

LOUPE

jaargang 2

nummer 1

januari 2007

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



Stellingen	3
GESPOT Casus	3
In het nieuws	5
Toetsingscommissie wetenschappelijk onderzoek	6
Lopende studies	7
PUBLICATIES	8
Onder de loupe	10
Lopende studies	11
PUBLICATIES	12
Gepromoveerd	14
PUBLICATIES	16
Case report	18
Vraag en antwoord	19
Het weten waard	19
PUBLICATIES in het kort	20
Belicht	22
Statistiek	23
Gepromoveerd	24
Innovatief	25
Lopende studies	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

De lancering van het eerste nummer van LOUPE in oktober 2006 was een succes. Het magazine is met veel interesse ontvangen en de redactie heeft menig positieve opmerking mogen vernemen. Zoals de redactie reeds veronderstelde, draagt het St. Antonius Ziekenhuis wetenschappelijk onderzoek blijkbaar een warm hart toe. Nu het hart in deze context ter sprake is gekomen, kunt u zich, als lezer verheugen op enkele voorname publicaties van de afdeling Cardiologie. Uiteraard blijven publicaties van diverse andere specialismen niet onderbelicht en zijn daarom ook opgenomen in dit tweede nummer.

Dhr. van Eijk, voorzitter STZ (Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen) belicht de plaats van klinisch wetenschappelijk onderzoek in de STZ. Het klinisch wetenschappelijk onderzoek is met name in dit soort ziekenhuizen, waarvan het St. Antonius Ziekenhuis ook deel uitmaakt, een zeer belangrijk aspect in de patiëntenzorg en opleiding. Vergaande samenwerking van de STZ is daarom alleen maar toe te juichen.

Uiteraard is ons prille blad nog onderhevig aan veranderingen. In samenwerking met de afdeling Radiologie is een rubriek opgenomen die de klinische blik van menig specialist zal prikkelen. Verheugend is dat er in dit nummer veel proefschriften konden worden opgenomen. We belichten niet alleen de wetenschappelijk aspecten van de promoties maar benoemen ook een aantal stellingen uit diverse proefschriften.

Verder maken we melding van een grote subsidie die één van onze hoofdredacteuren heeft binnengesleept. Van deze subsidie kan voor meerdere jaren wetenschappelijk onderzoek gedaan worden door de afdeling Klinische Farmacie in samenwerking met de Universiteit van Leiden.

Ook de jonge onderzoeker laat zich dit keer niet onbetuigd.

Al met al is dit tweede nummer weer gevuld met vele interessante wetenschappelijke publicaties van ons ziekenhuis.

De redactie wenst u wederom veel leesplezier

71-jarige vrouw met thoracale pijnklachten.

Waar zit de afwijking en wat is uw differentiaal diagnose?



Het antwoord op deze vraag vindt u op pagina 27

'In een topklinisch opleidingsziekenhuis dient iedere vakgroep te beschikken over wetenschappelijk geïnteresseerde stafleden'. Met deze stelling eindigde hematoloog Wijermans van het HagaZiekenhuis zijn voordracht over onderzoek tijdens het STZ-jubileumsymposium in maart 2006.



*door L.A. van Eijk, voorzitter STZ
(Samenwerkende Topklinische
opleidingsZiekenhuizen)*

Het topklinische karakter en de opleidingsfunctie staan prominent in de naam van de STZ, maar wetenschappelijk onderzoek is een onmisbare schakel in het geheel; niet alleen bij de universitaire medische centra, maar zeker ook bij de topklinische opleidingsziekenhuizen.

Onderzoek is van belang voor opleiders in het kader van hun accreditatie, voor de assistent in opleiding tot medisch specialist als onderdeel van de opleiding en voor studenten in het schakeljaar. Daarnaast draagt onderzoek bij aan een innovatief klimaat binnen de STZ-ziekenhuizen.

De STZ-ziekenhuizen hebben een infrastructuur waarbinnen ruimte kan worden geboden aan wetenschappelijk onderzoek. Bovendien zijn de patiëntenpopulaties bij uitstek geschikt voor grootschalig multicentre onderzoek en medical technology assessment. Dat dit ook gebeurt, blijkt wel uit het grote aantal clinical trials en publicaties.

Dat de STZ onderzoek serieus neemt, kan worden geïllustreerd aan de hand van een aantal voorbeelden. Gemiddeld driemaal per jaar vinden in STZ-verband bijeenkomsten plaats van de STZ-Leerhuizen, waarin ook de onderzoeks- of wetenschapsbureaus zijn ondergebracht. Het aantal onderwerpen over onderzoek neemt toe en er vindt steeds meer informatie-uitwisseling plaats op dit gebied. Daarnaast wordt gewerkt aan een eigen STZ-onderzoeksfonds, waaruit onderzoeksprojecten door aios, studenten en research masters kunnen worden gefinancierd. Tegelijk wordt gewerkt aan de opzet van een landelijk initiatief om de uitvoering van clinical trials te optimaliseren.

Tot slot is van belang dat in de recent aangepaste criteria voor (her)visitatie van de STZ als voorwaarde is opgenomen dat binnen een STZ-ziekenhuis (toegepast) wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt en dat hierover met een rapportage van publicaties en voordrachten verantwoording moet worden afgelegd. Voldoet een lid hier niet in voldoende mate aan, dan krijgt het twee jaar de tijd om hierin verbetering aan te brengen. De STZ is het dan ook van harte eens met de stelling van dr. Wijermans.



WETENSCHAP
IN
BEEELD

Nieuwe uitgaven



Systemische medicatie in de dermatologie: praktische handleiding ten behoeve van een verantwoorde toepassing van anti-inflammatoire middelen

E.L. Swart, R.I.F. van der Waal, G. Kirtschig - Maarn: Prelum, 2006.



Pinkhof geneeskundig woordenboek. - 11e, herz. en uitgebr. dr. / red. J.J.E. van Everdingen (hoofdred.) - Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2006.

dr. M.M.C. Tiel - van Buul (nucleair geneeskundige) en dr. R.I.F. van der Waal (dermatoloog) behoren tot de vakreferenten die bijgedragen hebben aan de totstandkoming van de elfde druk van de Pinkhof.

Vernieuwingsimpuls: Veni, Vidi, Vici

**Vrolijke zomer voor 92 jonge vorsers
Persbericht NWO d.d. 11 juli 2006**

De Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) heeft 92 jonge, pas gepromoveerde wetenschappers een zogenoemde Veni-subsidie toegekend. Deze subsidie bedraagt maximaal 208.000 euro. Hiermee kan de wetenschapper drie jaar lang onderzoek doen en ideeën ontwikkelen.

In totaal schreven 379 onderzoekers een onderzoeksvoorstel. De aanvragen werden beoordeeld door wetenschappers in binnen- en buitenland. De succesvolle kandidaten werden geselecteerd vanwege hun opvallend en origineel talent voor het doen van vernieuwend wetenschappelijk onderzoek. Onder de gehonoreerden bevinden zich 32 vrouwen. NWO betaalt bijna zeventig procent van elke subsidie. De universiteit of het instituut draagt ruim dertig procent bij. Alles bij elkaar gaat het om circa 19 miljoen euro.

De Veni-subsidie is een van de drie subsidievormen van de *Vernieuwingsimpuls*. De andere twee subsidies zijn de Vidi-subsidie (voor ervaren postdocs) en de Vici-subsidie (voor zeer ervaren onderzoekers). De Vernieuwingsimpuls is opgezet in samenwerking met het Ministerie van OCW (Onderwijs Cultuur en Wetenschap), de KNAW (Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen) en de universiteiten.

Een van de onderzoekers die subsidie heeft gekregen is Catherijne Knibbe, ziekenhuisapotheker in het St. Antonius Ziekenhuis en één van de hoofdredacteurs van LOUPE. Hiernaast treft u een korte omschrijving van haar onderzoeksvoorstel aan.



Nieuwe geneesmiddelmodellen voor kinderen

Dr. C.A.J. (Catherijne) Knibbe (v) 3-3-1969, UL, Farmacologie.

Geneesmiddelen worden in principe op de markt gebracht voor volwassenen. Vaak is het effect bij kinderen (variërend van baby's tot pubers) onbekend. Farmacologen en kinderartsen onderzoeken hoe effecten en bijwerkingen voorspeld kunnen worden om zo tot nieuwe doseeradviezen te komen.

Uitgebreide informatie is te vinden in de elektronische nieuwsbrief van het LUMC, te vinden op: <http://www.nieuws.leidenuniv.nl/index.php3?m=&c=1260>.

TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



door dr. B.J.W.M. Rensing,
voorzitter 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



Is het lidmaatschap van de medisch-ethische toetsingscommissie niet iets voor jou? Die vraag kreeg ik in 2001 voorgelegd toen ik net was toegetreden tot de maatschap Cardiologie. De hete aardappel werd tijdens mijn eerste maatschapvergadering door de voorzitter vakkundig op mijn bordje gelegd. Wat kon ik zeggen? Net vers van de academie had ik 'natuurlijk' de beste papieren voor deze job. Na een drietal jaren als lid van de TME (Toetsingscommissie Medische Experimenten) werd ik na oprichting van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) door de toenmalige voorzitter Franz Schramel gevraagd de eerste voorzitter van de nieuwe commissie te worden.

Commissielid zijn van een erkende medisch-ethische toetsingscommissie betekent onder andere een- à tweemaal per maand een plenaire vergadering bijwonen, waar een middag stukken voorbereiden aan vooraf gaat. Het is veel papierwerk maar het houdt je wel op de hoogte van de ontwikkelingen in andere vakgebieden.

Uitgebreidere wetgeving heeft de afgelopen jaren tot een grotere bureaucratie rond de toetsingsprocedure geleid. Dit vraagt zowel van de onderzoekers als van de commissieleden een behoorlijke extra inspanning. Aan de andere kant dwingt deze wetgeving onderzoekers om van tevoren goed na te denken over de methodologische en ethische aspecten van hun onderzoeken. Dit zien we terug in de kwaliteit van de te beoordelen protocollen. Onderzoeksvoorstellen op twee A4-tjes, hoe briljant ook, behoren tot het verleden.

De commissie draagt het klinisch wetenschappelijk onderzoek in de deelnemende centra, waaronder het St. Antonius Ziekenhuis, een zeer warm hart toe en wil graag laagdrempelige toetsing bieden aan deze onderzoekers. We proberen bij het schrijven en indienen van protocollen behulpzaam te zijn met onze website, waarin naast de wettelijke vereisten ook praktische verwijzingen en formats te vinden zijn. Voor de onderzoekers is het echter goed te realiseren dat de VCMO er primair is om de veiligheid, rechten en het welzijn van de deelnemers aan medisch wetenschappelijk onderzoek te waarborgen. Daarom dient de commissie enige distantie te bewaren ten opzichte van de onderzoeker. Gelukkig hebben we een goed contact met Bureau Onderwijs & Wetenschap dat onderzoekers actief kan ondersteunen bij het indienen van een protocol.

Het komende jaar zal voor de commissie in het teken staan van kwaliteit. Hoe kunnen we bestaande procedures verbeteren en wat zijn de ervaringen van onderzoekers hier uit huis? Dit laatste willen we gaan meten door middel van een klanttevredenheidsonderzoek. U hoort dus nog van ons.

Safety and feasibility of intracoronary infusion of autologous bone marrow-derived progenitor cells after primary PCI

Sinds 2005 loopt in negen Nederlandse ziekenhuizen de HEBE-studie, waarbij de werking van stamcellen bij patiënten met een acuut hartinfarct wordt onderzocht. Hoewel de resultaten van de eerste klinische studies veelbelovend zijn, verschijnen er ook publicaties met negatieve resultaten. Waar staan we op dit moment en heeft stamceltherapie na een hartinfarct toekomst?

De mortaliteit na een hartinfarct is afgenomen, met name door snelle reperfusie d.m.v. een dotterbehandeling. Desondanks lijden steeds meer mensen aan hartfalen als gevolg van een hartinfarct. Om dit hartfalen tegen te gaan, is het idee ontstaan dat stamceltherapie afgestorven hartspierweefsel zou kunnen vervangen door vitaal hartspierweefsel. Een belangrijke aanzet hiertoe was onderzoek van Orlic en collega's die aantoonde dat stamcellen schade aan een orgaan waarnemen, vervolgens migreren en in het infarctgebied differentiëren om herstel te bevorderen. In een vervolgstudie injecteerden zij bij muizen stamcellen in het infarctgebied. Na enkele dagen bestond het infarctgebied voor 68% uit nieuwgevormd hartspierweefsel en de functie van het muizenhart bleek sterk verbeterd. Een andere belangrijke publicatie die bijgedragen heeft aan het geloof in celtherapie volgde een jaar later in het *New England Journal of Medicine*. In deze studie ontdekten Quaini en collega's dat er zich in een vrouwelijk donorhart, nadat het getransplanteerd was naar een mannelijke patiënt, mannelijke cellen bevonden. Dit betekent dat bepaalde cellen zichtbaar naar het hart migreren en kunnen differentiëren.

Strauer en collega's publiceerden de eerste klinische studie waarin tien patiënten met een acuut hartinfarct, op dag 5-9 na het hartinfarct door middel van een aangepaste dotterprocedure beenmergcellen toegediend

kregen. De behandeling bleek veilig en in vergelijking met tien controle-infarctpatiënten was er meer afname in infarctgrootte, een verbetering in pompfunctie van het hart en een verbeterde doorbloeding. Inmiddels zijn er een aantal gerandomiseerde studies uitgevoerd. De uitkomsten zijn wisselend. In de RE-PAIR-AMI studie is de beenmerggroep er beter af dan de controlegroep, hetgeen in de ASTAMI studie niet kon worden aangetoond. In de REPAIR-AMI verbeterden patiënten met een groot hartinfarct meer dan die met een kleiner hartinfarct. Belangrijker is dat patiënten die de beenmergtransplantatie op dag 5-7 kregen, sterker verbeterden dan patiënten die op dag 3-4 behandeld werden. Dit kan wellicht verklaren waarom de recente studie uit Leuven, gepubliceerd in de *Lancet*, geen verbetering van de hartfunctie kon aantonen in de beenmerggroep: de beenmergtransplantatie vond binnen 24 uur na de dotterbehandeling plaats. Of het aantal cellen dat geïnjecteerd wordt in de ASTAMI ertoe geleid heeft dat er weinig verbetering in hartfunctie te zien is, is weer een andere vraag.

Zoals bovenstaande onderzoeken aantonen, is niet duidelijk of stamceltherapie nu werkelijk effect heeft. Daarnaast is het onderzoek van Orlic in *Nature* later weer tegengesproken. Als stamceltherapie zou werken, is er nog weinig bekend over het werkingsmechanisme. Het idee op dit moment is dat stamcellen waarschijnlijk niet zozeer tot nieuwe hartspiercellen differentiëren, maar eerder de vaatnieuwvorming bevorderen, de celdood verminderen en de littekenvorming en infarctgenezing verbeteren. Dit zou mede kunnen komen door groeifactoren die uitgescheiden worden door stamcellen.

Er resteren vele vragen. Welk type stamcel is het beste bruikbaar? Hoeveel cellen moeten worden geïnjecteerd? Wat is de beste manier van toedienen? En wat is het beste moment

om de cellen toe te dienen? Er is dus nog genoeg terrein om onderzoek naar te doen voordat gezegd kan worden of en wanneer stamceltherapie een plek in de behandeling van het hartinfarct krijgt. Mede hierom is gestart met de HEBE-studie. Deze multicenter, gerandomiseerde studie zal het effect van beenmergcellen of circulerende progenitorcellen op de functie van het hart na het hartinfarct onderzoeken. Het unieke van deze studie is dat er gerandomiseerd gaat worden naar drie groepen: 1) behandeling met beenmergcellen; 2) behandeling met mononucleaire bloedcellen (subpopulatie van de witte bloedcellen); 3) de standaardbehandeling. In totaal participeren zeven universitaire en twee perifere klinieken waarvan het St. Antonius Ziekenhuis er één is. In augustus 2005 is de eerste patiënt gerandomiseerd. Alle patiënten ondergaan een MRI-scan en een echocardiogram om de infarctgrootte te beoordelen. Daarna wordt gerandomiseerd naar een van de drie behandelingen. Afhankelijk van de randomisatie wordt beenmerg of bloed afgenomen en worden de cellen teruggeplaatst in het infarctgebied. Als alles goed verloopt kan de patiënt één tot anderhalve week na het hartinfarct weer naar huis en zullen er na vier maanden opnieuw een MRI-scan en een echocardiogram gemaakt worden. Een jaar na het hartinfarct zal het laatste echocardiogram plaatsvinden en dan zullen de resultaten van alledrie de groepen vergeleken worden. We verwachten eind 2006 klaar te zijn met de inclusie van 200 patiënten, zodat in de zomer van 2007 de eerste resultaten gepresenteerd kunnen worden. Hopelijk zal deze grote multicenter studie van Nederlandse bodem het antwoord kunnen geven op de brandende vraag of stamceltherapie na het hartinfarct een plaats zal krijgen in de kliniek.

*Kaya A, Heijmen RH, Overtom TT,
Vos JA, Morshuis WJ, Schepens MA*

Ann Thorac Surg 2006;82(2):560-5.

Thoracic stent grafting for acute aortic pathology

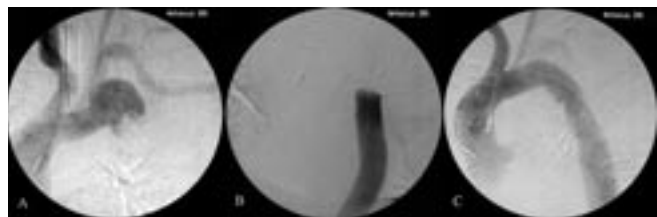
Toelichting

door Abdullah Kaya, AIOS Cardio-Thoracale Chirurgie

De conventionele, open spoedchirurgische behandeling van acute thoracale aortapathologie, zoals geruptureerde aneurysmata, dissecties en traumatische aortaruptuur gaat gepaard met hoge morbiditeit en mortaliteit (60-80%). Bij deze levensbedreigende pathologie, die meestal bij oudere patiënten met meerdere comorbiditeiten voorkomt, wordt steeds frequenter de minder invasieve techniek van endovasculaire stent-grafting toegepast. Op de operatiekamer wordt onder röntgendoorlichting via de liesarterie een thoracale endoprothese geplaatst die de acute aortapathologie aan de binnenzijde afdekt. Dankzij een kleine voorraad thoracale endoprotheses in huis, is het mogelijk per acuut de ingreep te verrichten.

Onze eerste ervaringen bij 28 patiënten tonen aan dat in alle gevallen de endoprothese op de gewenste positie in de thoracale aorta kon worden geplaatst. Tevens laat deze evaluatie zien dat ondanks de veelal uiterst kritische conditie van de patiënt de morbiditeit beperkt was en de waargenomen mortaliteit van 21% grotendeels verklaard kon worden door de reeds infauste status preoperatief.

Wij verwachten dat deze minder invasieve techniek vaker zal worden toegepast bij patiënten met acute thoracale aortapathologie en dat vervolgonderzoek dient te gebeuren naar de lange termijn-resultaten.



Aorta angiogram toont een totale occlusie van proximale aorta descendens ten gevolge van type B aorta dissectie (A,B) en het resultaat na endovasculair stent-grafting (C).

BACKGROUND: Elective endovascular repair of the thoracic aorta has shown reduced morbidity and mortality when compared to open surgery. The number of studies describing the use of thoracic endovascular stent grafts for acute pathology, however is limited. The purpose of this study was to describe our increasing experience with stent-grafting for acute thoracic aortic pathology.

METHODS: Since January 2002, 28 patients underwent endovascular stent graft treatment for various types of acute thoracic aorta diseases, including complicated Stanford type B dissection (n=12), ruptured descending aorta aneurysms (n=7), intramural haematoma (n=4), traumatic rupture of the thoracic aorta (n=2), aortopulmonary fistula (n=2), and penetrating aortic ulcer (n=1). These acute thoracic aortic syndromes were predominantly localized in the proximal descending thoracic aorta (75%). Talent™ stent grafts were used in 26 patients and Excluder™ stent grafts in two patients.

RESULTS: Stent-graft deployment at the intended position was successful in all patients. There was one intra-operative death (3.6%), due to acute myocardial infarction, following successful exclusion of the lesion with a stent-graft. Hospital mortality was 21.4 % (n=6). Four of 6 hospital deaths, however, were directly related to the severely compromised clinical status preoperatively, including extensive bowel ischemia and irreversible cerebral damage following resuscitation. New neurological symptoms were seen in 4 patients. Majority of the neurological symptoms improved and faded away during hospital stay. Mean follow-up was 11 months (range 1-31 months) and all the hospital survivors (n=22) were alive. There was one non-related stroke 4 months postoperatively. During follow-up, 2 patients required transposition of the left subclavian artery for malperfusion and 2 patients required a second stent-graft procedure for endoleak. Additionally, two patients with early type II endoleaks were treated conservatively. One of them has sealed spontaneously at six months.

CONCLUSIONS: Thoracic stent-grafting for acute aortic pathology is feasible in the critically ill patient, with reduced mortality and morbidity rates. Observed hospital mortality was related to the poor clinical condition preoperatively in the majority of cases, illustrating its use as salvage strategy.

Paclitaxel-Eluting versus Uncoated Stents in Primary Percutaneous Coronary Intervention

Laarman GJ, **Suttorp MJ**, Dirksen MT, van Heerenbeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, **Rensing BJ**, Patterson M

BACKGROUND: Drug-eluting coronary artery stents have been shown to decrease restenosis and therefore the likelihood that additional procedures will be required after percutaneous coronary intervention (PCI). We evaluated the use of a drug-eluting stent in patients undergoing PCI for acute myocardial infarction with ST-segment elevation.



Toelichting

door Maarten Jan Suttorp, interventiecardioloog

Drug-eluting stents hebben bij diverse geselecteerde patiëntengroepen aangetoond zeer effectief te zijn in het verlagen van het risico op restenose (terugkeren van de vernauwing) na een electieve percutane coronaire interventie (PCI) behandeling en de kans op het opnieuw moeten ondergaan van een PCI-ingreep. Gemiddeld is de kans op terugkeren van de stenose bij een gemiddelde patiënt met een uncoated bare-metal stent 10 tot 20%. Bij een zogenaamde drug-

METHODS: We randomly assigned 619 patients presenting with an acute myocardial infarction with ST-segment elevation to receive either a paclitaxel-eluting stent or an uncoated stent. The primary end point was a composite of death of cardiac causes, recurrent myocardial infarction, or target-lesion revascularization at one year.

eluting stent is dit 5 tot 10%. Het optimale stentbeleid bij patiënten die zich met een acuut myocardinfarct presenteren is vooralsnog onduidelijk. Tot voor kort is deze vraagstelling in een beperkte groep patiënten onderzocht.

RESULTS: Baseline clinical and angiographic characteristics in both groups were well matched. There was a trend towards a lower rate of serious adverse events in the paclitaxel-stent group than in the uncoated-stent group (8.8% vs 12.8%), adjusted relative risk 0.63 (99% confidence interval, 0.37 to 1.07; P=0.09). A nonsignificant trend was also detected in favor of the paclitaxel-stent group, as compared with the uncoated-stent group, in the rate of death from cardiac causes or recurrent myocardial infarction (5.5% vs 7.2%, P=0.40) and in the rate of target-lesion revascularization (5.3% vs 7.8%; P=0.23). The incidence of stent thrombosis during one year follow-up was the same in both groups 1.0%).

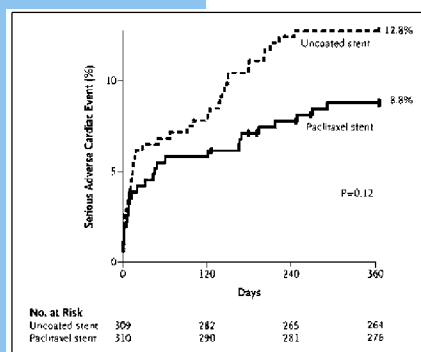
In de Paclitaxel-Eluting versus Conventional Stent in Myocardial Infarction with ST-segment Elevation (**PASSION**) studie werden de lange termijn klinische resultaten vergeleken van de paclitaxel drug-eluting Taxus stent (PES) met die van de uncoated bare-metal Express2/Liberté stent (BMS) bij patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-elevatie die in aanmerking kwamen voor een primaire PCI. Het betrof hier een prospectief, gerandomiseerd, enkelblind onderzoek dat werd uitgevoerd door de afdelingen Interventiecardiologie van het OLVG te Amsterdam en het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein.

Wij randomiseerden 619 patiënten (310 PES en 309 BMS-patiënten) met een acuut myocardinfarct met ST-elevatie. Het samengestelde primaire eindpunt was cardiale dood, en/of hernieuwd myocardinfarct, en/of ischemie gedreven target-laesie revascularisatie na 1 jaar follow-up.

CONCLUSIONS: Although the use of paclitaxel-stents in acute myocardial infarction with ST-segment elevation reduced the incidence of serious adverse cardiac events at one year by 4.0 percentage points, as compared with uncoated stents, the difference was not statistically significant.

In deze studie werd een niet significante trend gezien betreffende een betere uitkomst van het samengestelde primaire eindpunt (cardiale dood, myocardinfarct, target laesie revascularisatie) in de PES-groep ten opzichte van de BMS-groep (8.8% vs. 12.8%, Figuur 1)). Een niet significante trend werd eveneens waargenomen voor cardiale dood (3.9% vs. 6.2%), hernieuwd myocardinfarct (1.7% vs. 2.0%), en het aantal target laesie revascularisaties (5.3% vs. 7.8%) in het voordeel van de PES-groep. De incidentie van stenttrombose tijdens een jaar follow-up was gelijk voor beide groepen (1.0%). Hoewel het gebruik van paclitaxel-eluting stents tijdens een acuut myocardinfarct een reductie geeft van het samengestelde primaire eindpunt na een jaar met 4.0% ten opzichte van uncoated bare-metal stents is dit een niet statistisch significante trend.

Vooralsnog betekent dit onderzoek geen wijziging van het stentbeleid bij patiënten die zich in ons ziekenhuis presenteren met een acuut myocardinfarct die in aanmerking komen voor primaire PCI. Tot op heden is er nog onvoldoende bewijs om drug-eluting stents te plaatsen bij patiënten die een primaire PCI ondergaan. Verder groot opgezet onderzoek met harde klinische eindpunten is nodig om een adequaat antwoord te krijgen op deze vraagstelling.



Baren en behagen

Bevallen doet pijn. Vaak heel veel pijn. Patiëntenvoorlichting in Genesis windt er dan ook geen doekjes omheen: 'in smarten zult gij baren'. Pijn is moeilijk te meten en te vergelijken, maar in de rangorde van pijn wordt een bevalling in de wetenschappelijke literatuur ongeveer gelijk gesteld met het afsnijden van een vingerkootje zonder verdoving. Wereldwijd bevalt slechts een klein deel van alle vrouwen met hulp van adequate pijnstilling, zoals met een ruggenprik. Toch groeit de wereldbevolking in een soms angstaanjagend tempo, vooral op plaatsen waar geen pijnstilling voorhanden is. En dat gebeurt niet omdat bevallen daar minder pijn doet. Toen ik in 1991 als gynaecoloog begon in ons ziekenhuis was pijnbestrijding bij de baring dan ook een dankbaar onderwerp om onderzoek naar te doen. Een eenvoudig apparaatje waarmee de barendende vrouw zichzelf op de rug lichte elektrische schokjes kon toedienen, werd overal gepropageerd en geïntroduceerd. Echt bewijs dat het effectief was voor pijnbestrijding bij de baring was er niet. De ratio van dit TENS-apparaat bestaat uit de vooronderstelling dat lichte schokjes de mogelijkheid van doorgifte van pijn in zenuwbanen gedeeltelijk zou 'verbruiken', waardoor de heftige baringspijn minder gevoeld zou worden. Onbewust maakt men soms gebruik van deze 'gate-control' theorie, wanneer men zich voor de kop slaat als men bijv. barstende hoofdpijn heeft. Onze toenmalige agnio, nu gynaecologe, Jacobien van der Ploeg heeft in samenwerking met Liong Liem, anesthesioloog vervolgens een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd

waarbij het 'echte' TENS-apparaat vergeleken werd met een placeboapparaat. De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was het gebruik van een patient controlled analgesia pomp, waarmee de barendende naar behoefte zich extra pijnbestrijding kon toedienen. Beide groepen drukten even vaak op de knop, evenveel vrouwen kregen uiteindelijk toch een ruggenprik omdat de pijn te erg werd en er was tussen beide groepen ook geen verschil in toegediende hoeveelheden pijnstilling. Toch gaf bijna 70% van alle vrouwen aan dat ze bij een volgende bevalling weer van TENS gebruik wilden maken. Dat wordt ook wel het placebo-effect genoemd. Vaak wordt dan gedacht dat de pijn wel 'tussen de oren' zal zitten. Alleen aanstellerij verdwijnt met nepmiddelen is de heersende gedachte. De scheiding tussen lichaam en geest is echter een verknipt concept. Het is mijns inziens veel productiever je te realiseren dat in een therapeutische setting het placebo-effect altijd een rol speelt. En dat dit effect ook een uiting is van de fysiologische en psychische middelen die elke barendende vrouw bij zichzelf kan mobiliseren. Het dwingt je ook na te gaan wat de randvoorwaarden zijn voor het placebo-effect. Het wegnemen van stress, angst, het bieden van een veilige en schone omgeving, is van groot belang. Deels bestaan deze randvoorwaarden uit bouwtechnische voorzieningen. Belangrijker zijn de vaardigheden van de medewerkers. Medische kennis en kunde zijn in de ogen van de patiënt al gauw vanzelfsprekend. Echter een ziekenhuis dat slordig schoongemaakt wordt, houdt al snel op een ziekenhuis te zijn. Evenals een ziekenhuis waar mensen werken die de sociale vaardigheden missen om zich enigszins te verplaatsen in hun patiënten. Verbaasd zie ik elke morgen weer dat er medewerkers zijn die hun auto parkeren op plaatsen bedoeld voor patiënten. Die vervolgens weer gestresst van het lang zoeken naar een parkeerplaats op de poli komen. Maak die mensen maar eens beter! En overtuig ze dat ze hier aan het goede adres zijn! Het is echter niet alleen maar kommer en kwel in ons ziekenhuis. Ik sprak onlangs een patiënte die enige tijd op de Intensive Care lag. Zij moest vanwege beademing licht gesedeerd worden. Op mijn vraag of ze deze schemertoestand tussen leven en dood niet erg beangstigend

had gevonden, antwoordde ze ontkenkend. Ze had vogeltjes zien in- en uitvliegen bij de nestkastjes die een van de anesthesiologen op de bomen bij de I.C. had opgehangen. Ze vertelde me dat het idee dat ze in een omgeving lag waar men aandacht had voor vogeltjes haar erg had gerustgesteld. Dat maakte dat ze er vast van overtuigd raakte dat men goed voor haar zou zorgen. Sommigen onder u vragen zich nu wellicht af wie ze nu ziet vliegen. De artsen onder hen, die ook klagen over de snel dalende status van hun beroep, raad ik aan eens in de plaats waar ze wonen naar het huis van de voormalige dorpsarts te kijken. Niet om middels het contrast tussen de kast van de oude huisarts en hun eigen bescheiden stulpje de teloorgang van het beroep te accentueren, maar om zich te realiseren dat het placebo-effect nog niet zo lang geleden het grootste deel van het medische arsenaal besloeg. Paradoxaal neemt naar mate we meer kunnen en weten onze status af. Dat komt volgens mij omdat we het placebo-effect alleen gebruiken om de 'echte' wetenschappelijke vooruitgang tegen af te zetten. Daarmee is het kind met het badwater weggegooid. Veel alternatieve genezers leven van de teleurstelling die onze patiënten ondervinden bij de therapeutische (on)mogelijkheden die we hen bieden. Soms is hun vermogen deze teleurstelling om te zetten in geld zo sterk ontwikkeld dat het hen wel lukt zich te vestigen in de villa van de oude dorpsdokter. Te vaak wordt in de reguliere zorg nog tegen een patiënt gezegd dat hij is 'uitbehandeld', dat hij 'er maar mee moet leren leven'. Alsof er geen wetenschappelijke basis is voor revalidatiegeneeskunde of palliatieve zorg! Te weinig maken we gebruik van middels evidence based onderzoek aangetoonde placebo-effecten. Zo maakt dat de aanwezigheid van een vertrouwenspersoon bij de baring leidt tot minder noodzaak tot pijnstilling en minder kunstverlossingen. Deze vertrouwenspersoon hoeft niet medisch onderlegd te zijn. Geduld, begrip en soms een nat washandje is een alternatief voor de ongeduldige echtgenoot die na een uurtje begint te vragen hoe lang dit nog moet duren, en nog wat later begint op te merken dat deze bevalling zo echt niet kan. Voorkomen moet worden dat ons ziekenhuis na de verbouwing verandert in een steenklopp,

die zich steeds nadrukkelijker afwendt van de natuur aan de overkant van de Hollandse IJssel. De fraaie groenstroken moeten zo veel mogelijk intact blijven! Kunst aan de muur is ook een onderschat en ondergewaardeerd fenomeen bij de behandeling van patiënten. En als ik neonatoloog was, luisterden ook de zieke baby's naar Mozart.

Deze column is geen oproep tot ongebreidelde empathie. Ook het placebo-effect kent zijn grenzen. Ik heb ook geen nostalgie naar tijden dat we alleen maar placebo's tot onze beschikking hadden. Maar te weinig wordt in de reguliere zorg nagedacht over de intrinsieke rol die het placebo-effect speelt in elke therapeutische interactie. Deze effecten zijn ook toegankelijk voor wetenschappelijk onderzoek. Ze zijn meetbaar, niet alleen met psychometrische schalen, maar ook met 'harde' endocrinologische variabelen bij patiënten met bijvoorbeeld het premenstrueel syndroom, middels urodynamisch onderzoek bij patiënten met stress-incontinentie behandeld met echte of imitatie fysiotherapie en bijvoorbeeld met functionele MRI-technieken bij patiënten met een depressie. Het zit inderdaad allemaal 'tussen de oren'. Wie dat als hulpverlener verkeerd interpreteert, heeft een probleem. Evenals zijn patiënt.

NB. Terwijl ik dit opschrijf, davert de Champions League door mijn huiskamer. Met veel misbaar stort de spits ter aarde. Wie gezien heeft hoe hard de tackle was waarmee hij onder uitgeschopt werd, weet het zeker; die staat niet meer op. Reservespelers maken zich op voor een invalbeurt. Een draagbaar wordt tevoorschijn gehaald. Maar gelukkig is er nog de verzorger die snel naar de kermende speler toe holt. Uit zijn tas haalt hij een natte spons. Met een geniale handeling wordt de spons op het getroffen lichaamsdeel geapliceerd en leeg geknepen. De speler durft weer te gaan staan. Na enkele bemoedigende woorden en een klap op de schouder sprint hij het veld in. Een Schwalbe of een placebo?

HOME-studie: Onderzoek naar de thuisbehandeling van longemboliepatiënten op basis van normale pro-BNP waarden

Achtergrond studie

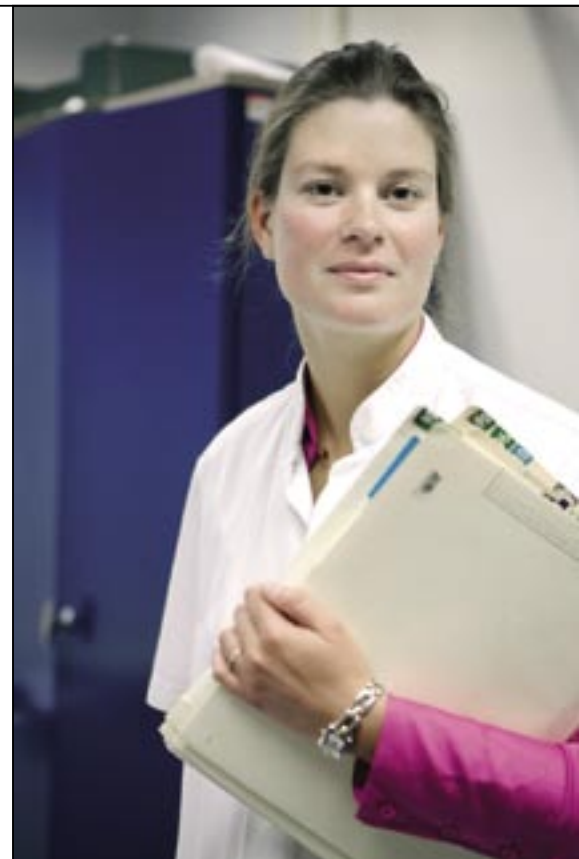
Longembolieën komen frequent voor. De incidentie is 23-69 gevallen per 100.000 personen per jaar. Vanwege het risico op vroege hemodynamische instabiliteit en mortaliteit, worden alle patiënten met een recent gediagnosticeerde longembolie opgenomen. Uit onderzoek is gebleken dat een normale waarde van de biomarker pro-BNP, die vrijkomt uit ventriculaire myocyten onder invloed van rek, een goede voorspeller is voor een gunstig beloop bij mensen met een longembolie. De standaardbehandeling van hemodynamisch stabiele patiënten is laag-moleculair-gewicht-heparine (LMWH) in combinatie met vitamine K antagonisten. Het klinische beloop van de meeste patiënten is zonder problemen. In de praktijk zijn deze patiënten gemiddeld 7-10 dagen opgenomen. Zij worden ontslagen wanneer hun INR acceptabel en stabiel is, zodat de LMWH gestopt kan worden. Dit terwijl het succes van LMWH het gebruiksgemak en de mogelijkheid tot thuisbehandeling is.

Doel studie

Het doel van onze studie is om te onderzoeken of de behandeling van longembolieën in de thuissituatie veilig is, indien er sprake is van een normale pro-BNP waarde (< 500 pg/mL) bij presentatie. Thuisbehandeling is patiëntvriendelijk en kostenbesparend.

Opzet HOME-studie

Bij patiënten die van buiten het ziekenhuis komen met een bevestigde longembolie wordt een pro-BNP bepaald. Indien de pro-BNP waarde normaal (<500 pg/mL) is en de patiënten voldoen aan de inclusiecriteria kunnen zij thuis worden behandeld. Gekeken



Toelichting door Mariëtte Agterof, AIOS Interne Geneeskunde

wordt naar de mortaliteit en het optreden van heropnames als gevolg van hemodynamische instabiliteit, bloeding of recidief VTE (Venous Thrombo-Embolicism). Tevens worden er angst- en tevredenheidsscores afgenomen. Wij zijn in september 2006 met dit onderzoek gestart. Er zullen totaal 150 mensen thuis worden behandeld. De afdelingen Interne Geneeskunde (M.J. Agterof, dr. D.H. Biesma) en de afdeling Longziekten (M. Rops, R.J. Snijder) voeren dit onderzoek samen uit. In de toekomst zullen ook andere centra, waaronder het Mesos Medisch Centrum, deelnemen.

Gysels E, Schagen van Leeuwen JH, Castro R, Busse M, Bemelmans BL

The placebo effect in the pharmacologic treatment of patients with lower urinary tract symptoms

Toelichting

door Jules Schagen van Leeuwen, gynaecoloog

Lower urinary tract symptoms (LUTS) is een syndroom dat bestaat uit problemen met de opslag van urine (incontinentie, vaak plassen, frequente drang om te plassen etc.), problemen met plassen zelf (zwakke straal, nadruppelen, persen om te plassen etc.) en problemen na het plassen (blaas niet leeg kunnen maken etc.). Bekende LUTS-aandoeningen zijn o.a. stress-incontinentie (urineverlies bij inspanning, hoesten etc.) en de obstructie die ontstaat bij de benigne prostaathypertrofie. Omdat deze ziektebeelden zeer uiteenlopend zijn, heeft de International Continence Society, vanwege de overlap aan symptomen, gekozen voor standaardisatie van de terminologie en definities van alle aandoeningen die ressorteren onder LUTS.

Het onderzoek naar effectieve behandelingen (zowel geneesmiddelen als bekkenfysiotherapie en operaties) voor deze klachten wordt bemoeilijkt door het feit dat bij LUTS vaak een sterke gedragscomponent een rol speelt, die maakt dat de waarde van een therapeutische interventie moeilijk te meten valt. Patiënten worden zich in een studie bewust van o.a. hun mictiegedrag en leren ook beter de risico's te herkennen die hun symptomen kunnen uitlokken. Het is dan ook niet verbazingwekkend dat er een 'groot' placebo-effect aanwezig is bij patiënten met LUTS die in het kader van een gerandomiseerd onderzoek, een placebobehandeling kregen. De omvang van het placebo-effect bij de diverse LUTS-aandoeningen is echter nooit op grootte en consistentie onderzocht.

In dit onderzoek hebben we daarom alle gepubliceerde en/of geregistreerde placebo gecontroleerde studies voor alle LUTS-aandoeningen op de omvang van het placebo-effect onderzocht. Placebo-'behandeling' van LUTS resulteerde in een afname van het aantal incontinentie episodens van minimaal 32% tot maximaal 65%. De afname van symptomen gerelateerd aan benigne prostaat hypertrofie was na placebo tot 34%. In studies waar ook objectieve parameters werden gemeld, zoals omvang van blaasvolume en de kracht van de urinestraal, was het placebo-effect veel geringer (9%). In het artikel wordt voorts ingegaan op de mechanismen die het placebo-effect in LUTS kunnen verklaren.

Deze bevindingen maakten het ons mogelijk een aantal concrete aanbevelingen te doen om de study-design van toekomstig gerandomiseerd onderzoek bij LUTS-aandoeningen sterk te verbeteren. Voor wat de invloed van het placebo-effect op het werk in ons ziekenhuis kan betekenen, verwijs ik naar mijn stukje 'Onder de LOUPE'.

Tenslotte; iedere onderzoeker kent gevoelens van trots, voldoening en vaak ook van teleurstelling bij het proces dat al dan niet tot publicatie van onderzoek leidt. Bij dit artikel overheerst bij mij verdriet. Omdat Els Gysels, die de zeer omvangrijke literatuur over dit onderwerp opspoorde en met wie ik nauw samenwerkte, vlak voor publicatie omkwam in de Alpen. Zij wilde in het oorspronkelijke stuk alleen in de 'acknowledgements' genoemd worden, ik heb haar hier als eerste auteur geplaatst. Zonder haar inspanningen was het artikel er nooit gekomen.



OBJECTIVES: We reviewed placebo responses in randomised controlled trials (RCTs) for pharmacologic treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS), including urinary incontinence (UI), overactive bladder, and benign prostatic hyperplasia. Review papers on placebo effects in non-urolologic disorders were assessed to compare the magnitude of placebo responses in drugs for LUTS with those reported for other diseases.

METHODS: Data were retrieved from registration trials for LUTS drugs on the Web sites of the Food and Drugs Administration and the European Medicines Agency. Reviews were retrieved from Medline using the MeSH term 'placebo effect' (English language; published between 1990 and 2005).

RESULTS: Placebo treatment of LUTS yields reductions in incontinence episodes (IEs) ranging from 32% to 65%, whereas prostate or UI symptom scores are reduced by 9-34%. Genuine drugs decrease IEs by 45-77% and symptom scores by 22-45%. Placebo responses are much lower when objective changes in voided volume or peak flow rate are assessed.

CONCLUSIONS: The placebo effect in LUTS has a strong behavioural component as patients become aware of their voiding habits and potential risk factors. Symptom severity, treatment naivety, study duration, and interaction with health care providers may also influence it. Proper patient selection, study duration, and objective and subjective outcome measures may better separate genuine treatment effects from artefacts. Observational studies with patients representative for real-life situations and covering a sufficient period of time could allow for better understanding of RCT results and their applicability in clinical practice.

Primary Stenting of Totally Occluded Native Coronary Arteries II (PRISON II): a randomized comparison of bare metal stent implantation with sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of total coronary occlusions

Suttorp MJ, Laarman GJ, Rahel BM, Kelder JC, Bosschaert MA, Kiemeneij F, Ten Berg JM, Bal ET, Rensing BJ, Eefting FD, Mast EG

BACKGROUND: Sirolimus-eluting stents markedly reduce the risk of restenosis compared with bare metal stents. However, it is not known whether there are differences in effectiveness between bare metal and sirolimus-eluting stents in patients with total coronary occlusions.

METHODS AND RESULTS: In a prospective, randomized, single-blind, 2-center trial, we enrolled 200 patients with total coronary occlusions: Half (n = 100) were randomly assigned to receive bare metal BxVelocity stents and half (n = 100) to receive sirolimus-eluting Cypher stents. The primary end point was angiographic binary in-segment restenosis rate at 6-month follow-up. Secondary end points were a composite of major adverse cardiac events, target vessel failure, binary in-stent restenosis rate, in-stent and in-segment minimal lumen diameter, percent diameter stenosis, and late luminal loss at 6-month follow-up. The sirolimus stent group showed a significantly lower in-stent binary restenosis rate of 7% compared with 36% in the bare metal stent group ($P < 0.001$). The in-segment binary restenosis rate was 11% in the group receiving a sirolimus stent versus 41% in the bare metal stent group ($P < 0.0001$), resulting in a target lesion revascularization rate of 4% in the sirolimus group versus 19% in the bare metal group ($P < 0.001$). Patients who received the drug-eluting stent also had significantly lower rates of target vessel revascularization, target vessel failure, and all major adverse cardiac events.

CONCLUSIONS: In patients with total coronary occlusions, use of the sirolimus-eluting stents are superior to the bare metal stents with significant reduction in angiographic binary restenosis, resulting in significantly less need for target lesion and target vessel revascularization.



Toelichting

door Maarten Jan Suttorp, interventiecardioloog

In de **PRISON II** studie werden de directe en lange-termijn angiografische en klinische resultaten vergeleken van de sirolimus drug-eluting Cypher stent (SES) met die van de bare-metal Bx Velocity stent (BMS) bij patiënten met een totale coronaire occlusie van de kransslagaders. Het betrof hier een prospectief, gerandomiseerd, enkelblind, tweecentrum onderzoek dat werd verricht door de afdelingen Interventiecardiologie van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein

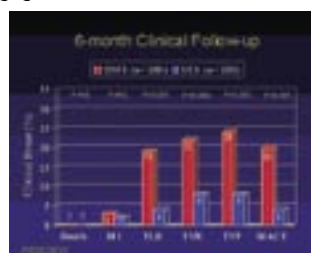
en het OLVG te Amsterdam.

Een totaal van 200 patiënten werd in deze studie geïnccludeerd (100 in iedere groep). Alle patiënten werden vanaf de PTCA-procedure vervolgd. Na 30 dagen, zes maanden en jaarlijks daarna werden klinische eindpunten verzameld. Het primaire eindpunt was angiografische restenose na zes maanden follow-up.

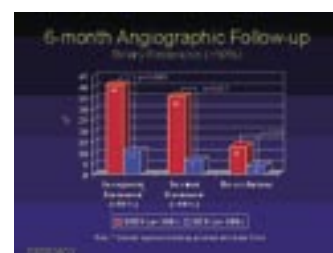
De verschillen in uitkomst bleven statistisch niet significant tot aan de zes maanden follow-up. Bij de 6-maanden periode toonde de drug-eluting Cypher stent evidente superioriteit ten opzichte van de bare-metal stentgroep. Patiënten in de Cyphergroep hadden een significant lagere TLR (target-laesie revascularisatie) [4% SES vs. 19% BMS, $P < 0.001$], TVR (target-vessel revascularisatie) [8% vs. 22%, $P < 0.009$], TVF (target vessel failure) [8% vs. 24%, $P < 0.003$], en MACE (major adverse cardiac events) [4% vs. 20%, $P < 0.001$] (Figuur 1).

Het primaire eindpunt, angiografische restenose na zes maanden, toonde een significant verschil in het voordeel van de Cypher stent (Figuur 2). Verdere analyse toonde 73% relatieve risicoreductie voor angiografisch in-segment restenose ten opzichte van de BMS stent en zelfs 81% relatieve risicoreductie wanneer gekeken werd naar in-stent restenose (Figuur 2). Stenttrombose werd bij 1 patiënt binnen 30 dagen waargenomen en bij 1 patiënt na 30 dagen follow-up.

Bij patiënten met totale coronaire occlusies is dit het eerste gerandomiseerde onderzoek waarbij drug-eluting stents werden vergeleken met bare-metal stents. Uit dit onderzoek is overtuigend gebleken dat bij deze patiënten als eerste keuze een Cypher stent geplaatst moet worden. Als implicatie voor onze Interventieafdeling betekent dit onderzoek een verdere uitbreiding van het gebruik van drug-eluting stents. Verder onderzoek is nodig om te bepalen welk van de verschillende drug-eluting stents het meest effectief zullen zijn bij totale coronaire occlusies. Deze vraagstelling wordt onderzocht in de PRISON III studie, die december 2006 van start is gegaan.



figuur 1



figuur 2

Gene polymorphisms in fibrotic sarcoidosis



door Adrian Kruit, klinisch chemicus i.o.

Sarcoïdose, ook wel bekend als de ziekte van Besnier-Boeck, kenmerkt zich door de aanwezigheid van granulomen in de longen en andere organen.

Hoewel de meeste patiënten spontaan genezen, zijn er toch patiënten die een chronische ziekte ontwikkelen. Dit kan jaren aanhouden en in 25% van de gevallen leiden tot verlittekening van het longweefsel, ofwel longfibrose. In DNA zijn miljoenen kleine variaties, de zogenaamde single nucleotide polymorfismen (SNP's), aanwezig. Een aantal van deze SNP's kunnen de functie van het genproduct veranderen. Dit kan zich bijvoorbeeld uiten als een veranderde expressie, affiniteit, of een gestoorde functie. Een individu kan, afhankelijk van de aanwezige SNP's, vatbaarder zijn voor

een ziekte of de ziekte kan een ander klinisch verloop hebben.

Indien een eiwit wordt gebruikt als biomarker voor een ziekte kunnen SNP's de hoeveelheid van de marker -zelfs in gezonde personen- significant beïnvloeden. Deze verschillen bemoeilijken dus de interpretatie van de waarden van een biomarker.

Een aantal eiwitten, zoals TGF- β en ACE2 speelt een belangrijke rol in ontsteking, wondheling en fibrosering. De genen van deze eiwitten werden onderzocht op genetische variatie en op het mogelijke verband met het ontstaan van longfibrose als gevolg van sarcoïdose.

Ook werden reeds bestaande en nieuwe sarcoïdose markers geëvalueerd en werd de invloed van de genetische variatie meegewogen in het bepalen van referentiewaarden in gezonde personen.

De resultaten wijzen erop dat genetische varianten van ondermeer TGF- β en ACE2 een rol spelen bij de vatbaarheid voor het ontwikkelen van longfibrose bij sarcoïdose. De bevindingen beschreven in dit proefschrift bieden mogelijk een perspectief voor de identificatie en anticipatie op therapie voor sarcoïdose patiënten die met het ontstaan van longfibrose kunnen worden geconfronteerd. De gevonden genotype-afhankelijke referentiewaarden van een aantal biomarkers onderschrijven het idee dat naast variabelen zoals leeftijd, lengte en geslacht, ook de genetische make-up van een biomarker in ogenschouw zal moeten worden genomen.

Adrian Kruit is gepromoveerd op 27 september 2006 aan de Universiteit van Utrecht

Nitric oxide and carbon monoxide diffusing capacity of the lung



door Ivo van der Lee, longarts

Reden van het onderzoek

Door middel van longfunctieonderzoek wil de longarts graag op een eenduidige, snelle en patiëntvriendelijke manier inzicht krijgen in de zuurstofopname van de long. Hiervoor wordt heden ten dage de diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) gebruikt. Deze meting is moeilijk te interpreteren omdat er in feite twee mechanismen gemeten worden: passage van de alveolocapillaire membraan en de binding aan het hemoglobine (Hb). Bij een afwijkende waarde weet men dus niet waar de schoen wringt. Dit is oplosbaar door stikstofmonoxide (NO) als testgas te gebruiken, omdat NO veel sterker aan het Hb bindt, waardoor dit geen limiterende stap meer vormt. Daardoor is de DLNO (diffusiecapaciteit voor NO) een betere maat voor het functioneren van de alveolocapillaire membraan dan de DLCO.

Beschrijving

Het eerste deel van het promotieonderzoek gaat over enkele klinische aspecten van de DLCO. Bij patiënten met COPD bleek de DLCO alleen uitspraak te doen over de goed toegankelijke longgedeelten. Verder bleek de diagnostische kracht van de DLCO gecombineerd met andere variabelen zoals het alveolair volume (VA) niet zo hoog te zijn als de diverse leerboeken doen vermoeden. Het tweede deel van het proefschrift behan-

Gastro-oesophageal reflux and belching revisited

delt de DLNO. Allereerst zijn er referentiewaarden berekend op basis van metingen bij 124 vrijwilligers. De DLNO bleek een iets specifiekere maat voor membraandysfunctie te zijn dan de DLCO, en werd niet beïnvloed door de Hb-concentratie. In een studie waarin patiënten met pulmonale hypertensie en patiënten met interstitiële longziekten vergeleken werden, bleek de DLCO 'verstoorde' te worden door de mate van pulmonale capillaire vulling. In een grote groep zware rokers bleek opvallend vaak de DLCO sterker verlaagd te zijn dan de DLNO, passend bij gecompromitteerde microvasculariteit van de longen. Verder bleek dat de spirometrie, de diffusiecapaciteit en de mate van parenchymaantasting gemeten met de HRCT (high resolution computed tomography) scan elkaar maar gedeeltelijk te overlappen. De metingen doen dus uitspraken over verschillende pathofysiologische fenomenen.

Suggesties voor verder onderzoek

Een interessante hypothese is of de vasculaire schade bij COPD voorloopt op de parenchymdestructie. Dit verdient nader onderzoek. Een andere stap is om de gevoeligheid van de DLNO te vergroten, door deze te gebruiken bij inspanningsonderzoek. De DLNO zal niet veranderen door het toegenomen hartminuutvolume, in tegenstelling tot de DLCO. Hierdoor kan op eenvoudige wijze veel inzicht gekregen worden in de oorzaak van een beperkt inspanningsvermogen.

Ivo van der Lee is gepromoveerd op 20 juni 2006 aan de Universiteit van Utrecht

Tijdens mijn studie in Antwerpen verrichtte ik dierexperimenteel onderzoek in het laboratorium voor Fysiologie en Gastroenterologie. Ik werkte met een muizenmodel voor maaglediging. Als toekomstig arts wilde ik naast basaal wetenschappelijk onderzoek ook kennismaken met patiëntgericht onderzoek. Daarom besloot ik een wetenschappelijke stage te doen in het UMC Utrecht bij prof. A.J.P.M. Smout. Als onderzoeksonderwerp kreeg ik het ontstaan van brandend maagzuur, waarin we vooral keken naar de relatie tussen de functie van de onderste slokdarmsfincter en het terugstromen van maaginhoud (reflux). Hierin werd ik begeleid door Bas Weusten, destijds slokdarmfellow in het UMC Utrecht en nu MDL-arts in het Antonius. Na mijn afstuderen kon ik dit onderzoek continueren in dienst van het St. Antonius Ziekenhuis. Door Robin Timmer, MDL-arts in het Antonius, was er reeds tien jaar geleden een wetenschappelijk samenwerkingsverband met het UMC Utrecht opgestart op het gebied van refluxziekte. De afgelopen drie jaar hebben we veel bereikt en enkele zeer interessante bevindingen gedaan die we hebben mogen presenteren op internationale congressen en in de 'grote' bladen. We toonden ondermeer aan dat brandend maagzuur niet altijd wordt veroorzaakt door het terugstromen van zure maaginhoud, maar ook kan optreden na reflux van niet-zure maaginhoud. Of de reflux wordt waargenomen hangt vooral af van hoe hoog in de slokdarm de reflux kan komen. Dit verklaart waarom een deel van de patiënten met brandend maagzuur geen baat heeft bij zuurremmende medicatie, het probleem wordt soms niet veroorzaakt door zuur.

We onderzochten ook patiënten met aerofagie (luchtslikken), een stoornis die wordt



door Arjan Bredenoord, AIOS MDL (Maag-Darm-Leverziekten)

gekenmerkt door overmatig boeren. Deze patiënten boeren soms 20 keer per minuut. Onze bevindingen wierpen een ander licht op deze aandoening en zullen hopelijk leiden tot een betere behandeling.

Het is uiteindelijk werkelijk een prachtig moment wanneer het proefschrift voor je ligt. Promoveren is vervolgens een logisch vervolg op het promotietraject maar voelt absoluut niet als vanzelfsprekend. De s van drs. is weggepoetst!

Arjan Bredenoord is (cum laude) gepromoveerd op 22 september 2006 aan de Universiteit van Utrecht

van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R,
Stolk MF, Kuipers EJ, Taal BG

Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy

Toelichting

toelichting door Bas van Tuyl, Maag-Darm-Leverarts

Bij patiënten met een gemetastaseerde carcinoïd tumor is het vaak onduidelijk waar de primaire tumor zich bevindt. Ook in geval van gemetastaseerde ziekte is het echter belangrijk om de primaire tumor uit de buik te verwijderen in verband met het risico op ischemie of stenoserig. Doordat de primaire tumor vaak klein is, blijkt het echter moeilijk met de huidige diagnostische middelen de primaire tumor te vinden.

Hoewel nucleaire technieken zoals octreotide- of MIBG scintigrafie wel een vergelijkbare diagnostische opbrengst hebben als de videocapsule endoscopie, kunnen deze technieken vaak niet onderscheiden of er sprake is van een locatie in het mesenterium of in de dunne darm. Met de komst van de videocapsule endoscopie hebben we een niet-invasieve diagnostische techniek tot onze beschikking gekregen om de gehele dunne darm af te beelden. Uit onze studie blijkt dat de videocapsule bij 12 van de 20 patiënten aanwijzingen vindt voor een tumor in de dunne darm. Zeven patiënten werden uiteindelijk ook geopereerd waarbij in alle gevallen de aanwezigheid van een carcinoïd tumor in de dunne darm werd bevestigd. Op basis van de gepubliceerde gegevens worden zowel in het St. Antonius Ziekenhuis als in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis alle patiënten met een gemetastaseerde carcinoïd tumor waarvan de primaire tumor onbekend is, aangeboden voor videocapsule endoscopie. Dit betekent dus een belangrijke verandering voor de dagelijkse praktijk. De uiteindelijke klinische consequenties voor de patiënt moeten nog geëvalueerd worden. In de toekomst zullen in studieverband de bevindingen van de videocapsule worden vergeleken met nieuwe geavanceerde radiologische en endoscopische technieken, zoals de MRI enteroclyse en de dubbelballon enteroscopie.



OBJECTIVES: Carcinoid tumors are the most common GI neuroendocrine tumors (NET). They often originate in the small intestine. The primary tumor is often difficult to locate, and resection in an early phase is recommended to prevent complications. This study evaluated the value of videocapsule endoscopy (VCE) in the detection of small-intestinal primary carcinoid tumor.

DESIGN: Prospective descriptive study.

SETTING: Tertiary referral center.

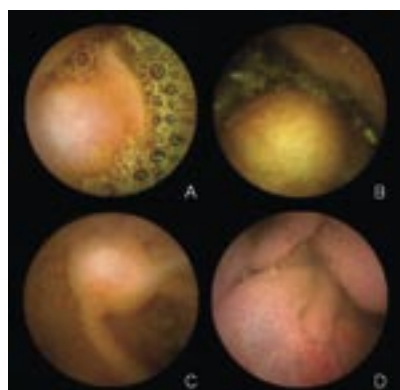
PATIENTS: Twenty consecutive patients (13 men, 7 women; 60.5 +/- 9.3 years) with metastatic NET of unknown primary tumor.

INTERVENTIONS: All patients underwent CT, enteroclysis, nuclear imaging, and VCE of the small bowel.

RESULTS: CT's and enteroclysis did not detect a primary small-intestinal carcinoid tumor. Nuclear imaging demonstrated abnormalities in the abdominal area in 13 patients but was unable to relate this to an intestinal localization in any patient. VCE revealed a small-intestinal tumor in 9 patients. Three other patients showed external compression and erosions. At surgery, 5 patients had a small-intestinal carcinoid tumor, and, in 2 patients, a small-intestinal ischemic segment was present.

LIMITATIONS: The number of false-positive VCE findings was not clear, because not all patients underwent surgery. The absence of abnormalities at VCE in patients with abnormalities at nuclear imaging might be related to the presence of carcinoid tumor restricted to the mesenterium or to a false-negative VCE.

CONCLUSIONS: VCE had a high diagnostic yield of 45% for identification of primary small-intestinal carcinoid tumors. Although nuclear imaging had a comparable diagnostic yield, it could not differentiate between intestinal and mesenterial localization of the carcinoid.



Submucosale massa in de dunne darm, bij weefselonderzoek passend bij carcinoïd (patiënt A, B, C). Ischemisch dunne darm segment door uitwendige compressie van de darm door een mesenteriale carcinoïd tumor (D).

Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy

Ursodeoxycholic acid (UDCA) and impaired gallbladder motility purportedly reduce biliary pain and acute cholecystitis in patients with gallstones. However, the effect of UDCA in this setting has not been studied prospectively. This issue is important, as in several countries (including the Netherlands) scheduling problems result in long waiting periods for elective cholecystectomy. We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on effects of UDCA in 177 highly symptomatic patients with gallstones scheduled for cholecystectomy. Patients were stratified for colic number in the preceding year (<3: 32 patients; ≥3: 145 patients). Baseline postprandial gallbladder motility was measured by ultrasound in 126 consenting patients. Twenty-three patients (26%) receiving UDCA and 29 (33%) receiving placebo remained colic-free during the waiting period (89 +/- 4; median [range]: 75[4-365] days) before cholecystectomy (P = .3). Number of colics, non-severe biliary pain, and analgesics intake were comparable. A low number of prior colics was associated with a higher likelihood of remaining colic-free (59% vs. 23%, P < .001), without effects on the risk of complications. In patients evaluated for gallbladder motility, 57% were weak and 43% were strong contractors (minimal gallbladder volume > respectively <= 6 mL). Likelihood to remain colic-free was comparable in strong and weak contractors (31% vs. 33%). In weak contractors, UDCA decreased likelihood to remain colic-free (21% vs. 47%, P = .02). In the placebo group, 3 preoperative and 2 post-cholecystectomy complications occurred. In contrast, all 4 complications in the UDCA group occurred after cholecystectomy. In conclusion, UDCA does not reduce biliary symptoms in highly symptomatic patients. Early cholecystectomy is warranted in patients with symptomatic gallstones.



Toelichting

door Niels Venneman, AIOS Interne Geneeskunde/MDL (Maag-Darm-Leverziekten)

Galsteenlijden: een niet te onderschatten probleem

Circa 10-15% van de volwassen Nederlanders is galsteendrager. Er wordt verondersteld dat slechts een kleine minderheid van de galsteendragers (circa 10%) klachten of complicaties zou ontwikkelen. Aangezien ruim 17.000 Nederlanders jaarlijks geopereerd worden aan hun galblaas, is deze aanname waarschijnlijk een forse onderschatting. Naslag in de literatuur leerde ons dat ongeveer 1% van de galsteendragers jaarlijks pijn in de bovenbuik ontwikkelt. Deze pijn bevindt zich midden of rechts in de bovenbuik, duurt tenminste 30 minuten en kan gepaard gaan met uitstralende pijn naar de flanken, rug of schouderbladen. Ook kan de pijn worden vergezeld door bewegingsdrang, misselijkheid en braken. Jaarlijks ontwikkelt 0.5-0.7% van de galsteendragers potentieel dodelijke complicaties in de vorm van acute pancreatitis, galwegstenen, of acute cholecystitis. Het optreden van galsteengerelateerde bovenbuikpijn of complicaties dient gevolgd te worden door galblaasverwijdering. In Nederland bestaat helaas een wachtlijst voor galblaasoperaties. Tijdens de wachtlijstperiode van circa 3 maanden houden galsteendragers risico op recidief bovenbuikpijn of galsteencomplicaties.

In ons onderzoek zijn wij nagegaan, of het hydrofiele galzout ursodeoxycholzuur (dat beren beschermt tegen galstenen), klachten en complicaties in de wachtlijstperiode voor galsteenoperatie, kan verminderen. Wij behandelden 177 patiënten uit drie ziekenhuizen (St. Antonius Ziekenhuis, UMC Utrecht en het AMC) in de wachtlijstperiode met ursodeoxycholzuur of een placebo. Tijdens de wachtlijstperiode had 72% van de patiënten opnieuw galsteengerelateerde pijn, en ontwikkelde 6% een galsteengerelateerde complicatie. Ursodeoxycholzuur bood echter geen bescherming tegen het optreden van galsteengerelateerde pijn of complicaties. Tijdige verwijzing naar een chirurg voor galblaasverwijdering binnen een korte wachtlijstperiode lijkt daarom essentieel.

Dit lijkt logisch. Gegevens van een recente studie van onze groep tonen echter aan dat circa 50% van de patiënten met galsteengerelateerde complicaties, minimaal eenmaal hun huisarts bezochten in verband met pijn aanvallen, zonder dat zij door hun huisarts doorverwezen waren. Betere 'awareness' bij huisartsen is daarom essentieel.

Venneman NG, Besselink MG, Keulemans YC, Vanberge-Henegouwen GP, Boermeester MA, Broeders IA, Go PM, van Erpecum KJ

CASE REPORT

Four patients with aneurysm of the hepatic artery

Ponfoort ED, van de Pavoordt HDWM, Overtoom TThC, The RM en de Vries JPPM

door E.D. Ponfoort,
vaatchirurg



Ned Tijdschr Geneeskd.
2006;150:1402-6.

Vier patiënten, respectievelijk twee mannen van 73 en 71 jaar en twee vrouwen van 76 en 80 jaar, werden verwezen wegens een vals (de derde patiënt) of een waar aneurysma (de andere drie patiënten) van het extrahepatische deel van de A. hepatica. Van de patiënten had de eerste geen klachten, de derde had een ruptuur naar de galwegen en de overige twee hadden bovenbuikkachten.

De eerste twee patiënten ondergingen chirurgische extirpatie van het aneurysma en vervanging door een veneus interponaat, de derde kreeg een gecoverde stent en bij de vierde werd de betreffende arterie geoccludeerd, waarna de levercirculatie zich spontaan herstelde. Bij alle patiënten was de behandeling succesvol.

Door de huidige mogelijkheden van beeldvormend onderzoek worden aneurysmata van de A. hepatica vaker aangetroffen. Electieve behandeling is aangewezen bij een diameter > 2 cm, omdat dan de ruptuurkans toeneemt en de sterfte bij een ruptuur kan oplopen tot 40%. Primair dient een endovasculaire behandeling te worden overwogen door het plaatsen van een gecoverde stent of door 'coiling' van het aneurysma. Bij een gecompromiteerde darmcirculatie is chirurgische uitschakeling met veneuze reconstructie de therapie van keuze.

Gas gangrene spreading to the bone marrow

Janssen E, den Ouden H, van Herwaarden J, Bollen T, Geers T, Wille J, de Vries JP

Neth J Med 2006; 64(7):256-257.

A 76-year-old man was sent to our emergency department with loss of sensibility and paresis of his left arm. Two hours before arrival, he had felt a mild pain in his left shoulder that progressed to neurological deficit. In the ambulance, 10 minutes before arrival, small bullae and coppery colour of the skin of the left shoulder arose, with the aspect of a haematoma. Upon arrival in the hospital, he was in compensated shock with clinical signs of class III hemorrhage. The patient's medical history included hypertension, diabetes, psoriasis and herpes zoster. The physical examination of the conscious patient revealed a pupillary asymmetry, a decreased corneal reflex, and a loss of sensibility and paresis of the left arm. Furthermore there was diffuse swelling of the upper-arm, with purplish skin. Several hemorrhagic bullae and severe subcutaneous emphysema of the arm and left chest wall were seen. The patient's temperature was normal. Routine trauma screening was performed. On conventional radiographs of the thorax and shoulder, massive subcutaneous emphysema was diagnosed, without pneumothorax or fractures. Laboratory studies revealed a raised white cell count ($10,4 \times 10^9 /l$) and C-reactive protein (180 mg/L), with hemoglobin of 6,7 mmol/L. Arterial gas showed a metabolic acidosis with a raised anion gap.



A computed tomography (CT) scan revealed

extensive myonecrosis and subcutaneous emphysema in the left chest wall, shoulder, and arm, as well as further gas embolisms in the mediastinum, the aorta, caval and portal vein, and the bone marrow.

The patient became asystolic 45 minutes after arrival. Cardiopulmonary resuscitation was started, during which the skin changes were rapidly progressive. The patient died 1.5 hours after presentation. On the post-mortem examination, a tumor of the caecum was found with covered perforation and local peritonitis. Mediastinal emphysema, pneumatosis coli, and extensive gas embolisms were found in the systemic circulation and in multiple organs. Air embolisms were even found in the right middle cerebral artery. The blood cultures later grew *Clostridium Septicum*.

CONCLUSION: Our patient had extensive, rapidly progressive spontaneous *C. septicum* septicemia and massive gas gangrene of the left chest wall, shoulder, arm and multiple organs which is well documented. On CT there was gas in the aortic arch, portal and caval veins. To our knowledge, this is the first documented case of gas in the bone marrow (left humerus). Predisposing factors were diabetes mellitus and occult caecal carcinoma. In this case, cardiopulmonary resuscitation was started 45 minutes after presentation and radical surgical débridement was not an option.



Het enige medische tijdschrift dat er écht toe doet is de 'New England Journal of Medicine'. Hoe vaak heeft het St. Antonius Ziekenhuis daarin gepubliceerd?

Sinds 1966 zijn er 12 publicaties te vinden in de New England Journal of Medicine waaraan auteurs die verbonden zijn aan het Antonius hebben meegewerkt. De eerlijkheid gebiedt te zeggen dat dit niet allemaal 'full articles' zijn. Zo zijn er twee 'images in clinical medicine' bij, en is er éénmaal sprake van een 'comment'. Bemoedigend is echter wel dat zes van de twaalf publicaties dateren uit de laatste drie jaar!

In het eerste nummer van LOUPE werd verteld dat het Antonius maar liefst 16 keer in de Lancet gepubliceerd heeft. Wat was het oudste artikel van die 16?

Het oudste Antonius artikel dat we in de Lancet hebben kunnen vinden is:

Kater L, Borst-Eilers E, van Gorp LH. Immune complexes in viral hepatitis. Lancet 1972;1(7747):447-448.

Dr. LHM van Gorp was van 1967 tot 1994 patholoog in ons ziekenhuis. Hij schreef in dit artikel over een opmerkelijke bevinding dat immuuncomplexen betrokken zouden zijn bij zowel Australie Ag (tegenwoordig Hep BsAg genoemd) positieve en negatieve virale hepatitis.

Wat is een Impact Factor en waar kan ik die vinden?

Een Impact Factor (IF) is een indicator voor de kwaliteit van een wetenschappelijk tijdschrift. De IF van een tijdschrift geeft weer hoe vaak een artikel uit dat tijdschrift gemiddeld is geciteerd, in de twee jaar na publicatie. Een nieuw tijdschrift krijgt dan ook op z'n vroegst twee jaar na verschijning voor het eerst een IF. De Impact Factoren worden jaarlijks berekend door het Amerikaanse Thomson Scientific en gepubliceerd in de 'Journal Citation Reports'. Ze zijn online te vinden in het zogenaamde 'ISI Web of Knowledge', maar alleen toegankelijk voor diegenen die daar veel geld voor betaald hebben. Gelukkig weet de Medische Bibliotheek doorgaans beslag te leggen op de geprinte lijsten met Impact Factoren. Vraag ernaar bij de medewerkers van de Bibliotheek.

http://www.controlled-trials.com/isrctn/isrctn_faqs.asp

The current controlled trials database is een database die voldoet aan de eisen van de ICMJE editors. Deze database toont een overzicht van lopende studies.

<http://www.clinicaltrials.gov>

Clinicaltrials.gov is een wereldwijd trialregister en een service van de National Institute of Health. Deze database is ontwikkeld door de National Library of Medicine (VS) en geeft een overzicht van lopende studies.

<http://www.ccmo.nl>

Site van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek. Hierop leest u welke stappen bewandeld moeten worden bij de indiening van een wetenschappelijk onderzoek bij een METC (Medische Ethische ToetsingsCommissie).



<https://eudract.emea.eu.int/eudract/index.do>

Dé site waarop u terecht kunt voor de aanvraag van een EU-DRACT-nummer en formulieren bij geneesmiddelenonderzoek.

<http://www.emea.europa.eu>

Site van de European Medicines Agency met hierop alle officiële bijsluiters van geneesmiddelen die in Europa zijn geregistreerd.

<http://www.cbg-meb.nl/nl/prodinfo/index.htm>

Site van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen met hierop alle officiële en meest recente bijsluiters van geneesmiddelen die in **Nederland** zijn geregistreerd.



Grutters JC, van den Bosch JM

Corticosteroid treatment in sarcoidosis

Eur Respir J 2006;28(3):627-36.

Dit review artikel beschrijft de behandeling van sarcoïdosis. Tot op heden bestaat er geen curatieve therapie voor deze granulomateuze ziekte. Corticosteroiden onderdrukken pro-inflammatoire cytokines and chemokines, maar behandeling met prednison heeft nooit een overlevingsvoordeel aangetoond. Nieuwe middelen zoals infliximab of thalidomide lijken veelbelovend. Multicenter gerandomiseerde trials met lange follow-up zijn nodig om de waarde van deze middelen vast te stellen.



Hendriks JM, van Putte BP, Grootenboers M, van Boven WJ, Schramel F, van Schil PE

Isolated lung perfusion for pulmonary metastases

Thorac Surg Clin 2006;16(2):185-98.

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat toedienen van cytostatica via de techniek van geïsoleerde longperfusie leidt tot betere farmacokinetiek en effectiviteit in vergelijking tot systemische toediening van cytostatica. In fase I onderzoeken werd vastgesteld wat de maximaal tolereerbare dosis is van TNF-alfa, doxorubicine, cisplatina en melfalan. Tevens werd gekeken of deze techniek te combineren was met een radicale longmetastasectomie. Gezien de veelbelovende resultaten worden thans verdere fase II onderzoeken uitgevoerd.



van Putte BP, Hendriks JM, Guetens G, de Boeck G, de Bruijn EA, van Schil PE, Folkerts G

Modified approach of administering cytostatics to the lung: more efficient isolated lung perfusion

Ann Thorac Surg 2006;82(3):1033-7.

In een dierexperimentele setting werd de toediening van gemcitabine via de geïsoleerde longperfusietechniek bestudeerd met verschillende concentraties en perfusieduur. Uit deze experimenten bleek dat de meest effectieve gemcitabine spiegels werden bereikt na 6 minuten geïsoleerde longperfusie gevolgd door het ontklemmen van de arterie pulmonalis na 30 minuten.



van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG

Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes

Thorax 2006; 61(11):957-961.

Dit artikel betrof een grootschalig case-controle onderzoek naar de relatie tussen gebruik van statine en het risico op het krijgen van een pneumonie. Het gebruik van statinen is vergeleken tussen patiënten met een pneumonie (totaal 4,719) en op leeftijd en geslacht gekoppelde controlepatiënten zonder pneumonie (totaal 15,322). De controlepatiënten gebruikten bijna tweemaal zo vaak een statine. Dit wijst op een beschermend effect. Een mogelijke verklaring voor dit beschermende effect zijn veranderingen in het immuunsysteem veroorzaakt door statinen.



*Verhagen MF, Lukkassen IM,
Hammacher ER*

Detection of child abuse in the emergency department

Eur J Emerg Med 2006;13(5):A10-A11.

In deze studie is met behulp van een 3-punts vragenlijst getracht om kindermishandeling te detecteren op de eerste hulp. Bij 4055 kinderen van 0 tot 18 jaar waarbij 3626 formulieren waren ingevuld was in 1.4% van de gevallen aanleiding tot doorverwijzing naar een kinderarts, welke in 36% van de gevallen nadere actie ondernam bij een verdenking op kindermishandeling. Omdat deze prevalentie overeenkomt met eerdere publicaties concluderen de onderzoekers dat de verkorte vragenlijst net zo sensitief is als uitgebreidere vragenlijsten.



Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH

Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis

Arch Dermatol 2006;142(8):1065-1066.

Deze studie met 14 patiënten laat zien dat gegeneraliseerde hyperhidrosis behandeld kan worden met het anticholinergicum oxybutynine. Bij behandeling gedurende vier weken, had oxybutynine in elf patiënten een goed of zeer goed resultaat, dat binnen 24 uur optrad na starten van de therapie. In drie patiënten gaven bijwerkingen (met name droge mond) aanleiding tot staken van de therapie. Placebogecontroleerde studies bij gegeneraliseerde hyperhidrosis zijn nodig om de benefit-risk ratio te bepalen na langduriger therapie.



*van Werkum JW, van der Stelt CA,
Seesing TH, Hackeng CM, ten Berg
JM*

A head-to-head comparison between the VerifyNowP2Y12-assay and light transmittance aggregometry for monitoring the individual platelet response to clopidogrel in patients undergoing elective PCI

J Thromb Haemost 2006;4(11):2516-8.

Bloedplaatjesaggregatieremmende therapie met aspirine en clopidogrel is tegenwoordig de standaardbehandeling na coronaire stentimplantatie. Echter, niet iedereen heeft voldoende remming met de huidige dosering van deze twee medicamenten. Met behulp van bloedplaatjes functietesten kunnen we de mate van remming van bloedplaatjes meten om eventueel (in de toekomst) dosisaanpassingen te doen, of waar noodzakelijk een ander antitrombotisch regime toe te passen. De 'gouden standaardtest' is helaas zeer arbeidsintensief en kan daarom niet in de dagelijkse praktijk worden uitgevoerd. De automatische VerifyNow-test is recent geïntroduceerd en kan binnen enkele minuten bepalen wat de mate van bloedplaatjesremming is. In ons onderzoek met 211 patiënten hebben we aangetoond dat de nieuwe VerifyNow-test goed correleert met de 'gouden standaard' bloedplaatjesaggregatietest. Tevens vinden wij biochemisch aanwijzingen dat de verschillende doseringsschema's, die alle door de producent als adequaat beschouwd worden, geen gelijke plaatjesremming tot gevolg hebben.



*Milhous JG, Heijmen RH, Bal ET,
Plokker HW*

Myocardial infarction with ventricular septal rupture complicating elective aortic valve replacement

J Heart Valve Dis 2006;15(4):509-11.

Het artikel beschrijft de casus van een 79-jarige vrouw die een electieve ingreep onderging waarbij de aortaklep werd vervangen. Een complicatie trad op in de vorm van een embolie in de LAD (linker anterieure kransslagader). Daardoor trad een myocardinfarct op, dat nog gecompliceerd werd door een ruptuur van het ventriculair septum.

De patiënt werd opnieuw geopereerd om het defect in het septum te sluiten. Het herstel verliep vervolgens zonder complicaties.

Een aantal opvallende, grappige stellingen uit proefschriften van Antonianen

Het placebo-effect is vaak lastig bij wetenschappelijk onderzoek, maar gemakkelijk in de klinische praktijk.

Het grootste gevaar voor onderwijskwaliteit is onderwijsvernieuwing.

Meestal is de conclusie van wetenschappelijk onderzoek dat er meer wetenschappelijk onderzoek nodig is om tot een conclusie te komen.

A.J. Bredenoord, Universiteit van Utrecht

Vrijheid van meningsuiting wordt vaak verward met het hardop beledigen van mensen.

A. Kruit, Universiteit van Utrecht

Het is een uitdaging een patiënte uit te leggen hoe zij haar urine moet wassen en vervolgens op zoek moet gaan naar haar middenstroom.

Vrouwelijke artsen kunnen op meerdere wijzen bijdragen aan een gezonde bevolkingsgroei.

R. Meiland, Universiteit van Utrecht

Marktwerking in de zorg leidt tot een zorgwekkende markt.

I. van der Lee, Universiteit van Utrecht

Wat is epidemiologie?



door Ellen Tromp,
methodoloog/epidemioloog

In den beginne

Epidemiologie is een term die weinig mensen vertrouwd in de oren klinkt. Toch is epidemiologisch onderzoek al heel oud. De eerste klinische trial die ooit uitgevoerd en beschreven is, heeft waarschijnlijk al in de achttiende eeuw plaatsgevonden. In die tijd was scheurbuik een groot probleem. Zo meldde de Britse regering dat in een periode van twintig jaar ongeveer tienduizend zeelieden aan deze vreemde ziekte hadden geleden. De oorzaak en therapie voor deze ziekte waren toen nog niet bekend en daarom was het kiezen van een mogelijke therapie een kwestie van 'trial and error'.

Inventief experiment

Een van de eerste epidemiologen die hiermee experimenteerde was James Lind (1716-1794). Hij was scheepsarts en werd op lange reizen regelmatig geconfronteerd met zeelieden die aan scheurbuik leden. Om een behandeling voor scheurbuik te vinden, deed hij een systematisch onderzoek. Hij wachtte tot de zeelieden ziek werden en selecteerde twaalf mannen met ongeveer dezelfde symptomen: zij hadden allen bloedend tandvlees, rode vlekken op de huid, waren mat en zwak ter been. De patiënten werden verdeeld in zes groepen van twee. Elke groep kreeg verplicht, zo nodig met geweld, een andere dagelijkse aanvulling op het zeemansdieet toegediend. Twee patiënten kregen een kwart liter cider, twee kregen driemaal daags 25 druppels vitriolelixer, twee kregen driemaal daags twee lepels azijn, twee kregen iedere dag een flinke dosis zeewater, twee een kruidenmengsel en de laatste groep van twee kregen twee sinaasappelen en een citroen per dag. De uitwerking van de citrusvruchten was enorm en wonderbaarlijk positief. Het bleek dat de patiënten

uit deze groep al na zes dagen zodanig waren opgeknapt dat zij fit genoeg waren om het werk te hervatten. De overige zeelieden verbleven in een zelfde slechte toestand als voor dit experiment.

Zekerheid versus onzekerheid

Dit bovenstaande verhaal illustreert dat het handelen in de geneeskunde veelal handelen in onzekerheid is. Zelfs ook nu nog. Als een arts bij een bepaalde patiënt precies volgens de meest recente wetenschap handelt, blijft altijd nog onzekerheid bestaan over diagnose, risico of prognose van ziekte en het succes van een eventuele behandeling. Zo is het bijvoorbeeld onmogelijk met zekerheid te voorspellen of een patiënt met hoge bloeddruk in de loop van de tijd een hersenbloeding zal krijgen.

Wat doet een epidemioloog?

De onzekerheid of een bepaalde gebeurtenis zal optreden wordt door een epidemioloog vertaald in een kans op die gebeurtenis, een waarschijnlijkheid. Het gaat hierbij om het vaststellen van de ziektefrequentie per groep en van verschillen in ziektefrequentie tussen groepen met verschillende kenmerken. Per individu wordt vastgesteld of de ziekte al dan niet aanwezig is en vervolgens wordt geteld hoeveel zieke individuen er in de totale groep zijn. Zo ontstaat de epidemiologische breuk, de grondvorm van verschillende ziektefrequentiaten:

Aantal zieke individuen

Totaal aantal personen in de groep waaruit deze zieke individuen afkomstig zijn

Samenvattend kan gesteld worden dat een epidemioloog vooral bezig is met het tellen van frequenties net zoals James Lind al deed in 1747.

Gebruikte literatuur:

H. Burger, A. Hofman. Klinische epidemiologie.
F. Baas. Een genoom in beweging. Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de neurogenetica. Universiteit van Amsterdam, 30 oktober 2002.
L.M. Bouter, M.C.J.M. van Dongen, G.A. Zielhuis. Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie. Bohn Stafleu van Loghum, 2005. ISBN 90-313-4262-9.

Risks and risk-analysis for the development of pressure ulcers in surgical patients



door Paul Keller, AIOS Heelkunde

Met prevalentie cijfers van 13% voor universiteitsziekenhuizen en 23% voor algemene ziekenhuizen, is decubitus een belangrijk gezondheidszorgprobleem in Nederland. Bij chirurgische patiënten wordt vaak decubitus aangetroffen, zoals blijkt uit in de literatuur gerapporteerde incidentiecijfers tot 66%. Het aantal patiënten met risico op ontwikkelen van decubitus zal waarschijnlijk nog toenemen door een vergrijzende populatie.

In een uitgebreid literatuuroverzicht over decubitus bij Intensive Care patiënten, worden prevalentie en incidentie cijfers gepresenteerd die voor IC-patiënten 2-3 keer hoger zijn dan voor 'algemene' ziekenhuispatiënten. Ook worden risicofactoren voor het ontwikkelen van decubitus geïdentificeerd. Verder was een belangrijke conclusie, dat de meeste bestaande schalen die het risico op het ontwikkelen van decubitus moeten schatten niet speciaal voor de IC-populatie zijn ontwikkeld en dat nieuw ontwikkelde schalen meestal slechts aanpassingen van bestaande schalen zijn en onvoldoende in de praktijk zijn getest.

In een klinische studie bij 204 IC-patiënten werden 31 mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van decubitus gecorreleerd met het daadwerkelijk ontwikkelen ervan. Opvallend was de hoge cumulatieve incidentie van decubitus van 53%, waarvan 21% graad 2 of hoger was. Er konden vier onafhankelijke

voorspellers voor het ontwikkelen van graad 1 of erger decubitus worden geïdentificeerd, namelijk geslacht, leeftijd, anesthesieduur en het optreden van complicaties tijdens de operatie. Bij 80% van de patiënten die decubitus ontwikkelden, waren de eerste tekenen van decubitus op uiterlijk de derde postoperatieve dag aanwezig, wat doet vermoeden dat de basis voor decubitus al op de operatietafel wordt gelegd.

In een vervolgstudie werden bij 80 patiënten drukmetingen verricht tussen de huid en vier verschillende operatietafelmatrassen. Hierbij werden zeer hoge drukken gemeten, zelfs op matrassen die te boek staan als drukverlagend.

Bij gezonde vrijwilligers werden dezelfde metingen verricht op drie verschillende onderlagen die worden gebruikt voor het immobiliseren van ongevals slachtoffers op een Spoedeisende Hulp afdeling. Op de wervelplank, die momenteel de standaardonderlaag is voor het immobiliseren en vervoeren van ongevals slachtoffers in Nederland, werden extreem hoge drukken gemeten. Naar aanleiding hiervan wordt dan ook geadviseerd om patiënten zo snel mogelijk, na binnenkomst in het ziekenhuis, van de wervelplank af te halen. In een studie, die gebruik maakt van Near Infrared Spectroscopy (NIRS), werd onderzocht wat de relatie was tussen externe druk op de weefsels en de zuurstofverzadiging in de diepere weefsellagen. Helaas lieten metingen bij 33 gezonde vrijwilligers zeer veel variatie in waarden tussen de proefpersonen onderling zien. Bovendien waren de metingen ook niet reproduceerbaar. NIRS lijkt zodoende geen geschikte methode voor het bestuderen van de zuurstofvoorziening in weefsels bij decubitus-onderzoek.

Drukverlagende oppervlakken spelen een belangrijke rol in de preventie van decubitus. In

een onderzoek bij 306 chirurgische patiënten, die minimaal vijf dagen in het ziekenhuis lagen, werden drie kwalitatief hoogwaardige drukverlagende matrassen getest. De totale incidentie van graad 2 of erger decubitus was 5,9%, zonder significante verschillen tussen de drie matrassen. Deze studie suggereerde dat het gebruik van een kwalitatief hoogwaardig matras voor alle patiënten, ongeacht het risico op decubitus, resulteerde in een verlaging van de incidentie van decubitus bij patiënten op een chirurgische afdeling. De algemene conclusie van mijn proefschrift is, dat decubitus een zeer relevant probleem is én blijft voor chirurgische en Intensive Care patiënten.

Paul Keller is gepromoveerd op 17 februari 2006 aan de Universiteit van Utrecht

*Nijhuis HJA, Boezeman EMJF,
van Swol CFP, van Dongen HPA*

Neurophysiologic monitoring of pain; the laser evoked potential

Pain is one of the most common complaints brought to the physician's office. Despite the enormity of the suffering associated with pain, medicine has only a fundamental understanding of the underlying neural mechanisms.

Tissue damage results in an increased sensitivity of specialized nociceptors at the site of injury. This is called peripheral sensitisation. The nociceptors exhibit spontaneous activity, lowered thresholds, and increased responsiveness to subsequent painful stimuli. It is also dependent on the environment of the receptor that changes with injury: there is a release of different chemical mediators. The activated nociceptors are sending signals to the spinal dorsal horn, where they ascend in the antero-lateral spinothalamic tract to terminate in the thalamus and other supraspinal structures. The understanding of cortical areas involved in pain perception has been dramatically altered by functional imaging studies carried out during the application of painful stimuli. We may state that most of the pain related regions of the brain are situated in the (deep) midline.

Both in fundamental and clinical research, study of sensory systems require a perfectly controlled stimulus to activate the system under investigation. Any experimental noxious stimulus should be pain-specific, quantifiable, reproducible and safe. In order to selectively elicit the nociceptive system, the stimulus should predominantly activate A delta and c-fibers with no concurrent activation of other sensory modalities. The 980-nanometer diode laser is a very appropriate heat stimulator. There is no contact with the skin and the light beam is outside the human visible spectrum. The resulting activation of afferent nerves

is thus very synchronized, and therefore, allows the recording of neural responses. With diode laser stimuli directed to the dorsum of hand or foot, subjects spontaneously report a characteristic pain sensation; a sharp pricking sensation, well localized in time and space that does not long outlast the stimulus.

Laser evoked potentials created by using the 980 nm diode laser were recorded by using standard electroencephalogram techniques. The nociception specificity of LEP has been demonstrated by several clinical studies. LEPs induced by diode laser may provide a new clinical method for assessing the nociceptive function of neural pathways. The LEP peaks are reduced in amplitude in patients showing dissociated sensory loss and peripheral neuropathies. Therefore, the method is quite useful for objectively confirming the impairment of nociceptive somatosensory pathways and for evaluating its degree.

The view that the pain LEP may be an objective correlate of painful sensation is supported by findings that different painful stimuli produce morphologically similar LEPs at Cz and by findings that changes in the pain LEP produced by analgesic drugs and their antagonists parallel the effect of the drugs on pain sensation.

These direct and non-invasive methods open new perspectives for the study of central processing of signals ascending through A delta and/or c nociceptors and should allow us to better understand their interaction and integration in normal and pathological conditions. Because of the fact that cortical and sub-cortical processes are involved in pain perception, treatment of pain could alter this pain perception and result in a change of specific topographical signals, which can be measured

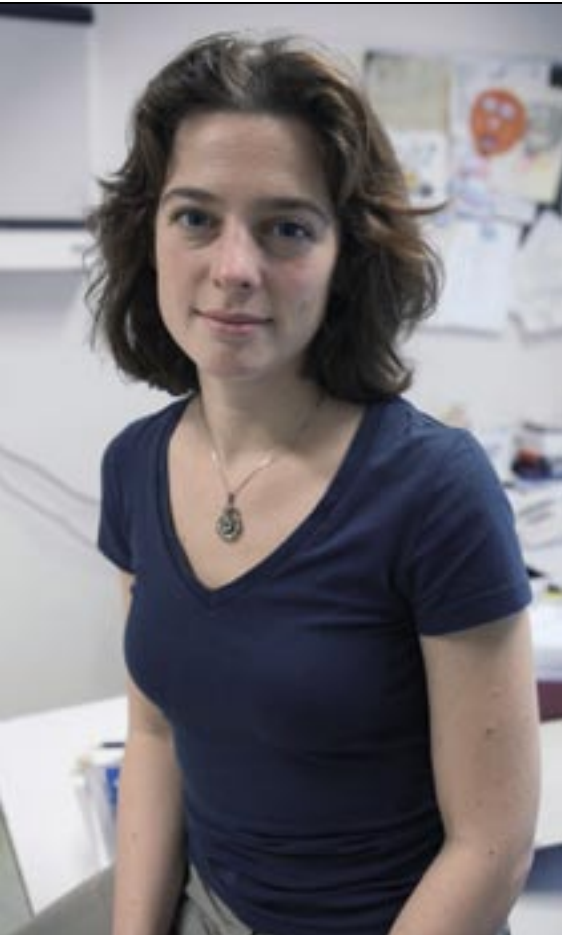


door H.J.A. Nijhuis, anesthesioloog

after laser beam induction. Also promising is the possibility to study the differential action of analgesic drugs and pain treatment.

In summary we investigated the feasibility and sensitivity of a diodelaser for the study of pain specific LEPs. Our vertex recordings showed reproducible, robust signals applicable for basic and clinical studies of the nociceptive pathway.

Effect van Alexithymie op tevredenheid bij electieve patiënten



*Sittig E, Zonneville EDH,
Mink van der Molen AB*

Letterlijk betekent alexithymie 'geen woorden voor gevoelens'. Dit uit zich in moeite met het adequaat reageren op en weergeven van emoties. Vertaald naar de plastische chirurgische praktijk zou deze discrepantie tussen ontevredenheid van de patiënt en adequaat medisch technisch resultaat ontstaan doordat de patiënt een onvermogen vertoont in het voor zichzelf helder maken van zijn/haar verwachtingen, hetgeen dan kan leiden tot bovengenoemde ontevredenheid. Om inzicht te krijgen op een mogelijke relatie tussen het alexithymie construct enerzijds en tevredenheid met een ingreep anderzijds, wordt aan alle patiënten die zich vanaf juli 2006 op de polikliniek van de plastische chirurgie aanmelden gevraagd een alexithymie vragenlijst in te vullen. Vervolgens wordt postoperatief de tevredenheid met het bereikte resultaat van zowel de chirurg als de patiënt gemeten. Mocht er een relatie worden aangetoond tussen alexithymie en ontevredenheid, dan kan deze patiëntengroep preoperatief een ander traject worden aangeboden, waarbij gedacht kan worden aan extra begeleiding bij het te mogen verwachten resultaat, waardoor onvrede postoperatief kan worden voorkomen, dan wel verminderd kan worden.

Toegelicht door Eva Sittig, ASAS (Algemene Semi-Arts Stage) Plastische Chirurgie

Ondanks zorgvuldige voorlichting vooraf, zijn patiënten soms niet geheel tevreden met een naar medische maatstaven geslaagde electieve ingreep. Daarom wordt er op de afdeling plastische, reconstructieve en handchirurgie onderzoek gedaan met als doel deze groep patiënten preoperatief eruit te lichten. De discrepantie tussen enerzijds een geslaagde ingreep en anderzijds een niet geheel tevreden patiënt zou mogelijk verklaard kunnen worden vanuit het alexithymie construct.

Colofon

Adviesraad

Commissie Onderwijs & Wetenschap

Hoofdreductie

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 Grafimail, 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

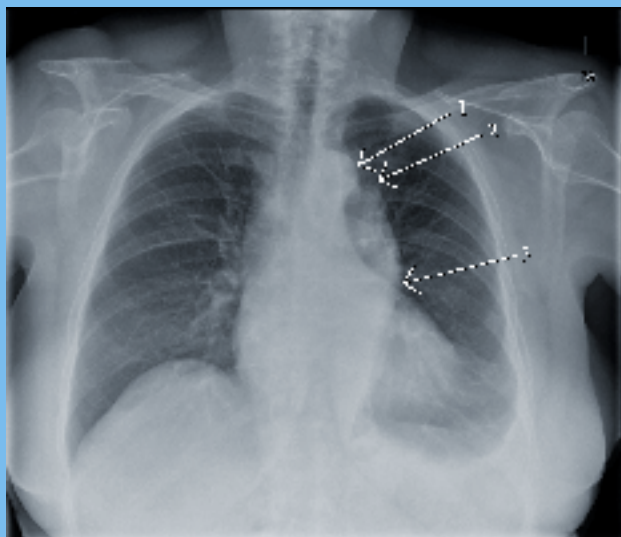
Het St. Antonius Ziekenhuis noch de redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder schriftelijke toestemming van de redactie.

Antwoord:



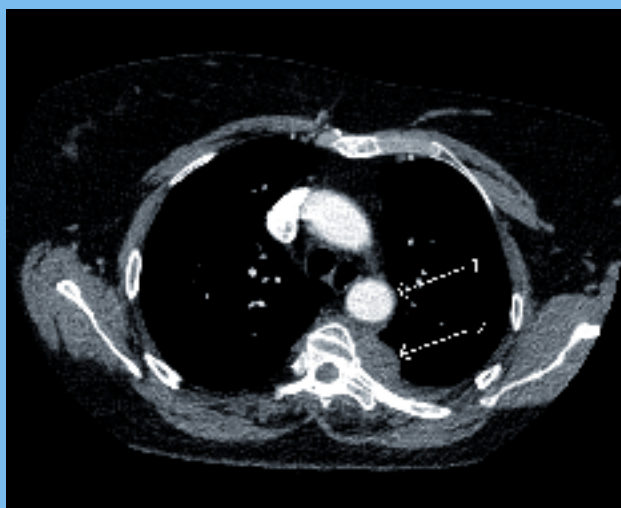
door Rutger Lely, AIOS Radiologie

Ter nadere diagnostiek werd een CT thorax en MRI thorax verricht



Figuur 2:

Pijl 1 wijst naar de linker laterale begrenzing van de descendende thoracale aorta. Links lateraal hiervan bevindt zich een tweede lijn (zie pijl 2). Dit duidt op een laesie die niet uitgaat van de aorta. Meer naar caudaal is de laesie niet afgrensbaar van de aorta (zie pijl 3). Derhalve is de afwijking in het achterste mediastinum gelegen.



Figuur 3:

Transversale CT-coupe na contrast. Pijlen 1 en 2 komen overeen met pijlen 1 en 2 in figuur 2. Het stuk long tussen aorta en RIP veroorzaakt de 2 lijnen op de X-thorax.

Bespreking:

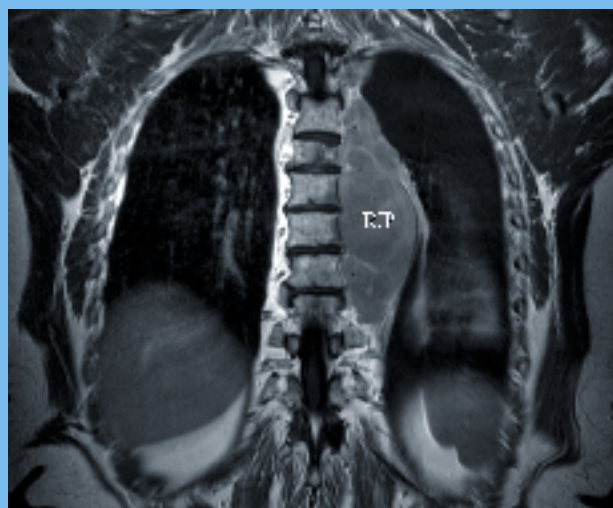
De normale structuren die zich in het achterste mediastinum bevinden, zijn:

- Descenderende thoracale aorta.
- Oesophagus
- Ductus thoracicus
- Vena azygos/hemiazygos
- Autonome zenuwen
- Lymfeklieren
- Vet

Differentiaal diagnose afwijkingen in het achterste mediastinum:

- Neurogene tumoren
- Paravertebrale afwijkingen
- Vasculaire afwijkingen
- Oesophageale afwijkingen
- Lymfadenopathie
- Neurogene cyste
- Hernia van Bochdalek
- Extramedullaire haematopoïese

Er werd een CT-geleide histologische punctie verricht. P.A.-uitslag: lymfoom.



Figuur 4:

Coronale T1 gewogen MRI-opname na Gadolinium. Op deze opname is de cranio-caudale uitbreiding goed zichtbaar.

DE JONGE ONDERZOEKER

'Je voelsprietten heb je niet voor niets'

Vol enthousiasme stort je je op een nieuw onderzoek. Interessant onderwerp. Weliswaar weet niemand in je omgeving iets over het onderwerp, je krijgt alleen maar vragende blikken, maar dat zal allemaal wel goed komen.

Eens even denken, tenminste vijftig patiënten includeren is wel nodig om iets zinnigs te kunnen zeggen. Dat moet geen probleem zijn, alle nieuwe patiënten kunnen meedoen. Ze moeten alleen wel geopereerd zijn en ook genezen van de operatie voordat ze meegenomen kunnen worden in de analyse. Je voelsprietten zorgen voor een ongemakkelijk gevoel in je onderbuik. Het argument van de arts dat de wachtlijsten niet meer zo lang zijn, stelt je echter direct gerust. Aan de slag!

Nog steeds vol enthousiasme stuur je een paar honderd brieven, herinneringsbrieven, houd je nauwkeurig in de gaten wat er met al jouw patiënten gebeurt.

Wanneer het geplande einde van het onderzoek in zicht komt, blijkt het toch wel moeilijk om aan die vijftig patiënten te komen. De zomerperiode is rustig. Veel patiënten blijken helemaal niet geopereerd te worden of worden al enkele dagen na hun eerste polibezoek geopereerd, waardoor jij geen herinneringsbrief hebt kunnen versturen.

Onderzoeken blijkt vooruit plannen, reële schattingen maken en die met de arts bespreken. Nu is het de vraag of het onderzoek ooit af wordt gemaakt. En jij? Jij zit alweer in een ander ziekenhuis.



St. Antonius Ziekenhuis