine hoger dan bij hen zonder een PAVM, 21% versus 13%. Verder onderzochten wij het effect van percutane sluiting door middel van een embolisatie van grote PAVM's op de prevalentie van migraine bij 84 HHT patiënten. De prevalentie van migraine daalde van 45% vóór tot 35% na de embolisatie en de prevalentie van migraine met aura daalde van 33% vóór tot 19%, zes maanden na de sluiting.

Hypothesen

Relatie migraine en RLS

Verschillende hypothesen zijn geformuleerd om de relatie tussen migraine en RLS te kunnen verklaren. De belangrijkste zal ik hier proberen weer te geven.

Ten eerste kunnen er via de RLS micro-thrombi vanuit het veneuze systeem in de arteriële circulatie terechtkomen en in de hersenen een migraineaanval induceren.

Ten tweede hebben sommige vormen van migraine een genetische achtergrond en mogelijk bestaat er een zelfde genetisch substraat voor de RLS en migraine.

Ten derde kan een RLS, met name een PAVM, geassocieerd zijn met hypoxemie en daardoor een verhoogde hemoglobineconcentratie induceren. Mogelijk bestaat er een positieve correlatie tussen de hemoglobineconcentratie en migraine.

Conclusie

Er lijkt een positieve relatie te bestaan tussen de aanwezigheid van een RLS en migraine. Tevens lijkt de sluiting van een dergelijke shunt de prevalentie van migraine te verminderen. Wel dient opgemerkt te worden dat de meeste sluitingsstudies retrospectief van opzet waren bij kleine geselecteerde patiëntengroepen. Daarom zijn er eerst prospectief gerandomiseerde studies nodig voordat een percutane shuntsluiting een nieuwe behandeling kan worden voor migraine.

Marco Post is op dit onderwerp gepromoveerd op 8 februari 2006.

Peeters MY, Prins SA, Knibbe CA, DeJongh J, van Schaik RH, van Dijk M, van der Heiden IP, Tibboel D, Danhof M

Propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics for depth of sedation in nonventilated infants after major craniofacial surgery

Toelichting

toelichting door Rifka Peeters, ziekenhuisapotheker

Ondanks het succesvol gebruik van propofol op de volwassen Intensive Care, is het gebruik van propofol begin jaren '90 bij sedatie van kinderen op de Intensive Care ter discussie komen te staan na verschijning van een aantal case reports, waarvan enkele met fatale afloop. Toch wordt propofol bij jonge kinderen op de ICU regelmatig toegepast als met andere middelen niet uitgekomen wordt.

Om veilig en effectief gebruik van propofol te garanderen, is bij jonge kinderen een populatie farmacokinetisch (PK) en farmacodynamisch (PD) model van propofol ontwikkeld. De analyse is uitgevoerd met behulp van NON-linear Mixed Effects Modelling (NONMEM), waarbij er relatief weinig bloedmonsters nodig zijn en inter- en intraindividuele variabiliteit kan worden beschreven en verklaard.

Op basis van onze analyses wordt een afwijkende kinetiek in deze patiëntenpopulatie gevonden (Figuur 1). De gevonden klaring was tweemaal zo groot vergeleken met literatuurwaarden voor beademde kinderen en volwassenen.

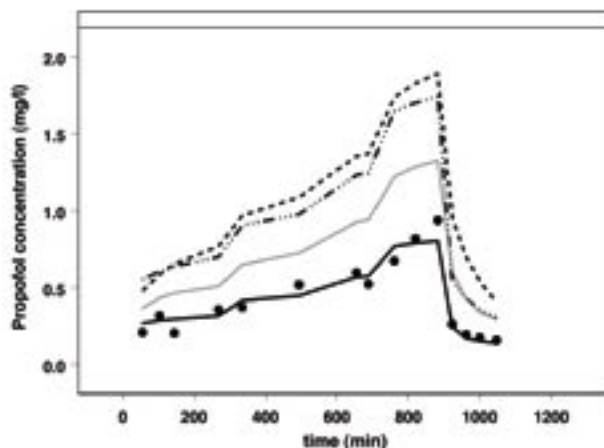
Dit verschil kan mogelijk verklaard worden door de verder gezonde conditie van de patiëntjes en het ontbreken van effect van beademing op de leverdoorbloeding. Lichaamsgewicht was van invloed op de klaring.

Omdat verder de EC_{50} vergelijkbaar was met de EC_{50} van volwassenen, blijkt nu dat kinderen hogere doses propofol nodig hebben op basis van verschillen in kinetiek (spiegels) in plaats van dynamiek (gevoeligheid).

Op grond van ons model zijn we tot concrete doseeradviezen voor deze patiëntengroep kunnen komen, hoewel grote farmacodynamische variabiliteit de noodzaak tot titratie benadrukt.

Vervolgonderzoek met behulp van populatie PK en PD modellering van geneesmiddelen in kinderen is nodig om variabiliteit in respons op geneesmiddelen te verklaren en doseringen verder te individualiseren om veilig gebruik in kinderen te garanderen.

Gesimuleerde populatie propofol concentraties (lijnen) en gemeten bloedconcentraties (•) in een patiëntje van 10 maanden en 10 kg bij een dosering van 18, 24, 30 en 42 mg/u. De simulaties zijn gebaseerd op het PK model van de huidige studie bij niet-beademde kinderen (zwarte lijn) en gepubliceerde PK modellen in mechanisch beademde kinderen na een hartoperatie (--) (-·-·-) en tijdens anesthesie (grijze lijn).



BACKGROUND: To support safe and effective use of propofol in nonventilated children after major surgery, a model for propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics is described.

METHODS: After craniofacial surgery, 22 of the 44 evaluated infants (aged 3-17 months) in the pediatric intensive care unit received propofol ($2-4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) during a median of 12.5 h, based on the COMFORT-Behavior score. COMFORT-Behavior scores and Bispectral Index values were recorded simultaneously. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling was performed using NONMEM V (GloboMax LLC, Hanover, MD).

RESULTS: In the two-compartment model, body weight (median, 8.9 kg) was a significant covariate. Typical values were $Cl = 0.70 \cdot (BW/8.9)^{0.61} \text{ l/min}$, $V_c = 18.8 \text{ l}$, $Q = 0.35 \text{ l/min}$, and $V_{ss} = 146 \text{ l}$. In infants who received no sedative, depth of sedation was a function of baseline, postanesthesia effect (E_{max} model), and circadian night rhythm. In agitated infants, depth of sedation was best described by baseline, postanesthesia effect, and propofol effect (E_{max} model). The propofol concentration at half maximum effect was 1.76 mg/l (coefficient of variation = 47%) for the COMFORT-Behavior scale and 3.71 mg/l (coefficient of variation = 145%) for the Bispectral Index.

CONCLUSIONS: Propofol clearance is two times higher in nonventilated healthy children than reported in the literature for ventilated children and adults. Based on the model, the authors advise a propofol dose of 30 mg/h in a 10-kg infant to achieve values of 12-14 on the COMFORT-Behavior scale and 70-75 on the Bispectral Index during the night. Wide pharmacodynamic variability emphasizes the importance of dose titration.

Prophylaxis of venous thromboembolism in general and gynaecologic day surgery in the Netherlands.

In deze studie hebben wij de toepassing van trombose profylaxe bij chirurgische ingrepen in dagopname onder Nederlandse chirurgen en gynaecologen onderzocht. Terwijl de indicatie voor trombose profylaxe bij klinische patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan wetenschappelijk bewezen is en patiënten in deze setting meestal profylaxe in de zin van laag moleculair gewicht heparines toegediend krijgen, is er bij ingrepen in dagopname nog onvoldoende bekend over de incidentie van postoperatieve diepe veneuze trombose en daarmee de noodzaak tot profylaxe.

Het ontbreken van wetenschappelijk bewijs, zoals ook bleek uit het literatuuronderzoek dat is uitgevoerd, werd zichtbaar in de grote verschillen in toepassing van profylaxe onder Nederlandse chirurgen en gynaecologen. Chirurgen schrijven meestal wel profylaxe voor aan patiënten in dagopname (57% altijd, 24% nooit en 19% op indicatie) en gynaecologen juist meestal niet (4% altijd, 81% nooit en 15% op indicatie).

In ons ziekenhuis krijgen alle klinisch opgenomen patiënten op de chirurgische en gynaecologische afdelingen standaard nadroparine 0,3 ml., 1 maal daags 1 subcutaan voorgeschreven tijdens de opname of totdat ze volledig mobiel zijn. Rondom ingrepen in dagopname wordt geen profylaxe gegeven tenzij één van de behandelaars dit bij wijze van uitzondering afspreekt. Veel (inter)nationale richtlijnen adviseren trombose profylaxe individueel op de patiënt af te stemmen. Met het oog op het feit dat tegenwoordig steeds uitgebreidere en langdurigere ingrepen in dagopname plaatsvinden bij steeds oudere patiënten met meer co-morbiditeit zijn wij van mening

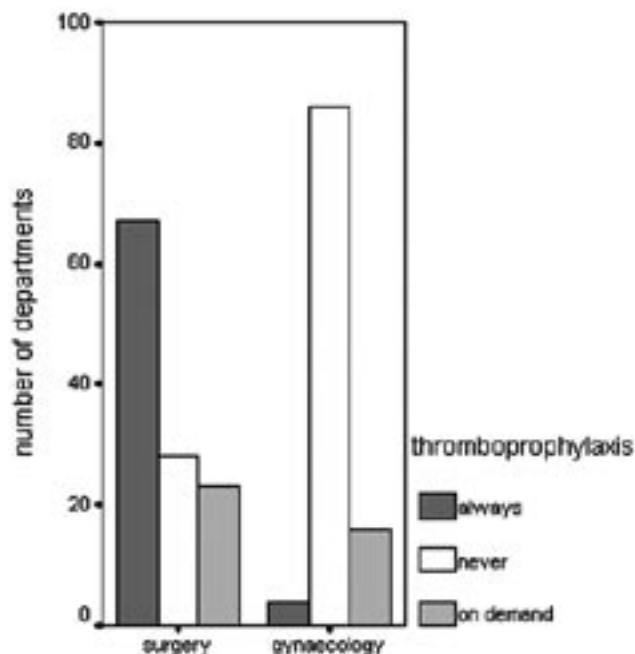
dat het trombose profylaxe beleid meer zou moeten worden geïndividualiseerd, zonder hierbij te complex te worden voor een goede naleving in de dagelijkse praktijk. Bovendien dient profylaxe doorgebruikt te worden totdat patiënten volledig mobiel zijn en is de waarde van een éénmalige pre-operatieve injectie discutabel. Op dit moment wordt een nieuw ziekenhuisprotocol opgesteld door de auteurs in samenwerking met Anesthesiologie (R.M.J. Wesselink) en Klinische Farmacie (E.H.H. Wiltink).



toelichting 'Letter to the Editor'
door Dareczka Wasowicz

**Wasowicz-Kemps DK, Biesma DH,
Schagen van Leeuwen JH,
van Ramshorst B**

Journal of Thrombosis &
Haemostasis 2006; 4(1):269-271.



Acquired hypertrichosis: A rare paraneoplastic syndrome in various cancers



Toegelicht door Peter Slee, internist

Slee PHTHJ, Verzijlbergen FJ, Schagen van Leeuwen JH, van der Waal RIF

Journal of Clinical Oncology 2006; 24(3):523-24.

Hypertrichose: hirsutisme versus lanugo

Hypertrichose, overmatige beharing, komt in twee typen voor: hirsutisme en lanugo. Hirsutisme behelst overbeharing volgens het volwassen mannelijk patroon bij vrouwen of kinderen. Het haar is daarbij van het volwassen type: dik, medulla bevattend en gepigmenteerd. Daarbij verschijnt deze beharing voornamelijk op de lichaamsgebieden die androgeengevoelige follikels bevatten, zoals de baard- en snorregio en de borst. Hirsutisme ontstaat door androgene activiteit, hetzij als gevolg van hogere androgeenspiegels in de circulatie dan wel door lokaal verhoogde gevoeligheid voor mannelijke hormonen of door een combinatie van deze twee pathofysiologische mechanismen.

Lanugoharen zijn lange, geen medulla-bevattende haren die in utero groeien en die verloren gaan tijdens de laatste maanden van

de zwangerschap en de eerste maanden na de geboorte. In tegenstelling tot hirsutisme, laat het lanugo-type hypertrichose geen seksespecifiek of ander verdelingspatroon zien; lanugohaar kan op ieder willekeurig lichaamsgebied optreden.

Hypertrichose kan beperkt blijven tot een bepaald gebied, doch ook nagenoeg gegeneraliseerd optreden. Lanugotype hypertrichose komt meestal voor in het gelaat, inclusief de wenkbrauwen, wimpers, het voorhoofd en de neus alsmede op de oren. De palmoplantaire, suprapubische en genitale gebieden zijn hierbij zelden betrokken.

Hypertrichosis lanuginosa

Lanugo-hypertrichose kan zowel congenitaal als verworven voorkomen. Congenitale lanugo-hypertrichose kan normaal voorkomen bij prematuren die door vroeggeboorte niet vanaf de 8e maand in utero het fysiologisch verlies van de lanugo-beharing doormaken. Bij á terme pasgeborenen komt congenitale hypertrichose zelden voor. Soms treedt extra lanugo-beharing gedurende de eerste levensweken op. Dit kan zowel een sporadische casus betreffen als een autosomaal dominante vorm in een aantal families.

Hypertrichosis lanuginosa acquisita

Verworven lanugo-type hypertrichose, hypertrichosis lanuginosa acquisita (HLA), kan optreden bij metabole en endocriene aandoeningen, zoals bijvoorbeeld hyperthyreoïdie en porfyrie. HLA kan ook door geneesmiddelen worden geïnduceerd. Ciclosporine, diazoxide,

interferon, minoxidil en fenytoïne zijn voorbeelden van geneesmiddelen die HLA als bijwerking kunnen geven. Hier willen we graag nader ingaan op de maligniteit-geassocieerde HLA.

HLA als paraneoplastische manifestatie

In 1865 beschreef Turner voor het eerst de associatie van HLA met een maligniteit: lanugo-type hypertrichose bij een vrouw met mammacarcinoom. Nadien zijn in de literatuur tot heden 50 patiënten gerapporteerd -zowel mannen als vrouwen- met HLA als paraneoplastisch syndroom. Naast de associatie met maligniteiten, met gerelateerde verschijnselen als gewichtsverlies en lymfadenopathie, kan HLA vergezeld gaan van klinische verschijnselen als acanthosis nigricans, hypertrofie van de tongpapillen en glossitis.

Hovenden publiceerde in 1993 een overzichtsartikel van 41 patiënten met HLA als paraneoplastisch syndroom. Nadien zijn nog enkele case reports verschenen. Opvallend is dat HLA veel vaker bij vrouwen, dan bij mannen is beschreven (38:16; vrouw:man ratio 2,4 :1). HLA lijkt voornamelijk op te treden in de leeftijdscategorie van 40 tot 70 jaar (gemiddeld leeftijd 52 jaar). Bij vrouwen is de meest beschreven geassocieerde maligniteit het colorectaal carcinoom, gevolgd door longkanker en mammacarcinoom. Bij mannen met HLA is longkanker de frequentst gerapporteerde maligniteit, gevolgd door het colorectaal carcinoom. Dit correspondeert grosso modo met de WHO incidentiecijfers voor maligniteiten.

De oorzaak van HLA als paraneoplastisch syndroom is voornamelijk nog niet opgehelderd. Hypothetisch kan gedacht worden, dat door tumoren geproduceerde cytokines niet alleen tumorgroei induceren, doch tevens aanleiding geven tot stimulatie van andere delende cellen, inclusief die in de haarfollikels. Het tegelijkertijd optreden van acanthosis nigricans zou in de richting van een insuline-achtige groeifactor kunnen wijzen. Tot op heden is echter geen specifieke hormonale of biochemisch stoornis als pathofysiologische factor herkend.

Het subacuut optreden van lanugo-type hypertrichosis op lichaamsdelen die voordien door een patiënt als 'haarloos' werden beschouwd, dient als indicator te worden opgevat voor onderliggende interne maligniteiten. Daarbij breidt het lanugo-haar zich -om onbekende redenen- meestal in craniocaudale richting uit. HLA kan de paraneoplastische manifestatie zijn van vele soorten kanker, maar is voornamelijk beschreven bij colon- en longmaligniteiten. Bij verdenking op maligniteit geassocieerde HLA dient bij patiënten die niet bekend zijn met een neoplasma dan ook primair aan occulte maligniteiten op deze twee gebieden te worden gedacht. Naast een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek zijn volledig bloedbeeld, bepalingen van lever- en nierfuncties, een X-thorax en onderzoek van het colorectale gedeelte van de tractus digestivus veelal de eerste stappen in dit kader.

Paraneoplastische mucocutane aandoeningen kunnen vaak als venster fungeren voor het zicht op onderliggende interne maligniteiten. Daarbij bieden ze theoretisch tevens de mogelijkheid van vroege(re) herkenning van en interventie met betrekking tot de maligni-

teiten. Helaas is ons bij deze literatuurstudie opgevallen dat de in geval van HLA gedetecteerde maligniteiten nagenoeg steeds reeds gemetastaseerd bleken ten tijde van optreden van de hypertrichose. Succesvolle behandeling van de tumor leidt echter wel degelijk tot regressie van de lanugobeharing. Het afgelopen jaar hebben wij vier patiënten in ons ziekenhuis met HLA als paraneoplastische manifestatie gediagnosticeerd. In alle gevallen betrof het vrouwelijke patiënten: één met gemetastaseerd mammacarcinoom, twee met gemetastaseerd coloncarcinoom en één met lokaal gecontroleerd coloncarcinoom. We vermoeden dat sprake is van sterke onderrapportage, met name op basis van onbekendheid met dit paraneoplastisch syndroom. Daar het blijkens de literatuur voornamelijk vrouwelijke patiënten betreft, mist de clinicus practicus dit beeld in de praktijk wellicht gemakkelijk als gevolg van de beschikbaarheid voor patiënten van diverse mogelijkheden van haarverwijdering. Beschreven technieken omvatten onder andere epilieren, harsen, scheren en lasertherapie. In extenso moet dan ook benadrukt dat, zeker bij actieve verwijdering van de hypertrichose door patiënten zelf, een grondige anamnese uiteraard van het grootste belang blijft -in combinatie met de bovengenoemde aanvullende onderzoeken- wanneer aan de diagnose HLA wordt gedacht.



HLA bij patiënte met gemetastaseerd coloncarcinoom



Herpers BL, Immink MM, de Jong BA, van Velzen-Blad H, de Jongh BM, van Hannen EJ.

Coding and non-coding polymorphisms in the lectin pathway activator L-ficolin gene in 188 Dutch blood bank donors.

Molecular Immunology 2006;43(7):851-5.

L-ficoline is een eiwit waarvan steeds duidelijker wordt dat het een belangrijke rol speelt in de afweer tegen micro-organismen via het aangeboren immuunsysteem. L-ficoline behoort tot de familie van de lectine eiwitten waarvan Mannose-BindingLectine (MBL) de meest bekende is. Herpers et al hebben aangetoond dat in gezonde vrijwilligers, te weten bloedbankdonoren, in het gen voor L-ficoline genetische variaties voorkomt. Deze genetische verschillen zouden wel eens tot verschillen in de functie van L-ficoline kunnen leiden en dus tot aangeboren verschillen tussen mensen in de wijze waarop zij micro-organismen bestrijden.



Scheffer RC, Samsom M, Hebbard GS, Gooszen HG.

Effects of partial (Belsey Mark IV) and complete (Nissen) fundoplication on proximal gastric function and esophagogastric junction dynamics.

American Journal of Gastroenterology 2006;101(3):479-87

Bij tien patiënten met een partiële (Belsey Mark IV, 270 graden) funduplicatie en tien patiënten met een complete (Nissen, 360 graden) funduplicatie werd het effect op de werking van de proximale maag en de afsluitfunctie van de slokdarmsphincter onderzocht. Patiënten met een partiële funduplicatie behouden een relatief normaal werkende slokdarmsphincter en een normalere maagadaptatie bij een maaltijd dan patiënten met een complete funduplicatie.



de Jong JR, van Ramshorst B, Timmer R, Gooszen HG, Smout AJ.

Effect of laparoscopic gastric banding on esophageal motility.

Obes Surg 2006;16(1):52-8.

Na het plaatsen van een maagbandje bij patiënten met morbide obesitas kunnen er motiliteitsstoornissen optreden van de slokdarm met obstructie tot gevolg. Na het aanbrengen van het maagbandje ontstond er een verhoging van de onderste slokdarm sphincterspanning, zonder effect op de voortgeleiding van de slokdarmcontracties. Op de korte termijn namen de refluxklachten af, onafhankelijk van de onderste slokdarm sphincter spanningsveranderingen. Het ontstaan van een zogenaamde pouch had toename van de refluxklachten tot gevolg.



Graziosi GC, Bruinse HW, Reuwer PJ, Mol BW.

Women's preferences for misoprostol in case of early pregnancy failure.

European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2006;124(2):184-6.

In een groep vrouwen met een vroege vruchtdood werd onderzoek verricht middels een interview naar de voorkeursbehandeling met misoprostol of curettage ter verwijdering van de vrucht. 11% van de ondervraagde vrouwen zou nooit kiezen voor behandeling met misoprostol i.v.m. angst voor pijn en bloeding. 50% van de vrouwen zou kiezen voor behandeling met misoprostol indien meer dan 65% kans bestaat dat met deze behandeling de vrucht in toto wordt uitgedreven.



*Lukkassen IM, Hassing MB,
Markhorst DG.*

Dexamethasone reduces reintubation rate due to postextubation stridor in a high-risk paediatric population.

Acta Paediatrica 2006;95(1):74-6.

In een groep kinderen in de leeftijd van 4 weken tot 6 jaar werd het effect van toediening van dexamethason bestudeerd op het voorkomen van een stridor na extubatie en de noodzaak tot herintubatie. Met name de kinderen die meer dan 24 uur werden beademd hadden een verhoogd risico op het ontwikkelen van een stridor na extubatie. Dexamethason bleek effectief in het voorkomen van reïntubatie bij deze hoogrisico groep van kinderen.



te Riele WW, Overtoom TT, van den Berg JC, van de Pavoordt ED, de Vries JP.

Endovascular recanalization of chronic long-segment occlusions of the inferior vena cava: midterm results.

Journal of Endovascular Therapy 2006;13(2):249-53.

De onderzoekers rapporteren de resultaten van endovasculaire rekanalisatie van chronische occlusies van meer dan 5 cm. van de vena cava inferior middels stentimplantatie. In negen patiënten bleek het initiële technische en klinische succespercentage 100% te bedragen! Er was een duidelijke afname van de klinische veneuze symptoom score. Hernieuwde trombose trad op bij één patiënt en bij een andere patiënt was sprake van asymptomatische restenose. Endovasculaire rekanalisatie blijkt in deze patiëntengroep veilig en resulteert in een evidente klinische verbetering van de patiënt.



Hoekstra TS, de Boer J, van den Elst A, Holierhoek M, Sprong E, van Vliet M et al.

'Walk through' Cardiologie & Cardio-Thoracale Chirurgie.

Cordiaal 2006;27(1):10-3.

Doel van de verpleegkundige studie 'Walk Through' is om de wachttijden tijdens de opnamedag voor patiënten die een hartoperatie moeten ondergaan in het St. Antonius Ziekenhuis, in kaart te brengen. Het is de bedoeling dat binnen een vooraf bepaalde tijd de vooropgestelde doelstellingen worden gerealiseerd. Essentieel hierbij is, dat een aantal sleutelinterventies moeten worden uitgevoerd, willen de zorgverleners en de patiënt de vooropgestelde doelstellingen bereiken.



van Beek FT, Maas KW, Timmer R, Seldenrijk CA, de Bruin PC, Schramel FM.

Slokdarmendo-echografie met dunnaald-aspiratie ter stadiering bij niet-kleincellig longcarcinoom; resultaten bij 43 patiënten.

Ned Tijdschr Geneesk 2006;150(3):144-50.

In deze studie werd gekeken hoeveel cervicale mediastinoscopieën kunnen worden uitgespaard indien in de dagelijkse routine slokdarm echografie met dunnaaldaspiratie wordt opgenomen ter stadiering van het mediastinum bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom. Bij meer dan de helft (51%) van de 43 patiënten kon mediastinoscopie achterwege worden gelaten aangezien er mediastinale of abdominale lymfkliermetastasen werden aangetroffen of kon worden vastgesteld dat er sprake was van inoperabiliteit op basis van tumoringroei in het mediastinum.



*Schoenmakers MCJ, Bal ET,
van Swieten HA.*

Cardiac surgery and operative mortality in 1992 and 2002: the St Antonius experience.

Netherlands Heart Journal 2006;14(4):132-8.

Dit betrof een retrospectieve analyse naar verandering in sterfte na openhartprocedures in de jaren 1992 en 2002. Ten opzichte van 1992 was er in 2002 sprake van meer gecompliceerde procedures en een hogere leeftijd van de patiënten. Dit leidde tot een overall hogere postoperatieve sterfte. Deze trend binnen de cardiothoracale chirurgie is overigens een uitdaging voor de patiëntenzorg om de postoperatieve morbiditeit en mortaliteit zo laag mogelijk te houden.



*van de Garde EM, Souverein PC, van
den Bosch JM, Deneer VH, Goettsch
WG, Leufkens HG.*

Prior outpatient antibacterial therapy as prognostic factor for mortality in hospitalized pneumonia patients.

Respir Med 2006;100(8):1342-8.

Doel van het onderzoek was om na te gaan of voorgaande antibiotische behandeling een negatieve factor was bij patiënten die werden opgenomen in verband met een pneumonie. In totaal werden 1090 patiënten geïncludeerd in de studie waarvan 296 patiënten voor ziekenhuisopname waren behandeld met antibiotica. De ziekenhuissterfte was in beide groepen gelijk en bedroeg 7.2%. Een hoge sterfte (23.3%) werd met name gezien bij patiënten met chronisch hartfalen die voor ziekenhuisopname antibiotisch waren behandeld.

Adviesraad

Commissie Onderwijs & Wetenschap

Hoofredactie

Dr. F.M.N.H. Schramel, longarts

Dr. C.A.J. Knibbe, ziekenhuisapotheker / klinisch farmacoloog

M. Wilhelm-de Gouw, hoofd Medische & Verpleegkundige Bibliotheek

W.I. Hoppezak-Kotting, coördinator Bureau Onderwijs & Wetenschap

Redactie

M.A.R. Bosschaert, K.W. Maas, dr.ir. H.J.T. Ruven,

dr. M.F.J. Stolk, dr. E. Tromp, A. van der Veen

MScN, S. Veersema, mr. S. de Weerd-Hamer

Redactionele begeleiding / productiebegeleiding

T. Hermans, afdeling Communicatie

Fotografie

Willem Mes, Utrecht

Vormgeving

Bladen & Co, Utrecht

Druk

Drukkerij Atlas, Soest

Verzending

SWZ Grafmail, Zeist

Redactie bureau

Bureau Onderwijs & Wetenschap, Zuidvleugel 1, St. Antonius Ziekenhuis, postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein. Op dit adres worden kopij, drukproeven en correspondentie over artikelen ingewacht.

Aansprakelijkheid

Het St. Antonius Ziekenhuis noch de redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de redactie.

Validiteit en representativiteit bij onderzoek



door Ellen Tromp,
methodoloog/epidemioloog

Interne en externe validiteit

Bij het opzetten van een onderzoek is validiteit een belangrijk streefdoel. Men maakt hierbij onderscheid tussen interne en externe validiteit. Een onderzoek heeft een hoge interne validiteit wanneer de conclusies geldig zijn voor de onderzochte personen. Een onderzoek heeft een hoge externe validiteit wanneer de conclusies ook van toepassing zijn op personen die niet bij het onderzoek zijn betrokken. Wanneer bijvoorbeeld een onderzoek wordt uitgevoerd bij blanke mannen van middelbare leeftijd met een recidief-myocardiinfarct, behandeld in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein, is de interne validiteitsvraag: 'Gelden de resultaten voor alle toekomstige blanke mannen van middelbare leeftijd die met dezelfde indicatie in hetzelfde ziekenhuis worden opgenomen en op dezelfde wijze door dezelfde artsen worden behandeld?' Een eerste vraag bij externe validiteit is of de resultaten ook gelden voor Nederlandse mannen met dezelfde aandoening, opgenomen in andere ziekenhuizen. Meestal is dit het geval, maar het kan ook zijn dat de patiënten die met deze bepaalde indicatie zijn opgenomen in het St. Antonius Ziekenhuis geen toevallige steekproef zijn uit alle soortgelijke patiënten, maar een selectieve groep. Externe validiteit verwijst dus naar de generaliseerbaarheid van de onderzoeksresultaten en heeft te maken met de representativiteit van de onderzochte patiëntengroep.

Representativiteit bij particularistisch onderzoek

Ten onrechte wordt vaak aangenomen dat representativiteit van de onderzoeksgroep een dwingende eis is. Dit hangt echter af van de aard van de te bestuderen vraagstelling. De vraagstelling kan particularistisch of abstract

van aard zijn. Particularistische onderzoek is plaats- en tijdgebonden en heeft veelal een beleidsonderhoudend karakter. Het gaat hierbij om vragen als hoeveel procent van de Nederlandse ouderen lijdt aan dementie? Omdat het niet mogelijk is alle Nederlandse ouderen bij het onderzoek te betrekken, zal men doorgaans volstaan met waarnemingen bij steekproeven. Om daarbij een valide schatting te krijgen van de onderzoeksparameters is representativiteit een vereiste. Dat wil zeggen dat de personen bij wie men de waarnemingen verricht een juiste afspiegeling moeten vormen van de totale populatie waarin men geïnteresseerd is.

Representativiteit bij abstract onderzoek

Abstracte problemen zijn onafhankelijk van plaats en tijd. Meestal is abstract onderzoek gericht op het ontdekken van associaties tussen een determinant en een ziekte, zoals onderzoek naar de relatie tussen platvoeten en het optreden van rugklachten op latere leeftijd. Het is zinloos om deze relatie te bekijken in een onderzoekspopulatie bestaande uit een aselechte steekproef uit de Nederlandse bevolking. Men kan veel beter bij een groep mensen met uitgesproken platvoeten en een steekproef van mensen zonder platvoeten de incidentie van rugklachten registreren, of, omgekeerd, bij een groep patiënten met duidelijke rugklachten en een steekproef van patiënten zonder rugklachten de prevalentie van platvoeten vergelijken. In onderzoek met een abstracte vraagstelling dient representativiteit anders te worden gedeut. In dit soort onderzoek wil men een zo duidelijk mogelijk effect tegen zo min mogelijk kosten en inspanningen (efficiëntie van de onderzoeksopzet). Daarnaast moet de onderzoeksopzet

ook voldoende garantie bieden dat alleen de bewuste determinant en geen andere factoren verantwoordelijk kunnen zijn voor het gemeten effect (interne validiteit van de onderzoeksopzet).

Gebruikte literatuur:

Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. Prof.dr. L.M. Bouter, dr. ir. M.C.J.M. van Dongen, prof.dr. ir. G.A. Zielhuis. Bohn Stafleu van Loghum, vijfde herziende druk, 2005.
Grondslagen der epidemiologie. Dr. J.P. Vandenbroucke, dr. A. Hofman. Wetenschappelijk uitgeverij Bunge, derde druk, 1991.

DE JONGE ONDERZOEKER

'Elk voordeel heb zijn nadeel'

Het jaar 2005 was het jaar waarin de witte jas tijdelijk aan de kapstok werd gehangen. Na een hectische periode van patiëntenzorg, piepers en diensten was het tijd voor iets anders: 2 jaar wetenschappelijk onderzoek. Rust, internet, koffie, geen diensten, interessante projecten en mogelijkheid tot eeuwige roem. Ideaal zou je zeggen.

Maar....., zoals de beroemde sporter en wetenschapsfilosoof J. Cruijff wijselijk zegt, "Elk voordeel heb z'n nadeel". Inderdaad, na een ijverige inleesperiode en talloze brainstorm-sessies is er dan eindelijk een origineel en vernieuwend onderzoeksproject geschreven. Wanneer ook de METC goedkeuring verleent, kan er een en ander logistiek geregeld worden. Een spoedcursus crisismanagement met politieke correctheid blijkt geen overbodige luxe voor de jonge onderzoeker. Na ongeveer 10 maanden investeren kunnen de eerste experimenten bij elkaar gepipetteerd worden. Het is tijd voor de oogst. Nadeel is dat de dagelijkse

search op Pubmed nu steeds spannender wordt gezien de toenemende honger naar een primeur. Met oplopende hartfrequentie worden de zoektermen keer op keer ingetoetst. En dan, op een maandagochtend, blijkt Pubmed onverbiddelijk. Het voelt bijna als een dodelijke hit. Een groep uit Frankrijk heeft exact uitgevoerd wat jezelf bedacht hebt en in de komende weken zou willen testen. De 10 maanden voorbereiding lijken voor niets. Cruijff zal nu wel zeggen "Elk nadeel heb z'n voordeel". Misschien heeft hij wel gelijk, je eigen hypothese, weliswaar door de Fransen getoetst, blijkt namelijk te kloppen.

Redactioneel commentaar

De jonge onderzoeker heeft op wel heel pijnlijke wijze kennis gemaakt met de harde wereld van het wetenschappelijk onderzoek. Toch had hij zijn lijdensweg kunnen verlichten, en zich zijn tachycardie, en wellicht ook beginnende RSI-verschijnselen grotendeels kunnen besparen: het dagelijks intoetsen van zoektermen in PubMed was niet nodig. Als de éénmaal ingetoetste zoekstrategie wordt opgeslagen als 'e-mail alert' of als RSS-feed, worden nieuw verschenen zoekresultaten automatisch aan de hongerige geest toegestuurd.



St. Antonius Ziekenhuis