


# LOUPE

jaargang 3  
nummer 1  
januari 2008

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



Natriumdioctylsulfosuccinaat 0,005 M

Belicht	3
Lopende studies	4
Verpleegkundig onderzoek	5
Toetsingscommissie	6
GESPOT	7
Lopende studies	7
PUBLICATIES	8
Onder de loupe	10
Lopende studies	11
PUBLICATIES	12
Gepromoveerd	14
PUBLICATIES	16
Case report	18
Het weten waard	19
PUBLICATIES in het kort	20
Statistiek	22
Lopende Studies	24
Het weten waard	24
Case report	25
Schrijf!	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

Geachte lezer,

Allereerst wenst de redactie van LOUPE u een heel goed 2008 toe waarin wetenschap wederom een belangrijke plaats mag innemen in het St. Antonius Ziekenhuis. Ook dit jaar hopen we weer op een goede samenwerking met u voor het aanleveren van kopij.

In BELICHT de motivatie van een farmaceutisch bedrijf voor de keuze van een ziekenhuis voor hun onderzoek. Een enkel vaste rubriek moet u voor één keer missen. Onder de LOUPE is door vakantie van de vaste auteur ingevuld door een verslag van het innovatiesymposium van 6 november 2007.

De mooie foto van WETENSCHAP IN BEELD heeft even ruimte gemaakt voor LOPENDE STUDIES vanwege het aanbod aan lopende studies.

Uit ons lezersonderzoek is gebleken dat we met LOUPE op de goede weg zitten, maar dat verpleegkundig onderzoek gemist wordt. Hier wordt hard aan gewerkt zoals u zult zien aan het onderzoek dat Angeline van Vliet heeft gehouden. Om meer aanbod in verpleegkundig onderzoek te kunnen laten zien, doe ik hierbij een oproep aan de verpleegkundigen. Heeft u kopij of een onderwerp over verpleegkundig onderzoek, laat het ons dan weten.

Wat betreft de leesbaarheid van artikelen, ook daar wordt aan gewerkt zonder natuurlijk de inhoudelijke tekst aan te tasten.

Concluderend mogen we constateren weer een aanbod aan diverse onderwerpen te kunnen presenteren. De een wat makkelijker te begrijpen dan de ander. Daar valt niet aan te ontkomen. In ieder geval veel leesplezier.

## Roche kiest voor ervaren onderzoekscentra

**Voor een farmaceutisch bedrijf als Roche is het uitvoeren van klinisch onderzoek erg belangrijk. In 2006 investeerde Roche wereldwijd zo'n 6,6 miljard Zwitserse franken in Research & Development. In Nederland zet Roche fase I- tot en met fase IV-onderzoek uit. Selectie van ziekenhuizen en onderzoekers vindt nauwgezet plaats.**

Afhankelijk van de fase van het onderzoek zoekt Roche altijd een balans tussen perifere en academische ziekenhuizen. Fase I-onderzoek vergt vaak een intensieve begeleiding van een studieteam. Verder wil een farmaceutisch bedrijf graag dat een key opinion leader (KOL) meedoet vanwege de eerste kennismaking met het product. Een KOL kan zodoende publiciteit aan het product en/of het onderzoek geven en ook een belangrijke bijdrage aan het protocoldesign leveren.

### **Ervaren onderzoekscentrum**

In fase III- en IV-onderzoek gaat het vaak om veel geïncludeerde patiënten. Hier zijn veel deelnemende centra voor nodig, liefst geografisch gespreid. Het indicatiegebied van het onderzoek bepaalt bij welke arts je moet zijn. Eerdere ervaring met de desbetreffende onderzoeker speelt hierbij een rol. Wanneer een arts benaderd wordt, peilen we eerst de interesse. Uiteindelijk selectie vindt plaats op basis van de resultaten van de site feasibility. De rekruteringsverwachting, de METC-status van het ziekenhuis (en of deze zich houdt aan de gestelde tijdslijnen), eventuele concurrerende studies ter plaatse, de studie-ervaring, ondersteuning van study nurse/data manager, co-onderzoekers, medewerking apotheek, lab en andere aanwezige faciliteiten zijn aspecten die allemaal meespelen. Het is van evident belang dat de arts op de hoogte is van good clinical practice.

Roche kiest voor een opleidingsziekenhuis als het St. Antonius Ziekenhuis omdat het een ervaren onderzoekscentrum is op het gebied van vele specialismen. Het is goed georganiseerd met een eigen trialbureau, dat artsen ondersteunt met onder andere datamanagement, contacten met de farmaceutische industrie en lokale indieningen. De apotheek kent heldere procedures rondom trial management. Ook is er een goed netwerk met de regio: patiënten kunnen hierdoor gemakkelijk worden doorverwezen naar een ziekenhuis waar een bepaald onderzoek loopt. Dit is positief voor de rekrutering.

### **Communiceren**

In het algemeen zijn de mensen in een STZ-ziekenhuis gemotiveerd om mee te werken aan studies. Zodoende kan er kwalitatief hoogwaardig onderzoek plaatsvinden. Belangrijk voor Roche (en andere bedrijven) is dat het deelnemende ziekenhuis zich houdt aan de commitment die het met ons aangaat wat betreft het onderzoek (rekrutering, tijdslijnen, data management etc). Dat kan alleen als de betrokken afdelingen goed communiceren en op elkaar ingespeeld zijn. Juist in een STZ-ziekenhuis kan deze interne communicatie vaak beter.

De studie dient door een erkende METC beoordeeld te worden. Het is belangrijk dat dit binnen de gestelde termijnen plaatsvindt en dat er een directe en snelle communicatie met de METC mogelijk is.

Binnen Roche heeft zowel de medische als de marketingafdeling een belang bij een juiste selectie van onderzoekers. Een ziekenhuis/onderzoeker wordt uiteindelijk geselecteerd op basis van de overtuiging dat de studie volgens het protocol kan en zal worden uitgevoerd. De arts moet kunnen voldoen aan ICH GCP en voldoende patiënten kunnen includeren.



door *Monique op ten Berg*, arts  
Medical Director Roche Nederland B.V.

## Optimale dosering van narcosemiddel bij morbide obesitas



door Simone van Kralingen, AIOS anesthesiologie (rechts) en Catharijne Knibbe, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog

De Propofol in morbidly Obese Patients (POP)-studie is een initiatief van de afdeling Anesthesiologie en Intensive Care en de Klinische Farmacie in samenwerking met de afdeling Chirurgie. Aanleiding voor de POP-studie is de toename van chirurgisch ingrijpen bij patiënten met morbide obesitas. Er is geen consensus over hoe men hen narcose moet geven.

De hoeveelheden anaesthetica die gegeven worden, variëren enorm en zijn vaak afhankelijk van de anesthesioloog. Patiënten worden bovendien ook steeds zwaarder, tot BMI's (Body Mass Index) van in de 70. In de POP-studie worden morbide obese patiënten (met een Body Mass Index van meer dan 40) die een lapband of gastric bypass ondergaan, gerandomiseerd in twee groepen. De ene groep krijgt 200 milligram propofol en de andere groep 350 milligram propofol. Bij beide doseringen meet men de inslaaptijd, zodat de optimale inductiedosis bepaald kan worden. Na inslapen wordt de propofol infuus pomp aangepast op geleide van de Bispectral Index (BIS, ofwel een afgeleide van het EEG). Bij optimale anesthesie moet de BIS tussen de 40 en de 60 liggen.

### Doseeradviezen

Tijdens en na de anesthesie worden regelmatig bloedmonsters afgenomen. Zo kan men het verloop van de propofolspiegels als functie van de tijd en in relatie tot de dosering vastleggen (farmacokinetiek of PK-model). Ook meet men de diepte van de narcose als functie van de propofolspiegel, gekarakteriseerd in een zogeheten farmacodynamiek of PD-model. Binnen dit PK- en PD-model wordt een covariatenanalyse gedaan. Deze houdt rekening met de patiënt; bijvoorbeeld door BMI- en proceduregebonden covariaten. Dit moet leiden tot onderbouwde doseeradviezen voor de inductie en onderhoud van anesthesie bij morbide obese patiënten. In de toekomst wordt de studie uitgebreid naar onderbouwing van doseringen van andere veel gebruikte geneesmiddelen bij deze patiëntengroep.

## Slecht nieuws: een goed gesprek?

**Patiënten met mammacarcinoom kunnen verschillende keren slecht nieuws horen: bij de diagnose, de vervolgbehandeling (bijvoorbeeld chemotherapie) of bij recidief tumorgroei. Sinds 2007 geven de internist en de nurse practitioner, op de polikliniek Interne Geneeskunde van het St. Antonius Ziekenhuis, de patiënten informatie over chemotherapie.**

Het is niet inzichtelijk wat patiënten van deze gecombineerde zorg vinden. Goede communicatie leidt tot een verhoging van de kwaliteit van zorg (van Nuland et al, 2005). Slechte communicatie kan er uiteindelijk toe leiden dat zorgverleners meer tijd zullen besteden aan de patiënten.

### Vraagstelling

De vraag is hoe tevreden patiënten (met mammacarcinoom en/of adjuvante chemotherapie) zijn met de slechtnieuwsprocedure op de polikliniek Interne Geneeskunde van het St. Antonius Ziekenhuis. Door de invoering van de functie van nurse practitioner verschilt de uitvoering van deze procedure in 2007 met 2006.

### Vragenlijst

De uiteindelijke vragenlijst is opgesteld aan de hand van resultaten uit literatuuronderzoek. Patiënttevredenheid werd gemeten over één of twee gesprekken: het eerste informatiegesprek op de polikliniek Interne Geneeskunde en eventueel het gesprek naar aanleiding van uitstel van de kuur.

### Design

Dit onderzoek is beschrijvend retrospectief uitgevoerd onder 36 patiënten met mammacarcinoom en adjuvante chemotherapie, van januari 2006 tot juni 2007. De slechtnieuwsprocedure bevat meerdere variabelen: communicatie, communicatieve vaardigheden, coping, empathie, patiëntgerichte benadering en logistiek. Data uit de vragenlijst zijn

geanalyseerd met behulp van beschrijvende statistiek en gekoppeld aan bevindingen uit de literatuur.

### Resultaten

De uitkomsten laten een grote patiënttevredenheid zien. Met name over de items communicatie, coping en empathie waren patiënten tevreden. Bij communicatieve vaardigheden zijn verbeteringen te realiseren. Deze resultaten zijn grotendeels congruent met de gevonden literatuur. Patiënten zijn tevreden over de uitvoering van de slechtnieuwsprocedure in 2006, en érg tevreden over de gevolgde procedure in 2007.

### Conclusie

Patiënten met mammacarcinoom en/of adjuvante chemotherapie zijn tevreden over de slechtnieuwsprocedure. Met de komst van de nurse practitioner in 2007 is de tevredenheid verder toegenomen. Er zijn echter onderwerpen die beter kunnen. Aanbevelingen betreffen het zoeken naar mogelijkheden om goed om te gaan met emoties en zorgen van patiënten en het samenvatten en herhalen van informatie. Daarnaast kunnen de gespreksvaardigheden van arts-assistenten verder verbeterd worden, net als de schriftelijke informatievoorziening. Voldoende tijd voor een ongestoord gesprek en de structurele inzet van een nurse practitioner kunnen hieraan bijdragen.



door Angeline van Vliet, MANP

# TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



door Benno 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



## De toetsingscommissie gevisiteerd

Een toetsingscommissie is gewend om medisch-wetenschappelijk onderzoek te beoordelen en commentaar te geven. Hoe is het nu om als toetsingscommissie zelf beoordeeld te worden? Om de kwaliteit van ons werk te meten, hebben we de visitatiecommissie van de Nederlandse Vereniging van Medische Ethische Toetsingscommissies (NVMETC) uitgenodigd.

Het betreft een intercollegiale toetsing die enigszins vergelijkbaar is met een Niaz-accreditatie. Op 2 april jl. was het zover. Om 13.00 uur kwam de visitatiecommissie en om 19.00 uur vertrokken ze, zonder enige uitspraak te hebben gedaan over hun bevindingen. Het bleek een heel circus, waarbij naast de leden ook de Raad van Bestuur, het Stafbestuur en onderzoekers van het Antonius betrokken werden. Maanden zaten we in spanning, tot we in juli een lijvig rapport ontvingen. De algemene indruk is positief: "De visitatiecommissie heeft de indruk dat de VCMO een ervaren en goed georganiseerde METC is die zorgvuldig te werk gaat in goede onderlinge samenwerking." Vervolgens kwamen er diverse aanbevelingen en adviezen, die wij uiteraard ter harte nemen. Wanneer de adviezen en aanbevelingen uit het rapport zijn opgevolgd, volgt een accreditatie door de NVMETC.

### Glazen huis

Naast de NVMETC zien ook de Inspectie voor de Gezondheidszorg en de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) toe op de kwaliteit van de VCMO als erkende medisch-ethische toetsingscommissie. Als commissie leven we in een glazen huis; een groot aantal organisaties kijkt over onze schouder mee. Bijna wekelijks krijgen we brieven van de CCMO en de Inspectie, waarin gevraagd wordt documenten op te sturen en toelichting te geven op genomen besluiten. Dat is niet altijd gemakkelijk en geeft af en toe een 'big brother is watching you'-gevoel. We zijn dan wel een zelfstandig bestuursorgaan, maar zelfstandigheid wordt in Den Haag vaak eng geïnterpreteerd. Uiteindelijk gaat het allemaal om het steeds beter waarborgen van de veiligheid van de proefpersoon die deelneemt aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Het zal dus wel ergens goed voor zijn.

*De VCMO is als zelfstandig bestuursorgaan erkend om voorgenomen wetenschappelijk onderzoek met mensen te beoordelen.*

## Optimalisatie van de schildwachtklierprocedure bij borstkanker

### Casus:

Een vrouw van 22 jaar presenteert zich op de SEH met pijn in de rechter onderbuik. Op verdenking van een appendicitis acuta wordt een echo gedaan. De appendix komt niet a vue, dus wordt tot een CT-scan besloten. Vraag bij de CT-scan: is er sprake van een appendicitis en zo nee, wordt er een andere verklaring gezien voor de buikklachten?



Afbeelding 1



Afbeelding 2

Het antwoord op deze vragen vindt u op pagina 27

In juli 2007 is vanuit de afdeling Pathologie van het St. Antonius Ziekenhuis een klinisch wetenschappelijk onderzoek gestart met als doel de schildwachtklierprocedure bij patiënten met een mammacarcinoom te optimaliseren.

In Nederland wordt jaarlijks bij circa 11.200 vrouwen borstkanker vastgesteld. De okselklierstatus is een van de belangrijkste prognostische indicatoren bij deze patiënten. De schildwachtklierprocedure is een accurate en minimaal invasieve procedure om deze status vast te stellen. Gezien het prognostische en therapeutische belang hiervan, wordt de schildwachtklier uitvoeriger onderzocht dan gebruikelijk. Hierbij wordt gebruikgemaakt van meerdere doorsneden en immunohistochemie. Deze intensievere vorm van onderzoek maakt detectie van (zeer) kleine metastasen mogelijk. Dit reduceert de kans op foutnegatieve uitslagen. De uitkomsten van deze arbeidsintensieve onderzoeksmethode leidden de laatste jaren echter ook tot nieuwe dilemma's, vragen en discussiepunten, waarover (nog) geen duidelijkheid bestaat:

Is er een rol voor de schildwachtklierprocedure bij patiënten met ductaal carcinoma in situ (de voorloper van borstkanker)? Komt (iatrogene) verplaatsing van benigne epitheelcellen naar de schildwachtklier voor met een foutpositieve uitslag als gevolg? Moeten de afferente lymfbanen naar de schildwachtklier verwijderd worden om 'in transit metastasen' te voorkomen? Kunnen we op basis van het schildwachtklieronderzoek voorspellen welke patiënten met metastasen in de schildwachtklier geen verdere lymfkliermetastasen in de oksel zullen hebben, zodat zij niet verder geopereerd hoeven te worden? Wat is de optimale timing voor de schildwachtklierprocedure bij patiënten die neoadjuvante chemotherapie ondergaan: voor of na de chemotherapie?



door Carolien van Deurzen,  
AIOS Pathologie

Het project loopt inmiddels enkele maanden. Het onderzoek is mede mogelijk door een subsidie van het Oncologieproject van de AntoniusMesosGroep (AMG) en is een onderdeel van een promotieonderzoek onder leiding van prof.dr. P.J. van Diest. Het wordt uitgevoerd in samenwerking met de afdelingen Chirurgie van het Mesos Medisch Centrum en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Dankzij dit samenwerkingsverband hebben we een groot aanbod van patiënten en histopathologische gegevens, waarmee we hopen de gestelde klinisch belangrijke vragen te kunnen beantwoorden. De eerste vier publicaties hierover zijn in wording.

*Kropman RHJ, van Santvoort HC, Teijink J, van de Pavoordt HDWM, Belgers HJ, Moll FL, de Vries JPPM*

## The medial versus the posterior approach in the repair of popliteal artery aneurysms: A multicenter case-matched study

### Toelichting

door Rogier Kropman, AIOS Heelkunde

**Arteria poplitea aneurysma's (APA's) zijn met een incidentie van 0.1-2.8% zeldzaam. De meest voorkomende complicaties van APA's zijn trombose, mechanische complicaties, distale embolisatie en ruptuur. Het amputatierisico bij thrombo-embolische complicaties is hoog (20-59%), net als de mortaliteit na operatie (11%).**



Electieve vasculaire reconstructies van het aneurysma gaan gepaard met lage morbiditeits- en mortaliteitscijfers. De meest uitgevoerde chirurgische behandeling van APA's is de mediale benadering met proximale en distale aneurysma-ligatie. Deze wordt gevolgd door een autologe veneuze of kunststof bypass graft. Bij deze techniek blijven collateralen intact. Dit kan leiden tot retrograde perfusie van het geligete aneurysma, met aneurysmagroei of zelfs ruptuur als gevolg. Een alternatieve techniek is de dorsale benadering. Deze techniek omvat een S-vormige incisie in de fossa poplitea, gevolgd door opening van het aneurysma, doorsteking van collateralen en plaatsing van een autoloog veneus of kunststof interponaat.

### Artikel

In ons artikel vergelijken we de korte- en middellangetermijnresultaten van de mediale en de dorsale benadering door middel van case-matching. Voor deze studie zijn patiënten uit het UMCU, het Atrium Medisch Centrum Heerlen en het St. Antonius Ziekenhuis geïnccludeerd.

Resultaten van de primaire patency na zes maanden en na een jaar zijn significant beter in de mediale groep. Echter, bij langere follow-up is er geen aantoonbaar significant verschil in primaire patency. Tijdens de gehele follow-up periode is er geen significant verschil in secundaire patency tussen beide groepen.

In de discussie beschrijven we dat de dorsale benadering mogelijk de voorkeur heeft, mede gezien de kans op aneurysmagroei na proximale en distale aneurysma-ligatie. Dit in tegenstelling tot de huidige standaard, waarbij de mediale benadering het meest wordt toegepast bij de behandeling van APA's.

**OBJECTIVE:** This study was conducted to compare the early and mid-term results of the medial and posterior approaches in the surgical treatment of popliteal artery aneurysms (PAAs).

**METHODS:** From 1992 to 2006 in three hospitals, 110 popliteal aneurysms needed surgical repair by a posterior or a medial approach. Of 36 aneurysms repaired by the posterior approach, 33 could be case-matched to a medially excluded PAA according to the criteria of (1) patient age, (2) cardiovascular comorbidity, (3) indication for PAA repair, (4) diameter of PAA at time of surgical repair, (5) number of distal outflow vessels at time of surgical repair, and (6) type of bypass or interposition graft (venous or polytetrafluoroethylene).

**RESULTS:** During the 30-day postoperative period, seven complications (21%) occurred in each group, no patients died, and no amputations were necessary. Two patients in the posterior group vs none in the medial group ( $P < .05$ ) needed thrombectomy because of occlusion of the reconstruction. The mean follow-up was 47 months (range, 2 to 176). In this period, 13 deaths occurred, but none were related to the previous interventions. The primary patency rates at 6 months and at 1, 3, and 4 years were 84%, 79%, 66%, and 66% in the posterior group and 96% ( $P < .05$ ), 93% ( $P < .05$ ), 76% ( $P = NS$ ), and 69% ( $P = NS$ ) for the medial group, respectively. The secondary patency rates at 6 months, and at 1, 3, and 4 years were 100%, 100%, 100%, and 90% in the posterior group and 96%, 96%, 96%, and 90% in the medial group, respectively ( $P = NS$ ). Limb salvage rates were 97% for the posterior group and 100% for the medial group ( $P = NS$ ). No neurologic complications or venous damage was seen in either group. Irrespective of approach, venous reconstructions resulted in significantly higher patency rates compared with prosthetic reconstructions at the 3-year follow-up (84% vs 67%,  $P < .01$ ). During follow-up, which included duplex scanning, two patients in the medial group needed renewed surgical intervention and posterior exclusion because of persistent flow and growth of the native aneurysm.

**CONCLUSION:** Early (<1 year) primary patency rates of the medial approach were significantly better than the posterior approach, possibly because of the limited posterior exposure. However, in the absence of a significant difference in long-term primary and secondary patency rates between the posterior and medial approach, and considering the substantial risk of aneurysm growth after medial approach (up to 22%), the posterior approach might be the surgical method of preference for PAA repair in the long run.



## Use of tissue expanders in adult postpneumonectomy syndrome

Macare van Maurik AF, Stubenitsky BM,  
van Swieten HA, **Duurkens VA**, **Laban E**,  
Kon M

**OBJECTIVE:** Mediastinal shift and rotation after pneumonectomy can lead to severe symptomatic airway compression. Historically, a variety of treatments, such as muscle-flap transposition, pericardial fixation, and plombage, have been used. In this study we retrospectively evaluated the effectiveness of intrathoracic tissue expansion in postpneumonectomy syndrome.

**METHODS:** Since 1990, our center has used tissue expanders as plombage in patients with postpneumonectomy syndrome. Between 1990 and 2005, a total of 20 patients were treated. The outcome was evaluated by using preoperative, perioperative, and postoperative bronchoscopy and imaging studies. Patient satisfaction was determined with a validated questionnaire.

**RESULTS:** In 19 of the 20 patients, up to 3 tissue expanders were placed and filled within the pleural cavity. Access to the pleural cavity could not be obtained in 1 patient because of adhesions. Perioperative and postoperative bronchoscopic scans demonstrated decompression of the left main bronchus in 16 (84%) of 19 patients. On discharge, all patients reported improvement of their respiratory symptoms. Six (32%) patients required reoperation because of herniation (n = 2), luxation (n = 1), inadequate positioning (n = 2), and leakage of the tissue expander (n = 4). In 4 patients additional filling was performed in the outpatient clinic, with immediate improvement of respiratory distress.

**CONCLUSIONS:** Use of tissue expanders in adults with postpneumonectomy syndrome is an effective means of decompressing the remaining bronchus, thereby leading to a significant improvement in respiratory symptoms. Although 32% of patients required reoperation for complications, each complication was readily correctable.



### Toelichting

door V.A.M. Durkens (Vincent), longarts

**De pneumonectomie is als ingreep voor vooral maligne en soms benigne longaandoeningen al tientallen jaren een geaccepteerde behandeling. Hoewel het in ervaren handen een redelijk veilige ingreep zou moeten zijn, is er een zekere directe mortaliteit- en morbiditeitskans. Dit is internationaal aangetoond.**

Belangrijke algemene complicaties na een dergelijke ingreep zijn bijvoorbeeld infectie, nabloeding en thrombo-embolie. Specifiekere postoperatieve problemen zijn onder andere longoedeem in de gezonde achtergebleven long, atriumseptumdefect en bronchopleurale fisteling. Een zeldzame complicatie die zich meestal op de langere termijn ontwikkelt, is het postpneumonectomy-syndroom. Meestal aan de rechterkant. Als de rechterlong is verwijderd, vult de achterblijvende holte zich aanvankelijk met vocht, dat later plaatsmaakt voor littekenweefsel. Door dit proces wordt de holte geleidelijk aan kleiner. Als de verkleining fors is, ontstaat er tractie van de overige organen naar rechts. Hierdoor kan de linker onderkwabsbronchus afknikken door de wervelkolom. Het gevolg is een vernauwing in de luchtwegen. Dat heeft weer dyspnoe als gevolg, door minder functionerend longweefsel en recidiverende infecties in dat gebied.

### Normale situatie herstellen

In de literatuur zijn meerdere oplossingen te vinden voor dit invaliderende probleem. Deze waren echter weinig succesvol. Begin jaren 90 van de vorige eeuw maakten wij in het St. Antonius Ziekenhuis een start met de implantatie van in eerste instantie mammaprothesen en later tissue-expanders in de pneumonectomieholte. Het doel was om de aanwezige herniatie van de gezonde long zoveel mogelijk teniet te doen. Tevens moest deze ingreep de min of meer normale situatie na pneumonectomie herstellen. De behandeling wordt multidisciplinair uitgevoerd: het is een samenwerking tussen longarts, cardio-thoracaal chirurg, plastisch chirurg en anesthesist. Het resultaat: een voor Nederland unieke methodiek met gunstig resultaat bij het merendeel van de patiënten, zoals gememoreerd in genoemd artikel.

## Innovatie binnen de topklinische zorg?

door W.I. Hoppezak,

coördinator Bureau Onderwijs & Wetenschap

**Is het mogelijk om aan innovatie te doen binnen de topklinische ziekenhuizen? Deze vraag stond centraal op het symposium 'Innovatie binnen Topklinische Zorg' op dinsdag 6 november 2007 in het Nieuwegeins Business Center, georganiseerd door de Commissie Geneeskundige Ontwikkeling en het Bureau Onderwijs & Wetenschap van het St. Antonius Ziekenhuis.**

Naast sprekers uit eigen huis waren ook sprekers uitgenodigd uit de industrie, overheid en het verzekeringswezen. Dagvoorzitter was dr. C. de Visser, algemeen directeur van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

### **Creativiteit en teamgeest**

Dr. H.C.M. Haanen, lid Raad van Bestuur Patiëntzaken van het St. Antonius Ziekenhuis, zei dat het belangrijk is te innoveren, te ontwikkelen. "Niets doen is stilstaan. Men moet durven kiezen voor innovatie. Dat is van oudsher verbonden met het Antonius." Hij blikte onder meer terug op de oprichting van het Longteam in 1942, de oprichting van het Hartteam in 1948 en de eerste longtransplantatie in het Antonius in 1989. In Antonius wordt ongeveer 2% van het ziekenhuisbudget besteed aan innovatie op velerlei gebied.

Prof.dr. A. Brutel de la Rivière, cardio-thoracaal chirurg in het OLVG Amsterdam die in 1989 met zijn team – destijds in het Antonius – de eerste longtransplantatie verrichtte, zei dat de grootste ontwikkelingen in de geneeskunde vaak geen innovaties zijn. "Zij zijn gericht op verbetering van de behandeling van patiënten. Naast de creativiteit van het individu is een goede teamgeest van belang. Dat is de kracht van een ziekenhuis zoals het Antonius. Een echte wetenschapper innoveert uit nieuwsgierigheid, niet uit winstbejag."

### **De Innovatiestrategie van VWS**

Drs. H.R. Hurts, directeur Geneesmiddelen en Medische Technologie bij VWS, gaf voorbeelden van de innovatiestrategie op zijn aandachtsgebied. Bijvoorbeeld de EU-verordeningen over wees- en kindergeneesmiddelen, TI Pharma, CTMM (Center for Translational Molecular Medicine) en Parelsnoer. Voorbeelden van publiekprivate samenwerking, waarbij een gedeelte van de risico's wordt overgenomen door private partijen. Ook ZonMw en NVI (Nederlands Vaccin Instituut), zijn voorbeelden van zelf doen waar de markt niet opereert. De overheid kan barrières wegnemen bij innovatie in markttoelating, vergoeding en gebruik (rapport RIVM en Roadmap to 2010 van EMEA). Ook kan de overheid zorgen voor faciliteiten, financiën en programma's stimuleren. "Stel het doen van onderzoek als kwaliteitsindicator. Gedegen onderzoek heeft belang bij een goede organisatie. Werk samen met andere ziekenhuizen. Artsen moeten adequaat opgeleid zijn en goed geschoold in bijvoorbeeld statistiek. Zorg voor een breed maatschappelijk, sociaal draagvlak. Laat niet alleen de deskundigen regeren, maar neem de uitspraken van de patiënten mee. Stel de doelmatigheidsvraag in een vroeg stadium, onderbouw dit goed. Maak duidelijke keuzes. Maar stel vooral de kwaliteitswinst voor de patiënt voorop."

### **Ziekenhuiszorg & Innovatie**

Mevr. drs. D. Monissen van de Raad van Bestuur Agis zei dat innovatie in het belang is van de klanten van Agis, maar wel in het juiste perspectief, waarbij kwaliteit altijd voorop staat. Ze vroeg zich af of met de beoogde (top)klinische innovatie uiteindelijk de patiëntveiligheid verbetert. "Zijn de behandelingen minder mutilerend of belastend voor de patiënt, zijn de restbeperkingen van de patiënt verminderd en is de outcome significant verbeterd?" Topklinische innovatie moet een duurzaam cyclisch traject zijn. Agis en de

ziekenhuizen moeten als partners gezamenlijk naar innovatieve wegen zoeken en specifieke afspraken maken.

Ook met Philips heeft het St. Antonius Ziekenhuis een goede relatie in een win-winsituatie. Voorbeelden zijn te vinden bij Nucleaire Geneeskunde, Radiologie en Cardiologie. Philips is sinds 100 jaar leider in de gezondheidszorg. Aandachtsgebieden zijn onder meer cardiologie, radiologie, oncologie, neurologie en informatica in de gezondheidszorg. Philips deelt de mening van VWS dat innovatie kwaliteitswinst voor de patiënt moet bieden.

Verder werden de diverse mogelijkheden van subsidieaanvragen besproken. Onder meer bij de WBSO (Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk) betreffende technisch nieuwe producten of processen of technisch wetenschappelijk onderzoek. Meer informatie hierover staat op de Intranetsite van Bureau O&W.

### **Goed klimaat**

Uit de afsluitende paneldiscussie kwam naar voren dat er in het Antonius een goed klimaat heerst voor klinisch wetenschappelijk onderzoek en innovatie. Het wetenschappelijk beleid moet worden bijgesteld, onder meer in afstemming met de Medische Staf en de R&D-afdelingen. Samenwerken met academische centra geeft verdieping.

VWS en Agis benadrukten verschillende mogelijkheden. ZonMW geeft bijvoorbeeld ook aan niet-academische ziekenhuizen subsidies. Met name praktijkgerelateerde innovaties zijn bij uitstek in topklinische ziekenhuizen te onderzoeken. De verhouding patiëntenzorg en research moet goed zijn. Ook moet er ruimte zijn voor vrije ontwikkeling. "Het spelen in de zandbak", noemde Leo Bras, voorzitter van de Medische Staf dit. Het Bureau O&W kan elke onderzoeker uit huis bijstaan bij onderzoek. De Raad van Bestuur zal zeker hulp bieden in de infrastructuur bij innovatie/klinisch wetenschappelijk onderzoek.

## De MAPCAT-studie: Multidisciplinair onderzoek naar stenttrombose

In april 2006 startte vanuit de afdelingen Cardiologie, Klinische Farmacie en Klinische Chemie van het Antonius een grootschalig onderzoek bij verschillende patiëntencategorieën die een dotterbehandeling ondergaan. Een belangrijke patiëntenpopulatie in deze studie betreft patiënten met een zogenaamde stenttrombose in de voorgeschiedenis.

Stenttrombose gaat vrijwel altijd gepaard met een acuut myocard infarct en heeft een mortaliteit tot 45%. Patiënten krijgen na coronaire stentplaatsing de trombocytengregatieremmers acetylsalicylzuur en clopidogrel ter preventie van (secundaire) trombotische complicaties. Uit recente studies blijkt echter dat er grote interindividuele verschillen bestaan in de respons op deze trombocytengregatieremmers. Bij een substantieel deel van de patiënten wordt de trombocytengregatie niet adequaat geremd. Deze inadequate respons is een belangrijke risicofactor voor het optreden van stenttrombose.

In de MAPCAT (The MAgnitude of platelet inhibition and the pharmacokinetics of a 600 mg loading dose of clopidogrel in different Patient CATegories)-studie willen de onderzoekers de invloed van genetische, farmacokinetische (bijvoorbeeld interacties met andere geneesmiddelen) en klinische factoren bepalen op de mate van respons op acetylsalicylzuur en clopidogrel. Dit gebeurt in een zogenaamd case-controlstudie, waarin twee verschillende patiëntengroepen met elkaar worden vergeleken. In de MAPCAT-studie worden patiënten mét een stenttrombose (n=60) vergeleken met patiënten zonder een stenttrombose (n=60).

### DNA uit speeksel

In de nabije toekomst wordt het patiëntenaantal in de MAPCAT-studie uitgebreid om meer te kunnen zeggen over genetische

variaties die mogelijk invloed hebben op het ontstaan van stenttrombose. Erfelijk materiaal voor onderzoek wordt doorgaans uit bloed geïsoleerd. Gezien het grote patiëntenaantal en het feit dat de patiënten met een stenttrombose in de voorgeschiedenis over het gehele land verspreid zijn, is het verzamelen van DNA voor deze studie niet eenvoudig. Een goed alternatief is DNA-isolatie uit speeksel: een noninvasieve, patiëntvriendelijke methode die de laatste jaren steeds vaker in studieverband gehanteerd wordt.

Wij hopen dat we met de MAPCAT-studie meer duidelijkheid kunnen verschaffen over factoren die het optreden van stenttromboses beïnvloeden. Hiermee kan de incidentie van deze ernstige complicatie in de toekomst gereduceerd worden.

De afdelingen Cardiologie (J.W. van Werkum, dr. J.M. ten Berg), Klinische Farmacie (A.M. Harmsze, dr. V.H.M. Deneer) en Klinische Chemie (dr.ir. H.J.T. Ruven, dr. C.M. Hackeng) voeren dit onderzoek gezamenlijk uit.



Boven v.l.n.r. Ankie Harmsze, Henk Ruven, Wouter van Werkum, Jurriën ten Berg. Onder v.l.n.r. Funda Çay, Sonja Postma, Heleen Bouman. Deze studenten lopen voor hun studie farmacie/biomedische wetenschappen een wetenschappelijke stage in het St. Antonius Ziekenhuis.

Schoenmakers MC, van Boven WJ,  
van den Bosch J, van Swieten HA

## Comparison of on-pump or off-pump coronary artery revascularization with lung resection

### Toelichting

door Wim Jan van Boven, cardio-thoracaal chirurg

**De incidentie van gecombineerde coronair insufficiëntie en longmaligniteit is zeldzaam. Het blijft de vraag of deze patiëntencategorie – indien operabel – het beste met of zonder hart-longmachine behandeld kan worden.**

Onze patiëntendata werden retrospectief onderverdeeld in twee studieruimten. De resultaten van patiënten die met hart-longmachine zijn behandeld zijn qua postoperatieve complicaties en survival vergeleken met patiënten die zonder hart-longmachine zijn behandeld.

Van 1994 tot 2005 ondergingen 43 patiënten een gecombineerde hart-longoperatie. 28 Patiënten (25 mannen en 3 vrouwen; gemiddelde leeftijd 66; range 54 tot 76 jaar) kregen in één sessie een longresectie, gevolgd door on-pump coronair chirurgie. 15 Patiënten (14 mannen en 1 vrouw; gemiddelde leeftijd 71; range 50 tot 79 jaar) kregen longresectie nadat eerst off-pump coronair revascularisatie was uitgevoerd. De overleving werd geschat aan de hand van de Kaplan-Meier-methode en geanalyseerd door middel van de log-rank-test en het Cox proportional hazard regression-model.

#### Postoperatieve pulmonale complicaties

Er bleek geen significant verschil te bestaan tussen de twee studiegroepen voor wat betreft postoperatieve complicaties en ziekenhuismortaliteit. Een uitzondering op dit resultaat betrof het significant hogere aantal postoperatieve pulmonale complicaties in de on-pump groep. Daarnaast bleek er een significant verschil te bestaan in gemiddelde late mortaliteit (twee en vijf jaar) ten gunste van de on-pump groep.

De resultaten van deze studie tonen significant minder postoperatieve pulmonale complicaties ten gunste van de off-pump groep. Er waren geen verschillen te zien wat ziekenhuissterfte betreft. Er was wel een significant verschil in late survival ten gunste van de on-pump groep. Aangezien de off-pump groep uit oudere patiënten bestond met een meer gevorderd stadium van longkanker, zal de off-pump-techniek in de toekomst verder geëvalueerd moeten worden.



**BACKGROUND:** The simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer is rare. The best surgical treatment strategy remains controversial: performing a combined procedure with or without the use of extracorporeal circulation (ECC). The aim of this study was to compare the surgical procedure, postoperative complications, and survival of combined surgery with the use of ECC to combined surgery without ECC.

**METHODS:** Forty-three patients underwent a combined procedure between 1994 and 2005. Twenty-eight patients (25 male and 3 female; mean age, 66 years; range, 54 to 76 years) underwent coronary artery (CA) revascularization with ECC after the lung resection was carried out (on-pump). Fifteen patients (14 male and 1 female; mean age, 71 years; range, 50 to 79 years) had first CA revascularization without ECC followed by lung resection (off-pump). Survival was estimated by the Kaplan-Meier method and analyzed using the log-rank test and the Cox proportional hazard regression model.

**RESULTS:** Postoperative complications and hospital survival were not significantly different between groups. However, in the on-pump group late survival was significantly better. Late survival was significantly longer in patients without recurrent vessel disease and with stage I lung cancer. **CONCLUSIONS:** These results show no significant difference in using an on-pump or off-pump technique to perform a combined cardiac and lung surgery in relation to postoperative complications and hospital survival. However, our data show a significantly longer late survival period in the on-pump group. Because the off-pump patients were older and had more advanced lung malignancy, the off-pump technique should be continued and evaluated.

## Development of T cell-mediated immunity after autologous stem cell transplantation: prolonged impairment of antigen-stimulated production of gamma-interferon

Van der Velden AMT, van Velzen-Blad H, Claessen AME, Rijkers GT, Biesma DH

The conditioning regimens for autologous SCT (auto-SCT) lead to impairment of the immune system and concomitant increase in susceptibility to infections. We studied the recovery of cellular immunity by in vitro analysis of T-cell proliferation and cytokine production profiles during the first 15 months after auto-SCT in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. PBMC were collected at 6, 9 and 15 months after transplantation and stimulated with a combination of CD2 and CD28 monoclonal antibodies, with PHA or with tetanus toxoid as recall antigen. A multiplex enzyme linked immunoassay was used to determine levels of Th1 cytokines IL-2, IFN-gamma and tumour-necrosis factor-alpha (TNF-alpha), Th2 cytokines IL-4, IL-5 and IL-13, the regulatory cytokine IL-10 and the proinflammatory cytokines IL-1alpha, IL-1beta, IL-6 and the chemokine IL-8. T-cell proliferation progressively increased from 6 to 15 months after auto-SCT. Overall, cytokine production increased after auto-SCT. Production of Th2 cytokines IL-5 and IL-13 was superior to production of Th1 cytokines IFN-gamma and TNF-alpha. We hypothesize that prolonged impairment of IFN-gamma production might contribute to the relatively high incidence of viral infections after auto-SCT.



### Toelichting

door Ankie van der Velden, Internist-hematoloog Vumc

#### Hoe herstelt de afweer na aSCT?

**De humorale en cellulaire afweer is lange tijd gestoord bij patiënten die een autologe stamceltransplantatie (aSCT) hebben ondergaan. Volledig functioneel herstel van het afweersysteem kan een jaar of langer duren na herstel van de leukopene fase. Het artikel beschrijft het herstel van de cellulaire afweer na aSCT.**

De VAST-studie includeert patiënten met non-Hodgkin lymfoom of multipel myeloom die een aSCT hebben ondergaan. De studie is opgezet door de afdeling Inwendige Geneeskunde en de afdeling Medische Immunologie en Microbiologie van het St. Antonius Ziekenhuis, in samenwerking met het Medisch Spectrum Twente in Enschede en het Meander Medisch Centrum in Amersfoort. Gedurende 15 maanden na de autologe stamceltransplantatie werd de cellulaire afweer geanalyseerd door middel van T-celproliferatietesten en door de cytokineproductie in supernatanten (bovenstaande heldere vloeistof) van celkweken te meten.

#### Varicella zoster-infecties

De T-celproliferatie, die aan de hand van thymidine-incorporatie werd bepaald, nam tijdens de studieperiode significant toe. De cytokines die in de supernatanten van de lymfocytenkweek werden gemeten, namen allemaal toe gedurende 3 tot 14 maanden na de stamceltransplantatie. De productie van de T-helper 2-cytokines was beter dan de productie van de T-helper 1-cytokines (zoals IFN- $\gamma$ ). T-helper 2-cytokines vervullen een belangrijke rol bij de humorale afweerrespons; T-helper 1-cytokines zijn belangrijk voor de cellulaire afweer, bijvoorbeeld tegen virale infecties. Na aSCT komen virale infecties relatief veel voor, met name varicella zoster-infecties. Wellicht is dat te verklaren door de relatief lage productie van IFN- $\gamma$ .

De dagelijkse praktijk zal door deze resultaten niet direct veranderen. Wel geeft dit artikel meer inzicht in het herstel van de afweer na aSCT en in de mogelijke oorzaken van de verhoogde incidentie van virale infecties na aSCT, die soms pas lange tijd na de transplantatie optreden.

## Vaccineren bij patiënten met hematologische maligniteiten



door dr. A.M.T. van der Velden,  
internist/hematoloog VUmc

**De aanleiding voor dit onderzoek was een vraag van een patiënt met chronisch lymfatische leukemie. Hij vroeg zijn hematoloog of het wel zinvol was dat hij gevaccineerd werd voor een verre reis. De afweerrespons op vaccinaties is bij CLL-patiënten immers vaak gestoord. Dezelfde vragen had hij met betrekking tot de jaarlijkse grieprik.**

Met deze vragen als uitgangspunt is in eerste instantie onderzoek gedaan naar vaccinaties bij patiënten met CLL. Samenvattend is de respons op de grieprik bij patiënten met CLL laag, waarbij een boostervaccinatie de respons verdubbelt. Verder bestudeerden wij het effect van ranitidine op de antistofrespons op Hib- en pneumokokkenvaccin. De toediening van ranitidine aan patiënten met CLL tijdens deze vaccinaties verhoogt de respons op Hib-vaccin. Dit wordt echter niet geadviseerd gezien de recente aanwijzingen dat het gebruik van ranitidine het risico op community acquired pneumonia verhoogt.

### Vaccinatieschema

In een latere fase werd de onderzoeksgroep uitgebreid met patiënten die vanwege een non-Hodgkin lymfoom of multipel myeloom een autologe stamceltransplantatie (aSCT) hadden ondergaan. Deze patiënten werden gedurende ruim een jaar na transplantatie meerdere keren gevaccineerd met Hib-, pneumokokken- en DTP-vaccin. Het door ons gehanteerde vaccinatieschema bleek veilig en effectief wat betreft het induceren van een kwantitatief en kwalitatief goede antistofrespons.

Het in mijn proefschrift beschreven onderzoek leidde tot enkele praktische richtlijnen met betrekking tot vaccinaties van patiënten met hematologische maligniteiten. Op dit moment werk ik in het VU medisch centrum te Amsterdam. Daar zijn we bezig met onderzoek dat in het verlengde van mijn proefschrift ligt. Patiënten die een allogene reduced-intensity stamceltransplantatie (een allo-RIST) hebben ondergaan, worden een jaar na transplantatie gevaccineerd. Zowel de humorale als de cellulaire immuunrespons wordt geanalyseerd. De resultaten van deze studie worden begin 2008 verwacht.

*Ankie van der Velden is o.a. in opleiding geweest in het St. Antonius Ziekenhuis en gepromoveerd op 11 september 2007 aan de Universiteit van Utrecht.*

## De invloed van geneesmiddelen op het risico op en beloop van pneumonie

**Januari 2004 ben ik gestart met de opleiding tot ziekenhuisapotheker gecombineerd met promotieonderzoek (promotoren: prof. dr. H.G.M. Leufkens, prof.dr. J.M.M. van den Bosch). De vraagstelling die mij intrigeerde was hoe (alledaagse) geneesmiddelen het risico op en het beloop van een pneumonie kunnen beïnvloeden.**

Een van de vragen die ik heb geprobeerd te beantwoorden is of het gebruik van ACE-remmers het risico op een pneumonie kan verlagen. Er waren al enkele Aziatische studies die een dergelijke relatie suggereerden. Het veronderstelde mechanisme is dat ACE-remmers de hoestprikkeldrempel verlagen en hierdoor het risico op aspiratie kunnen verminderen. Bij mijn onderzoek heb ik gebruik gemaakt van diverse bronnen.

### General Practice Research Database

Een in het Antonius wellicht minder bekende maar wel zeer waardevolle bron was de General Practice Research Database (GPRD). Dit is een Britse database waar ruim 650 huisartsen aan meewerken. In de database wordt op gestructureerde wijze gegevens verzameld over diagnoses, laboratoriumuitslagen, ziekenhuisopnamen, leefgewoonten (roken/alcohol) en voorgeschreven geneesmiddelen. Hierdoor is het mogelijk om uiterst efficiënt vraagstellingen te benaderen. De inclusiefase kan je hierbij namelijk overslaan. Ik zou het toejuchten als het Antonius besluit een dergelijke structuur ziekenhuisbreed op te zetten met haar eigen patiënten. Misschien iets voor de toekomst.

In de GPRD-database heb ik ruim 20.000 patiënten met diabetes bestudeerd en gevonden dat ACE-remmers inderdaad lijken te beschermen tegen een pneumonie. Het effect blijkt dosis-afhankelijk (hogere dosis meer bescherming) en verdween als iemand stopte met het gebruik van een ACE-remmer. Wat mij betreft is dit onverwachte positieve effect (naast verlaging albuminurie) een extra argument ACE-remmers voor te schrijven aan patiënten met diabetes.

### Genoegen

Ik kijk met veel genoegen terug op het doen van onderzoek in het Antonius. De uiterst collegiale wijze waarop onderzoek wordt opgezet tussen verschillende afdelingen heeft mij erg aangesproken. Uiteindelijk waren vijf afdelingen betrokken bij mijn onderzoek: Klinische Farmacie, Longziekten, Interne Geneeskunde, Klinische Chemie, en Medische Microbiologie en Immunologie. Ik verheug mij nu al op het aanpakken van de vervolgvraagstellingen die uit mijn onderzoek zijn ontstaan. Inmiddels is de eerste patiënt in de Ovidius studie geïncludeerd!

*Ewoudt van de Garde is op 21 november 2007 gepromoveerd aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift "Drug effects on the risk and prognosis of community-acquired pneumonia".*



*door Ewoudt van de Garde, ziekenhuisapotheker in opleiding*

van Herwaarden JA, van de Pavoordt ED, Waasdorp EJ, Vos JA, Overtom TTh, Kelder JC, Moll FL, de Vries JP

## Long-term single-center results with AneuRx endografts for endovascular abdominal aortic aneurysm repair

### Toelichting

door Joost van Herwaarden, chirurg

**Sinds 1996 worden endoprotheses via kleine incisies in de liezen geplaatst. Nu is onderzocht hoe deze protheses zich in de jaren na de plaatsing gedragen. Ze blijken betrouwbaar, maar er kunnen wel kleine lekkages ontstaan. Verbeterde endoprotheses kunnen dit voorkomen.**

Een aneurysma is een verwijding van de grote lichaamslagader (aorta). Een klein aneurysma is ongevaarlijk. Wanneer de breedte meer dan 5cm wordt, bestaat de kans dat het aneurysma knapt. Daarom worden grotere aneurysma's geopereerd. Vroeger gebeurde dit altijd door middel van een grote buikoperatie, waarbij de aorta werd vervangen door een broekprothese.

Sinds 1996 zijn er echter protheses op de markt (endoprotheses) die niet via een buikoperatie worden geplaatst, maar via kleine incisies in beide liezen. Deze endoprotheses worden via de liesslagader opgeschoven naar de aorta. In 1996 was het St. Antonius Ziekenhuis één van de eersten die deze behandeling toepaste. Als eerste in Europa gebruikten we de AneuRx-prothese van Medtronic. Inmiddels zijn er wereldwijd meer dan 100.000 van deze endoprotheses geplaatst. Daarom is het belangrijk om te weten hoe deze protheses zich gedragen in de jaren na plaatsing. Het artikel 'Long-term single-center results with AneuRx endografts for endovascular abdominal aortic aneurysm repair' beschrijft de resultaten van deze endoprothese gedurende een follow-up van 9 jaar.

Dit artikel bevestigt dat deze operatie minder risico's heeft dan de conventionele aneurysma-operatie. Slechts 2,4 % van de mensen overleed rondom de operatie, terwijl 46% van de geopereerde patiënten al bekend was met forse long- of hartaandoeningen (ASA III of IV). Verder bleek de prothese betrouwbaar. Endoprotheses worden niet vastgehecht, maar zetten zichzelf vast tegen de binnenkant van de aorta. Hierdoor kunnen in de loop van de tijd kleine lekkages ontstaan langs de prothese. In onze serie had ongeveer 6% van de patiënten per jaar een reparatie nodig. Dankzij toenemende ervaring hadden de patiënten die na 1999 geopereerd waren, nog maar 5% kans per jaar op een reparatie-ingreep. De meeste reparaties (54%) bleken nodig omdat de fixatie van de bovenkant van de prothese met de aorta faalde. Dit bevestigde ons idee dat deze fixatie van essentieel belang is. Daarom beoordelen we nu kritischer of patiënten geschikt zijn voor een endoprothese.

In 2000 zijn we overgestapt op de Talent-prothese met een langere fixatiezone. Nog dit jaar zullen we in het St. Antonius Ziekenhuis (als een van de allereerste in de wereld) de modernste endoprothese (Endurant van Medtronic) gaan gebruiken, die dankzij kleine haakjes een betere fixatie heeft. Hiermee wordt de endoprothese steeds betrouwbaarder. Het voordeel van een endoprothese boven een conventionele broekoperatie wordt steeds groter.

*Figuur: Een Medtronic AneuRx endoprothese die via de liezen wordt geplaatst.*

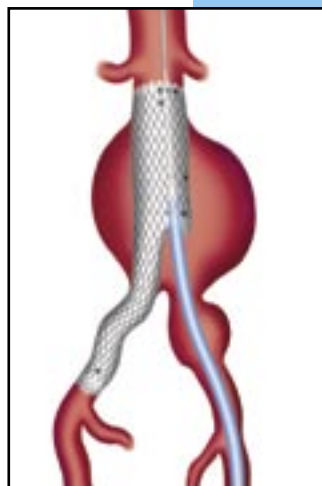


**PURPOSE:** Zo evaluate the long-term single-center results with the AneuRx stent-graft in endovascular abdominal aortic aneurysm (AAA) repair (EVAR).

**METHODS:** Between December 1996 and August 2003, 212 patients (197 men; mean age 71.3+/-7.0 years) were treated with the AneuRx stent-graft for an infrarenal AAA. Postoperatively, patients were enrolled in a fixed surveillance protocol, and data were prospectively captured into a database.

**RESULT:** Graft deployment was successful in 98.6% (209/212). Thirty-day mortality was 2.4%. Median hospital stay was 4.3+/-5.5 days. Median follow-up was 52.0 months (range 1-109); only 1 patient was lost to follow-up. At 9 years, patient survival was 56% and freedom from secondary interventions was 48%. In 68% of cases, these reinterventions were needed for a fixation-related complication, and most of these complications (75%) encompassed the area of the proximal aneurysm neck. Primary clinical success was 37% at 9 years. After secondary interventions, the assisted primary clinical success improved to 73% at 9 years. Freedom from aneurysm-related death was 97% at 1 year and 90% at 9 years.

**CONCLUSIONS:** As an alternative to open repair, EVAR with the AneuRx device has low perioperative mortality. Reinterventions are mostly due to fixation-related complications. While the overall mortality risk in this population was 5% per year, annual aneurysm-related death was only 1%. The focus should be on surveillance and reducing the rate of long-term complications, which might be possible with improved proximal stent-graft fixation.





## Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis

Veltkamp M, Wijnen PA, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Heron M, Bekers O, Claessen AM, Drent M, van den Bosch JM, Grutters JC

The intracellular pathogens *Propionibacterium acnes* and *Mycobacterium tuberculosis* have been leading suspects as the cause of sarcoidosis, a systemic disorder characterized by the formation of non-caseating granulomas. Toll-like receptor (TLR) 2 is important in the innate immune response against both pathogens, and is therefore of interest in sarcoidosis research. In the present study, three single nucleotide polymorphisms and one dinucleotide repeat polymorphism in the TLR-2 gene were genotyped in 419 sarcoidosis patients, divided into a study cohort and a validation cohort, and 196 healthy controls. In the study cohort we found a significant increase in prevalence of the AA-genotype at promotor location -16934 in patients with chronic disease compared to patients with acute/self-remitting sarcoidosis (34.5% versus 15.9%, respectively,  $P = 0.006$ ,  $P(c) = 0.019$ ). These results could not be confirmed in our validation cohort, implicating a possible role for TLR-2 genetics in only a small percentage of sarcoidosis patients. Furthermore, linkage was found between the promotor polymorphism -16934 A/T and the number of GT repeats in intron 1 ( $P < 0.0001$ ). After in vitro stimulation of peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) with different TLR-2 agonists, a correlation between induction of TNF-alpha ( $P = 0.008$ ), interleukin (IL)-12 ( $P = 0.008$ ) as well as IL-6 ( $P = 0.02$ ), and the number of GT repeats was observed. In conclusion, the data show that polymorphisms in TLR-2 might be important in a small group of sarcoidosis patients and that their functional consequences explain partly some of the variance in cytokine pattern observed in different clinical phenotypes of this disease.



### Toelichting

door Marcel Veltkamp, AIOS Longziekten

**Deze studie maakt deel uit van een promotieonderzoek naar de rol van het aangeboren immuunsysteem in de pathogenese van sarcoïdose (promotor prof.dr. van den Bosch, longarts). Onze resultaten suggereren dat er een verschil is in het vóórkomen van een bepaald TLR-2 genotype tussen patiëntgroepen met een milde vorm van sarcoïdose en die met een chronische vorm.**

De in vitro data tonen aan dat het TLR-2 genotype na stimulatie met TLR-2 agonisten resulteert in verhoogde productie van bepaalde cytokinen, zoals TNF-alpha. (figuur 1) Dit genotype komt mogelijk vaker voor bij patiënten met een chronische vorm van sarcoïdose. Dit klopt met de bevinding dat sommige chronische, therapieresistente patiënten hogere cytokinenconcentraties in het serum hebben. Op dit gegeven is bijvoorbeeld het gebruik van Infliximab (anti-TNF-alpha) gebaseerd. In dit en ander lopend onderzoek proberen we zo een link te leggen tussen genetica van immuunreceptoren en (patho)fysiologische of klinische karakteristieken van sarcoïdosepatiënten.

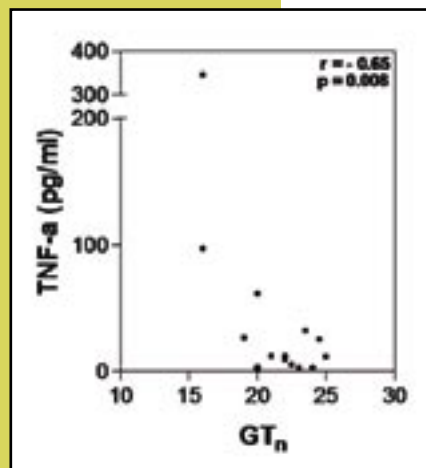
### T-cel sensibilisatie

Een ander belangrijk onderdeel van ons onderzoek is de mogelijke relatie tussen bepaalde pathogenen en het optreden van sarcoïdose. Sarcoïdose wordt namelijk niet gezien als één ziekte, maar als een verzameling van granulomateuze aandoeningen, elk met een eigen inducerend agens.

Momenteel verzamelen we bloed van patiënten om T-cel sensibilisatie aan te tonen tegen mogelijke verwekkers zoals *Mycobacterium tuberculosis*, *Propionibacterium acnes* en *berillium*. Ook is er lavage materiaal beschikbaar van gezonde proefpersonen en van patiënten. Met behulp van PCR-technieken willen we hierin de aanwezigheid van eventuele pathogenen aantonen.

### Verschillende behandelingen

Deze informatie verschaft inzicht in de pathogenese van de ziekte. Hierdoor zijn patiënten beter in verschillende groepen in te delen. In de toekomst kan dit leiden tot verschillende behandelingen van de ziekte. Iemand met *Propionibacterium acnes* geïnduceerde sarcoïdose heeft mogelijk baat bij een ander soort therapie dan patiënten met een berilliumovergevoeligheid.



Figuur: Invloed van het aantal intron 1 GT-repeats van TLR-2 op de productie van TNF-alpha na stimulatie van perifere bloedmonocyten met een zuivere TLR-2 agonist. GT<sub>n</sub> = gemiddeld aantal GT-repeats per donor. TNF= tumor necrosis factor.

# Langdurig verminderd effect van cumarinederivaten na gebruik van rifampicine



door Ankie Harmsze,  
ziekenhuisapotheker in opleiding

**Een 73-jarige vrouw met endocarditis wordt behandeld met flucloxacilline en rifampicine. Vanwege een recente klepvervangende operatie is zij ingesteld op het anticoagulans acenocoumarol. Tijdens rifampicinegebruik blijkt de werkzaamheid van acenocoumarol sterk verminderd.**

De 'international normalized ratio' (INR) blijft kleiner dan 2, terwijl de streefwaarden tussen de 2,5 en 3,5 liggen. Een zes keer hogere acenocoumaroldosering, die in de thuissituatie een therapeutische INR geeft, resulteert tijdens langdurig rifampicinegebruik niet in een therapeutische INR.

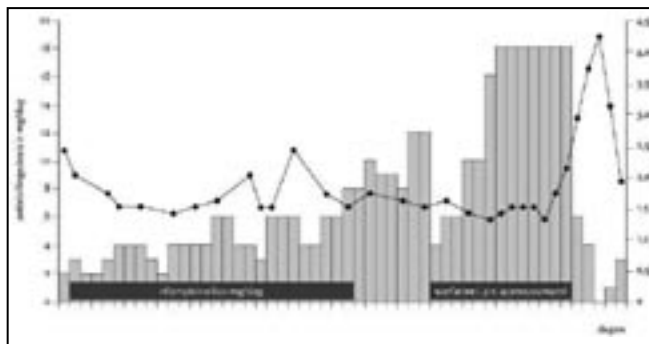
De INR stijgt ook niet tot therapeutische waarden als acenocoumarol wordt vervangen door intraveneuze toediening van het cumarinederivaat warfarine (dagdosering 18 mg). Pas 21 dagen na het staken van het rifampicinegebruik reageert de INR op de hoge doseringen cumarine.

De patiënte heeft gedurende de opnameperiode geen leverfunctiestoornissen. Zij heeft ook geen darmziekten en gebruikt geen geneesmiddelen die zouden kunnen leiden tot een verminderde werking van cumarinederivaten.

### Effect Rifampicine

Rifampicine versnelt de afbraak van cumarinederivaten in de lever. Dit gebeurt door

inductie van verschillende iso-enzymen van het cytochroom P450-systeem. Deze casus laat zien dat de gevoeligheid voor cumarinederivaten ook na het stopzetten van het rifampicinegebruik sterk verminderd kan zijn. Inductie van de leverenzymen lijkt na het stoppen met de inductor rifampicine nog een tijd aan te houden. Ook de activiteit van de CYP-enzymen is pas na enkele weken weer terug bij de beginwaarden. In de praktijk moet dus rekening worden gehouden met een aanhoudend effect na de therapie. Ook moet de INR worden bepaald.

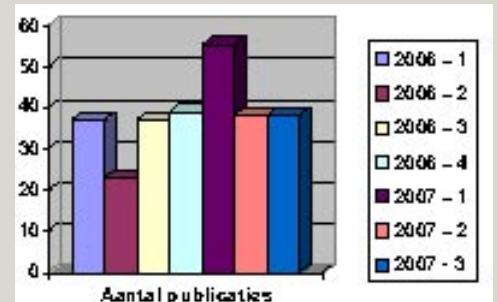


*Figuur: Het verloop van de antistollings situatie bij patiënt A vanaf het moment van opname; de balken geven de dagdosering van het cumarinederivaat, af te lezen op de linker verticale as; de curve toont de INR, af te lezen op de rechter verticale as.*

## Publicatiethermometer

Om u snel een overzicht te geven van het aantal publicaties uit het St. Antonius ziekenhuis stelt Loupe een publicatiethermometer voor u samen. U ziet in één oogopslag hoe productief we tot en met het laatste kwartaal waren wat betreft het aantal publicaties.

Kwartaal	Aantal publicaties
2006 – 1	37
2006 – 2	23
2006 – 3	37
2006 – 4	39
2007 – 1	55
2007 – 2	38
2007 – 3	38



## Boekennieuws

Voor diegenen die klinisch wetenschappelijk onderzoek doen met medische hulpmiddelen, is er een boek verschenen van Marja G. de Jong en Herman Pieterse (ISBN 978-90-78027-02-7). Het boek is getiteld 'State of the art clinical trials for medical devices: A guide to medical device Good Clinical Practices compliance'. Het beschrijft de richtlijnen waaraan men moet voldoen bij dergelijk onderzoek. Deze zijn te vergelijken met de richtsnoer voor Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95) voor interventieonderzoek met geneesmiddelen.

Bureau Onderwijs & Wetenschap heeft dit boek voortaan op de plank staan. Wilt u er zelf een aanschaffen, dan kunt u dit doen via de Medische en Verpleegkundige Bibliotheek.

## Het Loupe-lezersonderzoek

**Leesbaarheid verbeteren en meer verpleegkundig onderzoek. Dit zijn de belangrijkste conclusies van het Loupe-lezersonderzoek, dat één jaar na het verschijnen van de eerste Loupe is gehouden. Ruim een kwart van de 1600 potentiële lezers retourneerde de enquête. Het merendeel van deze groep is verpleegkundige (53%), gevolgd door paramedici (22%), specialisten (11%) en overig personeel (13%). Daarmee is de groep respondenten redelijk representatief voor de medewerkers van ons ziekenhuis. Helaas hebben we geen informatie over de groep non-respondenten. Had deze groep geen tijd om de enquête in te vullen of is dit juist de groep die Loupe nooit leest?**

Zeven op de acht Loupe-lezers vindt dat het blad een meerwaarde heeft. Door het blad te lezen weten ze meer over wetenschappelijk onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis. De dertien rubrieken van Loupe worden door het lezerspubliek redelijk frequent gelezen. Het populairst zijn 'In het nieuws' en 'De jonge onderzoeker'. Ruim de helft leest deze rubrieken altijd. Ook 'Het weten waard', 'Onder de Loupe', 'Gepromoveerd', 'Publicaties' en 'Uitvinden in de praktijk' worden door 97% van de lezers soms tot altijd gelezen. Minder populair zijn de rubrieken over statistiek, de toetsingscommissie en, in iets mindere mate, Case Report. De inhoudelijke kwaliteit en de vormgeving beoordelen de meeste lezers (80%) goed tot zeer goed. De leesbaarheid en praktische relevantie van het blad scoorden iets minder maar nog steeds ruim voldoende.

### Leesbaarheid

Eén op de vijf Loupe-lezers heeft aangegeven graag andere onderwerpen in Loupe te willen lezen, bijvoorbeeld onderwerpen op verpleegkundig gebied (13%). Circa 5% van de respondenten komt met andere suggesties. Men wil meer patiëntencasussen en nieuwe ziektebeelden, artikelen over onderzoekslijnen en samenwerkingsverbanden en enkele studies, onderwerpen of onderzoekers mogen echt uitgelicht worden.

Voor veel Loupe-lezers is de leesbaarheid een doorn in het oog. Men wil minder Engels en minder vakjargon. Kortom, duidelijkere en

makkelijkere teksten. Ook bij deze vraag wordt het tekort aan aandacht voor verpleegkundig onderzoek benadrukt. Veel genoemd wordt ook het aantal exemplaren dat elke afdeling ontvangt. Dat mag wel wat minder. Een enkeling suggereert een Loupe online; een ander ziet graag een rubriek 'humor' toegevoegd.

### Dikke 7

Het blad wordt het meest gelezen door specialisten en het minst door verpleegkundigen (87% versus 66%). Loupe draagt vooral bij overig personeel bij aan de kennis van wetenschappelijk onderzoek in het Antonius; bij specialisten is dat het minst (94% versus 75%). De verschillende doelgroepen beoordelen de dertien rubrieken redelijk gelijk.

Wel beoordelen ze de inhoudelijke kwaliteit, leesbaarheid en praktische relevantie van het blad verschillend. De specialisten scoren op deze items steeds erg hoog, de verpleegkundigen laag. Vooral bij de praktische relevantie is het verschil groot: 81% van de specialisten beoordelen deze als goed tot zeer goed; bij de verpleegkundigen ligt dit percentage op 42%. Deze verschillen in beoordeling zien we terug in de rapportcijfers die de respondenten LOUPE gaven (zie Tabel 1). Gemiddeld krijgt Loupe een dikke zeven.

**Tabel 1. Rapportcijfer blad LOUPE**

Funcie	N	Gemiddelde rapportcijfer
Specialisten	47	7,8
Overig personeel	51	7,7
Paramedici	32	7,6
Verpleegkundigen	201	7,2
Totaal	381	7,4



**Bollen TL**, van Santvoort HC, Besselink MG, van Ramshorst B, van Es HW, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group.

## Intense adrenal enhancement in patients with acute pancreatitis and early organ failure

**Emergency Radiology 2007;14(5):317-322**

Het is bekend dat bij patiënten door ernstige ondervulling of sepsis die in shock zijn, een intense aankleuring van de bijnieren op CT kan worden gevonden. Bollen et al. onderzochten of dit ook het geval is bij patiënten met een ernstige pancreatitis. Bij drie van de 38 patiënten met ernstige pancreatitis werd eveneens intense aankleuring van de bijnieren gevonden. Al deze patiënten hadden orgaanfalen en kwamen uiteindelijk te overlijden. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre intense aankleuring van de bijnieren een prognostische factor kan zijn in het voorspellen van het beloop van pancreatitis.



**Becking AG**, Zijderveld SA, Tuinzing DB

## The surgical management of post-traumatic malocclusion

**Clinics in Plastic Surgery 2007;34(3):e37-e43**

Fracturen in het gelaat moeten zo snel mogelijk hersteld worden om blijvende skeletale afwijkingen zo veel mogelijk te voorkomen en optimaal herstel van functies te bewerkstelligen. Orthognathische chirurgie maakt latere reconstructie van door trauma ontstane dentofaciale dysgnathieën mogelijk. Vervormingen van middegezichtsfracturen kunnen gecorrigeerd worden via de oorspronkelijk breuklijnen; late effecten van kaakgewrichtsfracturen kunnen verholpen worden door correctie via een kaakosteotomie.



**Hoekstra T**

## Een 'Walk Through' door de opnamedag

**TvZ: Tijdschrift voor Verpleegkundigen 2007;117(9): 45-47**

Een procesverbetering op de opnamedag van patiënten die voor een openhartoperatie komen. Dat was het doel van de Walk Through-methode die in 2005 werd uitgevoerd. Het accent lag op het verkorten van de wachttijden. In 2006 is gemeten of de ingevoerde veranderingen tot het gewenste effect – verbetering van het opnameproces – hebben geleid. De uitkomsten lieten zien dat het proces op bepaalde punten verbeterd is. Vooral bij de röntgenafdeling en de poli anesthesie zijn de wachttijden nu korter. Het aanstellen van een gastvrouw/heer heeft ook een positief effect op de wachttijden.



**Kolditz DP**, Wijffels MC, Blom NA, van der Laarse A, Markwald RR, Schalijs MJ, Gittenberger-de Groot AC

## Persistence of functional atrioventricular accessory pathways in postseptated embryonic avian hearts: implications for morphogenesis and functional maturation of the cardiac conduction system

**Circulation 2007;115(1):17-26**

In 86 geïsoleerde embryonale kwartelharten is het ventriculaire activatiepatroon gemeten. Dit gebeurde door elektroden te plaatsen op de basis van de rechter en linker ventrikel en apex van het hart. Deze activatie kent in vroege ontwikkelingsstadia een "basis-apex"-patroon. Dit verandert naar "apex-basis", door ontwikkeling van het geleidingssysteem en isolatie van de AV-ring. In een aanzienlijk deel van de harten was echter direct voor de geboorte nog geleiding aantoonbaar over persisterende AV-verbindingen. Morfologisch onderzoek bevestigde dit.

De klinische relevantie van deze bevindingen is dat de rijping van de AV-isolatie bij de geboorte blijkbaar nog niet is afgerond. Dit kan de verklaring zijn dat ritmestoornissen bij pasgeborenen, gebaseerd op accessoire verbindingen, vaak nog gedurende het eerste levensjaar spontaan verdwijnen.



van Hattum ES, de Vries JP, Lalezari F, van den Berg JC, Moll FL

### Angioplasty with or without stent placement in the brachiocephalic artery: feasible and durable? A retrospective cohort study

Journal of Vascular & Interventional Radiology 2007;18(9): 1088-1093

In deze retrospectieve studie worden dertig patiënten beschreven met een geïsoleerde significante stenose of occlusie van de arteria brachiocephalica. Allen ondergingen een percutane transluminale angioplastiek (PTA) van dit bloedvat, met of zonder het plaatsen van een stent.

Deze techniek was initieel succesvol in meer dan 80% van de patiënten. Bij zes patiënten trad een complicatie op. Na een gemiddelde follow-up periode van 24 maanden was de PTA klinisch succesvol bij 79% van de patiënten met een stent en bij 67% van de patiënten

zonder een stent (p=0.11). Een PTA van de arteria brachiocephalica met en zonder stentplaatsing lijkt succesvol en veilig.



van Werkum JW, ten Berg JM, Plokker HW, Kelder JC, Suttorp MJ, Rensing BJ, Tersmette M

### Staphylococcus aureus infection complicating percutaneous coronary interventions

International Journal of Cardiology 2007; Epub ahead of print.

De incidentie van Staphylococcus aureus (SAU)-infecties na een dotterbehandeling is extreem laag. Niettemin is de morbiditeit en mortaliteit hoog als deze complicatie wel optreedt. Tussen 1999 en 2002 werden alle relevante data verzameld van SAU-infecties tijdens en/of na een dotterbehandeling. De patiëntkarakteristieken van mensen met een SAU-infectie (n=21) werden vergeleken met een controle-groep waarbij geen infectie was opgetreden. Multivariate analyse toonde aan dat verschillende variabelen geassocieerd zijn met het optreden van een SAU-infectie tijdens en/of na een dotterbehandeling. Dit zijn hartfalen, alcoholmisbruik, spoed PCI, meerdere PCI's binnen drie maanden en een lang verblijf van de arteriële sheath in situ.



van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Buskens E, van Ramshorst B, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group.

### Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis

World Journal of Surgery 2007;31(8):1635-1642

Minimaal invasieve necrosectomie via een flankincisie met retroperitoneale benadering voor ernstige pancreatitis is een nieuwe methode. Van Santvoort et al. onderzochten de uitkomsten van deze operatietechniek bij 15 patiënten en vergeleken deze met 15 patiënten met een conventionele necrosectomie via laparotomie. In de minimaal invasieve groep ontwikkelden twee patiënten multi-orgaanfalen en overleed één patiënt. In de groep met de conventionele laparotomiebenadering ontwikkelden tien patiënten multi-orgaanfalen en overleden zes patiënten. Deze gegevens wijzen op een mogelijk betere uitkomst van de

minimaal invasieve benadering. In een grotere gerandomiseerde studie zal dit nader onderzocht moeten worden



van de Garde EMW, Endeman H, Deneer VHM, Biesma DH, Ruven HJT, van Velzen-Blad H, Leufkens HGM, van den Bosch JMM

### Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D corrected serum ACE activity and severity assessment of community-acquired pneumonia

Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2007;45(10): 1326-1331

In dit multidisciplinair onderzoek van eigen bodem keek men naar de activiteit van angiotensine convertende enzyme (ACE) in serum van opgenomen patiënten met een pneumonie. Deze patiëntengroep heeft een verlaagd serum ACE, dat bij herstel na verloop van tijd normaliseert. Ook in combinatie met het ACE insertie / deletie genpolymorfisme bleek ACE geen prognostische waarde te hebben. Hierbij wordt met gecorrigeerde normaalwaarden gerekend. Er is echter wel sprake van een trend. Dit maakt verder onderzoek in grotere aantallen van deze heterogene groep patiënten zinvol.



*Vlaminckx BJ, Schuren FH, Montijn RC, Caspers MP, Fluit AC, Wannet WJ, Schouls LM, Verhoef J, Jansen WT*

**Determination of the relationship between group A streptococcal genome content, M type, and toxic shock syndrome by a mixed genome microarray**

**Infection and immunity 2007; 75(5): 2603-2611**

Onderzoekers hebben genprofielen gemaakt door een microarray-studie op 76 verschillende stammen groep A streptokokken uit te voeren. Het doel was onder andere om deze genprofielen te correleren aan M-typen, een subclassificatie van streptokokken groep A. En dan met name aan die M-typen die geassocieerd zijn met het toxische-shocksyndroom. Deze geavanceerde analyse leidde tot een uitgebreide typering van streptokokken in Nederland. In de met toxische-shocksyndroom geassocieerde M-typen werd een aantal bekende en nieuwe virulentiefactoren geïdentificeerd. Deze spelen mogelijk een rol in de pathogenese van deze klinische entiteit. Een specifiek genprofiel gerelateerd aan het toxische shocksyndroom is niet gevonden. Dit sluit niet uit dat dit bestaat, maar het toont wel aan dat het om uiterst complexe mechanismen gaat.



*door Ellen Tromp, methodoloog/epidemioloog*

**Hoe kun je statistische gegevens op een overzichtelijke manier presenteren? Florence Nightingale was hier in haar tijd vernieuwend mee bezig. Zij was niet alleen een energieke verpleegster die bij nacht en ontij liefdevol de gewonde soldaten uit de Krimoorlog verzorgde, maar zij was ook een gedreven statisticus.**

Florence verzamelde stelselmatig medische gegevens om inzicht in haar werksituatie te krijgen. Met deze gegevens probeerde ze anderen te overtuigen van de noodzaak om bepaalde veranderingen door te voeren. Daarom wilde ze haar statistische gegevens zo 'pakkend' mogelijk presenteren. Dit streven zou eigenlijk iedere onderzoeker moeten hebben. Het (fictief) onderzoeksvoorbeeld hiernaast toont hoe je meer kleur geeft aan je eigen statistische gegevens.

**Fictief voorbeeld**

Een onderzoeker wil bekijken of het schooltype invloed heeft op de leesprestaties van kinderen. Om dit te onderzoeken onderwerpt hij 100 leerlingen uit groep 3 van twee verschillende schooltypen (reguliere basisschool, montessorischool) aan een leestest.

**In tabel 1 staan de karakteristieken van de onderzoekspopulatie beschreven.**

**Commentaar tabel 1:**

- In de tabel met de karakteristieken van de onderzoeksgroep worden alleen variabelen genoemd die relevant zijn voor de studie. De variabele 'lengte' voegt niets toe aan de onderzoeksuitkomst en kan weggelaten worden.
- beschrijf de variabelen zo compact mogelijk. Bij etniciteit is de officiële categorie-indeling aangehouden, maar is door teveel lege cellen niet van toepassing op deze onderzoeksgroep. In de tekst kan eventueel achtergrondinformatie gegeven worden over de verdeling van de categorie 'niet-Nederlands'.
- Niet teveel accent leggen op de p-waarden. P-waarden niet uitschrijven. Als de variabele binnen de onderzoeksgroepen niet significant is, kun je dit aangeven met NS (not signifi-

# Florence Nightingale en de statistiek

cant). Je kan er ook voor kiezen alleen p-waarden te noemen bij significantie (categoriseren in de volgende drie groepen:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

- In plaats van p-waarden is het beter om betrouwbaarheidsintervallen te rapporteren. Betrouwbaarheidsintervallen zijn makkelijker te interpreteren en bieden meer informatie. Naast significantie geven ze namelijk ook de statistische grenzen aan van de uitkomstmaat.

**niet zo:**

**Tabel 1**

	Reg.basisschool	Montessorischool	Pwaarde
Aantal leerlingen	50	50	
Gemiddelde leeftijd	6,5	6,4	0,274
Geslacht (j/m)	50%/50%	46%/54%	0,689
Lengte (meters)	1,22	1,19	0,212
Opleiding ouders <sup>a</sup>	6,1	6,8	0,000
Etniciteit			0,046
Nederlands	86%	98%	
Surinaams	-	-	
Antilliaans/Arubaans	-	-	
Turks	6%	-	
Marokkaans	8%	-	
Overig Westers	-	2%	
Overig niet-Westers	-	-	

<sup>a</sup> range van basisschool (1) tot universiteit (8)

**maar zo:**

	Reg.basisschool N=50 Gemiddelde (95% BI) <sup>a</sup>	Montessorischool N=50 Gemiddelde (95% BI)
Geslacht (jongen) (%)	50 (36-64)	46 (32-60)
Etniciteit (niet-Nederlands)(%)	<b>14 (4-24)</b>	<b>2 (0-8) *</b>
Gemiddelde leeftijd (jaar)	6,5 (6,4-6,6)	6,4 (6,3-6,5)
Opleiding ouders	<b>6,1 (5,9-6,4)</b>	<b>6,8 (6,6-7,1) **</b>

<sup>a</sup> 95% Betrouwbaarheidsinterval; <sup>b</sup> range van basisschool (1) tot universiteit (8); \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$

**Vervolgens laat de onderzoeker in Tabel 2 de resultaten van de leestest per schooltype zien.**

**Commentaar tabel 2:**

- De spreiding van alle individuele test scores rond de gemiddelde test score noemen we de standaard deviatie (SD). Hoe kleiner de SD, hoe kleiner de afstand tussen de individuele test score en de gemiddelde test score. Door zowel gemiddelde als SD in de tabel te noemen, krijg je als lezer meer informa-

tie over hoe de gemiddelde test score is opgebouwd.

- In tegenstelling tot de p-waarde geeft de Odds Ratio (OR) niet alleen inzicht in de significantie, maar ook in de sterkte van de samenhang tussen twee variabelen. Het verband is sterker naarmate de OR meer afwijkt van 1,0. Een OR van 2,2 wil zeggen dat de kinderen op de Montessorischool beter scoren op het onderdeel leessnelheid vergeleken met de kinderen op de reguliere basisschool. Het onderdeel woordbegrip geeft een nog groter verschil tussen beide scholen aan ( $OR = 3,7$ ). Naast de OR is ook het 95% betrouwbaarheidsinterval van de OR gegeven. Er is sprake van significantie wanneer het 95% betrouwbaarheidsinterval geheel boven of geheel onder de 1 ligt.
- Naast een tabel met de resultaten van de leestest is het ook mogelijk deze gegevens grafisch in bijvoorbeeld een staafdiagram te presenteren.

**niet zo:**

**Tabel 2**

Leestest	Reg.basisschool Gemiddelde	Montessorischool Gemiddelde	Pwaarde
Letterherkenning	7,3	7,4	$p = 0,686$
Leesvaardigheid	7,3	7,0	$p = 0,149$
Leessnelheid	6,5	7,5	$p = 0,000$
Woordbegrip	6,7	7,9	$p = 0,000$

Score loopt van 1 (slecht) tot 10 (goed)

**maar zo:**

Leestest	Reg.basisschool N=50 Gemiddelde (SD)	Montessorischool N=50 Gemiddelde (SD)	OR (95 BI)
Letterherkenning	7,3 (1,0)	7,4 (1,0)	NS
Leesvaardigheid	7,3 (0,9)	7,0 (0,8)	NS
Leessnelheid	6,7 (0,9)	7,9 (1,1)	2,2 (1,3-3,8)
Woordbegrip	6,5 (0,6)	7,5 (1,0)	3,7 (1,8-7,2)

Score loopt van 1 (slecht) tot 10 (goed) NS= niet significant

**Tot slot**

Bij Florence Nightingale was statistiek echt een middel en geen doel. Haar doel was het bereiken van verbeteringen in de gezondheidszorg. Dit doel kan alleen bereikt worden als de statistiek zo inzichtelijk mogelijk gepresenteerd wordt.....'van woorden naar waarden'.

*Literatuur*

*Florence Nightingale: Statistiek aan het front <http://www.cwi.nl/events/conferences/VC2002/Brochure/Stamhuis/>*

## Pulmonaalvene isolatie door VATS bij boezemfibrilleren



door Guillaume S.C. Geuzebroek,  
arts-assistent Cardio-Thoracale Chirurgie

**Door meer kennis van boezemfibrilleren en de voortgang van chirurgische technieken kunnen we boezemfibrilleren via een endoscopische procedure effectief en minimaal invasief behandelen. Behandeling van de eerste 38 patiënten laten gunstige resultaten zien.**

Boezemfibrilleren is de meest voorkomende hartritmestoornis met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. Geneesmiddelen kunnen de ritmestoornis onderdrukken, het sinusritme herstellen ('rhythm control') of de kamerfrequentie beteugelen na acceptatie van boezemfibrilleren ('rate control'). Daarnaast zijn anticoagulantia van belang om tromboembolische complicaties te voorkomen. Wanneer medicamenteuze therapie onvoldoende resultaat geeft, kan hartritmechirurgie een oplossing bieden.

### **Percutane pulmonaalvene isolatie**

Sinds 1993 wordt in het St. Antonius Ziekenhuis de klassieke maze III-operatie uitgevoerd door de Cardio Thoracale Chirurgie. (Met goed resultaat.) Deze zeer succesvolle operatie voorkomt boezemfibrilleren door compartimentering van de boezems. Vandaar de naam 'maze': doolhof. De maze-operatie vereist echter een volledige sternotomie en gebruik van een hart-longmachine.

De laatste jaren blijkt dat ectopische foci vanuit de pulmonaal venen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van boezemfibrilleren. Percutane isolatie door middel van catheterablatie is tegenwoordig de eerstekeuzebehandeling voor patiënten met medicamenteus resistent, symptomatisch boezemfibrilleren. Recidieven van boezemfibrilleren treden echter vaak op na deze percutane benadering. Een totaal thoroscopische benadering biedt nu een chirurgisch alternatief. Inmiddels loopt een prospectief gerandomiseerd onderzoek om de twee technieken te vergelijken.

### **Drie openingen**

Pulmonaalvene isolatie door middel van VATS ('video-assisted thoracoscopic surgery') is een bilaterale thoracale benadering. Via drie kleine insteekopeningen aan iedere zijde van de thorax worden geheel endoscopisch de pul-

monaalvenen geïsoleerd. De hart-longmachine wordt niet gebruikt. Isolatie is gegarandeerd dankzij bipolaire radiofrequente ablatie. Dat is de sleutel van dit succes. Tevens wordt het linker harttoortje geamputeerd; hiermee worden ischaemische CVA's op basis van tromboembolieën voorkomen.

De eerste 38 patiënten, bij wie we gunstige resultaten zien, zijn patiënten met symptomatische, medicamenteuze resistent boezemfibrilleren zonder structurele hartafwijking. Na een gemiddelde vervolgperiode van zeven maanden was 86% van de patiënten vrij van boezemfibrilleren.



## Mediastinitis en cervicale fasciitis necroticans na extractie van 2 molaren.

*Zijderveld SA, van Swieten HA, Frenken JWFH, Yilmaz A*

**Uitbreiding van een odontogene infectie naar de hals kan duiden op een mogelijke verspreiding naar het mediastinum. Met een CT- of MRI-scan kan men een vroege diagnose stellen en zo de hoge mortaliteit verlagen.**

Cervicale fasciitis necroticans en descendende mediastinitis van odontogene oorsprong is een zeldzame maar levensbedreigende complicatie. Gezien de ligging van de apices van de gebitselementen M2 en M3 inferior, caudaal van de musculus mylohyoideus, zijn ontstekingen vanuit deze gebitselementen soms de oorzaak van uitbreiding naar de pterygomandibulaire c.q. parafaryngeale loge. Verspreiding naar het mediastinum verloopt via de parafaryngeale ruimte, pretracheaal en perivascuair langs de arteria carotis.

### Dagelijks herhalen

Een 38 jarige man ontwikkelt, kort na chirurgische verwijdering van de M2is en M3is, slikklachten, koorts en trismus. Dit resulteert in een parafaryngeaal loge abces. Ondanks systemische antibiotica en chirurgische drainage breidt dit zich uit richting mediastinum. In korte tijd ontstaat cervicale fasciitis necroticans en mediastinitis. De patiënt gaat naar de afdeling cardiothoracale chirurgie voor verdere behandeling.

Er gebeurde een T-huidincisie van de halssternum met sternotomie en er volgde uitgebreide debridement van de halsregio en het mediastinum anterior als posterior. Het pericard werd hierbij gesloten gehouden. Spoelen met waterstofperoxide en betadine-jood oplossing gebeurde aanvankelijk iedere dag met nalaten van adequate drains. Gedurende de eerste twee weken werd de patiënt constant onder narcose gehouden. Pas na een tweetal

weken kon het sternum partieel gesloten worden en bestond de verdere behandeling uit VAC-therapie (Vacuum Assisted Closure) van het retro-, poststernaal regio als de hals. Dit resulteerde in het dichtgranuleren van de wond vanuit de diepte. Uiteindelijk kon het resterende huiddefect gesloten worden door de plastische heelkunde.

### Vroege diagnose lastig

De aspecifieke symptomen maken een vroege diagnose van een dreigende mediastinitis vaak lastig. De CT-scan is niet alleen onmisbaar voor de diagnose, maar ook bij de evaluatie van het verloop van de behandeling. Delay in de diagnose kan leiden tot een hoge mortaliteit (40-50 %), net als inadequate niet-agressieve drainage van het mediastinum. Systemische antibiotica alleen voldoen niet. Ook uitgebreide exploratie van de cervicale en

thoracale regio, debridement met verwijdering van necrotisch weefsel en een thoracotomie met uitgebreid spoelen met waterstofperoxide zijn noodzakelijk.



door S.A. Zijderveld



*Afbeelding 1:  
Na mediane thoracotomie vindt cervicaal en mediastinaal debridement van necrotisch weefsel plaats, net als uitgebreid spoelen met waterstofperoxide.*



*Afbeelding 2:  
Zes maanden na aanvang van de therapie: het defect is deels 'direct' gesloten na aviveren van wondranden en deels door middel van een huidtransplantaat van partiële dikte.*

# SCHRIJF!

## De auteurs!



door Ingrid Korenromp, onderzoeker

**Verhitte discussie. Ruzie. Einde samenwerking? Allemaal door een rijtje namen. Een verkeerd rijtje, aldus sommigen. Verkeerde volgorde, verkeerde namen. Zucht! Hoe lossen we dit nog op voor de deadline?**

Helaas ontstaat er in de wetenschappelijke wereld over niets zoveel gesteggel als over auteurschap. Dat is niet verwonderlijk. Voor wetenschappers zijn publicaties namelijk enorm belangrijk. Die bepalen in hoge mate de academische status. Hoe meer publicaties, hoe meer succes, hoe meer kans op een hoogleraarschap. Wie van u heeft nog nooit een naam in PubMed ingetikt om te zien wat die persoon heeft gepubliceerd? U keek hierbij waarschijnlijk meer naar het aantal artikelen dan naar de kwaliteit ervan.

### Echte auteur

Iedereen die een beetje betrokken is bij een onderzoek, wil graag als auteur vermeld worden. Maar wie kan zich auteur noemen en wie niet? Hiervoor zijn duidelijke, internationaal geldende regels opgesteld. Deze 'Vancouver-criteria' stellen dat een auteur een aanmerkelijke bijdrage moet hebben geleverd aan:

1. ontwerp en opzet, of analyse en interpretatie van gegevens;
2. concept van het artikel, of kritische beoordeling van wetenschappelijke inhoud ervan.
3. De uiteindelijke te publiceren versie moet hij hebben gelezen en goedgekeurd.

Een Vancouver-auteur moet aan alledrie de criteria voldoen en volledige verantwoordelijkheid dragen voor de inhoud van het artikel!

### Onvoldoende

Volgens de Vancouver-criteria is iemand géén auteur als hij enkel de algemene supervisie over de onderzoeksgroep heeft, financiële steun vergaart of gegevens verzamelt. De secretaresse die u hulpvaardig ter zijde stond, de assistent-in-opleiding die alle gegevens verzamelde (hoezeer ook een publicatie gegund) en de collega die subsidie wist te verwerven, die bedankt u allemaal voor hulp en inzet onder het kopje 'Acknowledgements'.

### Vriendendienst

Heldere regels, maar de praktijk is anders. Menig onderzoeker neemt gewillig een niet-participerende collega als auteur op, in ruil voor een vermelding van hemzelf in diens artikel. Vriendendienst. In de rij van namen is de bijdrage van eenieder toch niet te verifiëren. Tot spijt van deze wetenschappers voeren steeds meer tijdschriften daarom een nieuw beleid in. Auteurs moeten hun bijdrage nauwkeurig op schrift stellen. Tijdschriften als de Lancet publiceren deze informatie vervolgens ook. Op die manier kan iedere auteur op zijn aandeel worden aangesproken.

### Goede raad

Is duidelijk wie wat deed en wie zich auteur mag noemen? Neem dan de volgende hinderenis: bepaal de volgorde ervan. Met name de eerste en laatste plaats zijn zeer gewild. Hamvraag: wie zet u daar tussenin? Heeft u genoeg van dergelijke perikelen en wilt u zich liever concentreren op de echte wetenschap? Neem dan deze boekenwijsheid aan: bespreek de kwestie 'auteurschap' alvast vóórdat uw onderzoek van start gaat. Dat doen al uw collega's namelijk ook.

Volgende keer in SCHRIJF: wat is úw wetenschappelijke impact?

## Colofon

**Adviesraad**

Commissie Onderwijs & Wetenschap

**Hoofredactie**

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

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

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

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

**Redactie**

M.A.R. Bosschaert, K.W. Maas,

dr. M.C. Post, 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

**Redactiebureau**

Bureau Onderwijs & Wetenschap,

Zuidvleugel 1, St. Antonius Ziekenhuis,  
postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein. Op dit  
adres worden kopij, drukproeven en cor-  
respondentie 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 Diana van der Linden, AIOS Radiologie



Afbeelding 3

**Bespreking:**

Op de CT-scan wordt een niet afwijkende appendix gezien. Er is echter sprake van een duodenum divertikel waarin zich een corpus alienum lijkt te bevinden. Tevens is het vet rond het duodenum geïnfiltreerd en er lijkt vocht aanwezig. Bij duodenoscopie blijkt er inderdaad sprake te zijn van een corpus alienum: een tandenstoker, met de punt in de wand van het duodenum.

# DE JONGE ONDERZOEKER

## Postersessie

Je mag als jonge arts-assistent voor de eerste keer naar een internationaal congres. Het wordt georganiseerd in het verre oosten. Je hebt een onderzoek gedaan. Eigenlijk hebben anderen het onderzoek gedaan en lagen de gegevens nog bij je baas op de plank. Je mocht er een poster van maken en daar ben je enkele weken druk mee geweest. Het rechtzetten van de tabellen was niet eenvoudig en de rood met lichtblauwe kleurencombinatie was zorgvuldig door je uitgekozen. Je mag deelnemen aan een postersessie. Voor degenen die niet weten wat een postersessie is: neem de veemarkthallen in gedachten, denk de koeien even weg en vervang deze door honderden posters. In het vliegtuig word je een beetje ongerust over eventuele vragen. Zo achteraf gezien was de kleur van de poster toch de belangrijkste beslissing die je zelfstandig genomen hebt en weet je inhoudelijk niet al te veel over het onderzoek. De eerste twee dagen zijn heel gezellig: lekker eten (behalve de gefermenteerde kool), leuke praatjes (van anderen) en een prachtig hotel (een stuk mooier dan de residenties waar je in verblijft als je vriend moet betalen). Dan is het moment daar: jouw postersessie; posternummer 1012, de rechtvaardiging van je congresbezoek. Je hangt je poster op en kijkt van een afstandje tevreden naar het resultaat. Je begint wat te zweten als de eerste potentiële vragensteller jouw 'posterpad' betreedt. Hopelijk gaat hij geen moeilijke vragen stellen over de statistiek! Hij doet een stap in je richting en vraagt je: "Are you not too beautiful for a doctor?" Vijf minuten later blijf je enigszins verbaasd achter met een visitekaartje van een zekere mr. M. Kohno, werkzaam bij de firma Olympus®?! Een uur en vijftien Aziatische visitekaartjes later is het vragenuurtje voorbij. Je prille wetenschappelijke carrière heeft nu al een onverwachte wending genomen.

FOTO: MARC DE HAAN/HH



01195789 @ Hollandse Hoogte



St. Antonius Ziekenhuis