

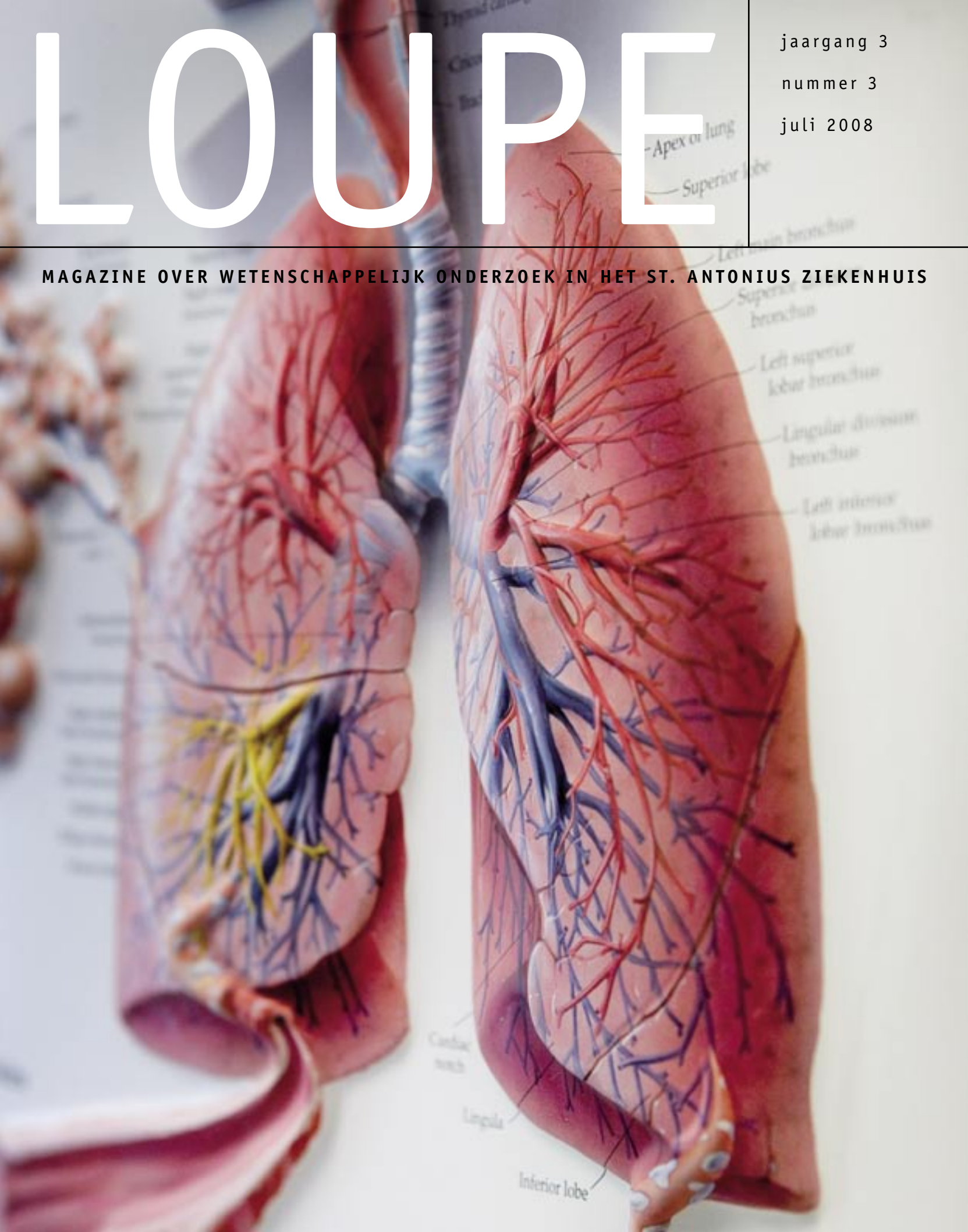
LOUPE

jaargang 3

nummer 3

juli 2008

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



Belicht	3
GESPOT	5
In het nieuws	5
Toetsingscommissie	6
Lopende studies	7
PUBLICATIES	8
Onder de loupe	10
PUBLICATIES	11
Gepromoveerd	14
Innovatief	16
Case Report	17
EBM: een serie over Evidence Based Medicine	19
PUBLICATIES in het kort	20
Verpleegkundig onderzoek	22
Statistiek	23
Achter de krantenkoppen	24
Stellingen	24
Het weten waard	25
Schrijf!	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

Voor u ligt weer een nieuwe uitgave van LOUPE. Het is de redactie weer gelukt het blad te vullen met wetenschappelijk nieuws uit het St. Antonius Ziekenhuis. Want ondanks de dagelijkse drukke zorg voor patiënten is het nog steeds mogelijk klinisch wetenschappelijk onderzoek uit te voeren in ons ziekenhuis.

Het klinisch wetenschappelijk onderzoek heeft onder andere tot doel vooruit te komen in die patiëntenzorg. Zonder klinisch wetenschappelijk onderzoek zou de ontwikkeling van de geneeskunde stil vallen. En rust roest!! Natuurlijk levert het klinisch wetenschappelijk onderzoek niet altijd de gewenste resultaten op. Onderzoekers ervaren vaak meer tegenslagen dan positieve uitkomsten. Maar de drijfveer voor menig onderzoeker zijn de schaarse momenten van voldoening als een studie met een gunstig resultaat is afgerond en gepubliceerd wordt. Als er dan buiten de beroepsgroep om ook nog belangstelling is van de media, kan de onderzoeker zijn geluk vaak niet op.

In deze uitgave vindt u de ervaringen van de onderzoekers van de probiotica-studie terug. Deze studie, die uitgebreid in de publiciteit is geweest, is waardevol voor de medische wetenschap. Ook al had de studie een negatieve uitkomst betreffende de onderzoeksvraag, de bevinding is van belangrijke betekenis voor komend onderzoek naar de behandeling van patiënten met een pancreatitis. Cruijff zou hierover zeggen: "Elk nadeel heb z'n voordeel." Vrij vertaald: "Iedere negatieve studie kent een positief resultaat." De onderzoekers waren waarschijnlijk niet blij verrast met alle media-aandacht. Soms leek het erop of zij niet zorgvuldig genoeg te werk zijn gegaan. Het tegendeel is echter waar. Tegenwoordig is het nagenoeg onmogelijk om op wetenschappelijk gebied broddelwerk af te leveren. Het initiëren en uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek moet immers aan strenge nationale en internationale eisen voldoen. Voordat uitvoering plaatsvindt bij patiënten, worden studies van alle kanten bekeken door meerdere commissies en deskundigen. Patiënten worden zowel schriftelijk als mondeling uitvoerig geïnformeerd en als ze wilsonbekwaam zijn, hun directe naasten. Dit is helaas geen garantie dat klinisch wetenschappelijk onderzoek altijd in het voordeel is van de patiënt, hetgeen de probiotica-studie illustreert.

Media-aandacht voor probiotica-onderzoek

Soms krijgt een onderzoek veel aandacht van de media. Het probiotica-onderzoek is daar een goed voorbeeld van. In dit artikel delen wij, de onderzoekers, onze ervaringen daarmee met u. We willen bovendien alle medewerkers van het St. Antonius Ziekenhuis bedanken voor hun steun in de afgelopen periode.

Direct nadat de resultaten van het onderzoek bekend werden, zijn de verantwoordelijke instanties ingelicht: Raad van Bestuur, METC (Medische Ethische ToetsingsCommissie) en de Inspectie. Vervolgens was ons voornaamste doel te voorkomen dat de patiënten en familieleden van overleden patiënten de resultaten van de studie uit de media zouden vernemen. Nadat alle analyses waren afgerond, is besloten om de persconferentie uit te stellen tot na de feestdagen. In januari ontvingen de deelnemers aan de studie een brief met uitleg over de uitkomsten van de studie. Familieleden van overleden patiënten werden persoonlijk benaderd. Nadat we in het UMC Utrecht een persoonlijke toelichting op het onderzoek aan alle familieleden van overleden patiënten hadden gegeven, en nadat The Lancet toestemming gaf, werd op 23 januari 2008 een persbericht verstuurd.

Tweede Kamerlid

Op de ochtend van het persbericht werden de resultaten van PROPATRIA gepresenteerd tijdens de chirurgische overdracht. De opwindend was voelbaar; alleen dr. Van Ramshorst was op dat moment nog op de hoogte van de resultaten. In het gehoor was ook een Tweede Kamerlid aanwezig, toevallig die dag op uitnodiging van chirurg dr. Peter Go op werkbezoek in het St. Antonius Ziekenhuis. Dit Tweede Kamerlid had zitting in de Vaste Kamercommissie voor Volksgezondheid en was dus goed voorbereid op de kamervragen die een paar dagen later zouden volgen...

Na de overdracht werd het persbericht samen met een toelichting op de prikboarden van afdeling B2, de Spoedeisende hulp en de Intensive Care opgehangen, zodat alle betrokkenen het nieuws niet uit de media hoefden te vernemen. Later op die dag ontvingen we

een telefoontje van de persvoorlichter van het UMC Utrecht. "De media-aandacht is veel groter dan verwacht, jullie kunnen maar beter komen." Drie kwartier later stonden professor Gooszen (de eindverantwoordelijk onderzoeker) en ondergetekenden in het UMC Utrecht telefonisch de pers te woord, waaronder Elsevier, NRC, Telegraaf, AD en Trouw. Dat was niet genoeg. Daarom werd besloten een persconferentie te geven.

Plastic torso

Een powerpoint en een plastic torso, compleet met alvleesklier gingen mee naar de perszaal. Daar wachtten een tiental draaiende camera's en zo'n dertig journalisten. Een uur lang waren we live op Nederland 1 bij de NOS te zien en de journaals van die dag openden allemaal met het onderzoek. De media-aandacht die volgde was enorm. Alle Nederlandse kranten berichtten over het onderzoek, net als talloze buitenlandse kranten (New York Times, Shanghai Daily, Daily Telegraph UK) en tv-zenders (BBC, NBC, ABCnews). In de medische vakbladen BMJ en Science stonden artikelen in de nieuwssectie; in Science zelfs een foto van de persconferentie. Live televisieoptredens volgden bij NOVA, Pauw & Witteman, en RTV Utrecht. Radio-interviews bij NOS, BNR Nieuwsradio, RTV Gelderland etc. NOS Radio 1 bezocht de ochtend na de persconferentie zelfs het Pancreatitis Datacenter in het UMC Utrecht voor een live uitzending.

Het embargo van The Lancet maakte dat we niet alle informatie direct prijs konden geven. Dit gebeurde tijdens een tweede persconferentie, twee weken later, op 13 februari, enkele uren voor de uiteindelijke "early online" publicatie. Bij deze gelegenheid werden alleen wetenschapsjournalisten



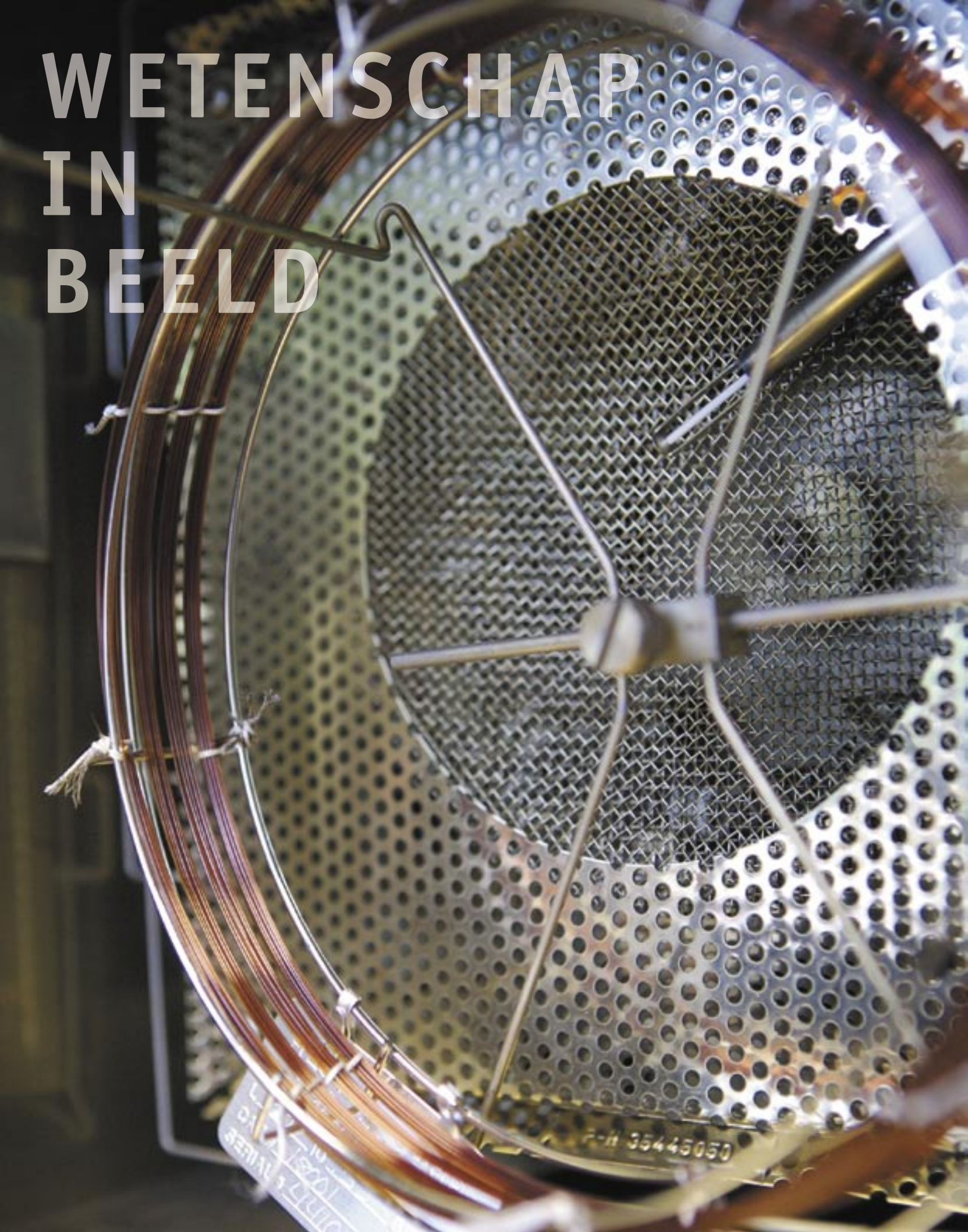
door M.G.H. Besselink en H.C. van Santvoort
Beiden AIOS Heelkunde en arts-onderzoekers PROPATRIA onderzoek

uitgenodigd (onder andere van NRC, Trouw, Volkskrant en NOS). Deze persconferentie werd gevolgd door meerdere genuanceerde artikelen waarin duidelijk werd uitgelegd dat de resultaten van de studie niet op toeval berusten en dat er geen relatie was met commerciële producten.

Gemengde gevoelens

Inmiddels is de rust weer redelijk teruggekeerd. Wij en onze mede-onderzoekers in de 15 deelnemende centra kijken met gemengde gevoelens terug op de studie. Als dokters zijn we natuurlijk teleurgesteld in het resultaat van de studie en bovenal door het menselijk leed vanwege de overleden patiënten. Als wetenschappers zijn we ons er echter van bewust dat we een heel belangrijke bevinding gedaan hebben die het gevolg is van een groot en goed uitgevoerd onderzoek. Dat blijft iets heel waardevols.

WETENSCHAP IN BEEELD



Is een biobank haalbaar?

Casus:

Een 76-jarige patiënt presenteert zich met progressieve buikpijn, twee weken na een extended hemicolectomie rechts in verband met een stenoserend coloncarcinoom. Laboratoriumonderzoek laat een leucocytose van 23,8 en een CRP van 387 zien.

Vraag: Wat laat de X-BOZ (fig1) zien?



Figuur 1
Liggende buikoverzichtsoptname

Het antwoord op deze vraag vindt u op pagina 27



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

Momenteel wordt in ons ziekenhuis een haalbaarheidsstudie uitgevoerd voor het opzetten van een biobank. Een biobank bestaat uit een verzameling van lichaamsmaterialen. Het doel ervan is om ruime mogelijkheden te creëren voor wetenschappelijk onderzoek. Nieuwe vraagstellingen kunnen hiermee snel worden beantwoord; er gaat immers geen tijd verloren aan het verzamelen van de benodigde materialen en gegevens.

In de biobank kunnen materialen als weefsel (bijvoorbeeld van een operatie), serum/plasma, urine en andere lichaamsvloeistoffen als pleuravocht worden opgeslagen. Ook DNA hoort in dit rijtje thuis. In de meeste biobanken worden hier klinische gegevens aan gekoppeld zodat een compleet beeld ontstaat. Het opzetten van deze biobank moet uitermate zorgvuldig gebeuren. Er is om te beginnen een werkgroep geformeerd waarbij alle laboratoria (Klinisch Chemisch Laboratorium, Medische Microbiologie en Immunologie, Pathologie en apotheek) en een aantal geïnteresseerde klinici zijn betrokken. Toen er voldoende draagvlak was, is aan de Raad van Bestuur en het Stafbestuur toestemming gevraagd deze plannen binnen de werkgroep verder vorm te geven. De afdeling Financiën & Informatievoorziening ondersteunt en coördineert hierbij.

Privacy

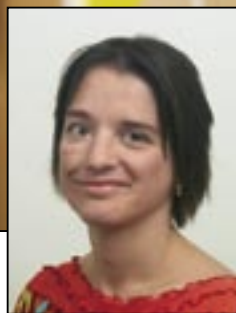
Momenteel bevinden we ons in de fase waarbij naast allerlei praktische aspecten ook de organisatie en structuur de nodige aandacht krijgen. Een uitermate belangrijk punt hierbij is de privacy. Juridische aspecten dienen de revue te passeren. Patiënten zullen in de meeste gevallen een duidelijk informed consent moeten afgeven. Er is voorlichtingsmateriaal nodig en de algemene informatiefolders van het ziekenhuis moeten worden aangepast. Ook wat ICT betreft vraagt een biobank een forse inspanning. Niet alleen voor het ontwikkelen van de benodigde database en een laboratorium-opslagsysteem, maar ook koppelingen met het EPD (Electronisch Patiënten-Dossier) zullen veel aandacht vragen. Uiteraard spiegelen we ons aan reeds bestaande of op te richten biobanken elders. De acht academische ziekenhuizen bijvoorbeeld hebben momenteel het project 'Parelsnoer', waarbij deze ziekenhuizen op het gebied van dataverzameling samenwerken. Ook wij onderzoeken mogelijkheden tot verbreding binnen onze eigen, reeds bestaande samenwerkingsverbanden. De specifieke patiëntenpopulatie binnen het St. Antonius Ziekenhuis biedt gegarandeerd kansen om hierin een unieke positie te creëren.

Waardevolle informatie

Binnen bepaalde deel terreinen kan op korte termijn al resultaat worden verwacht, maar de biobank zal vooral in de toekomst waardevolle informatie opleveren. De kunst zal zijn om geschikte patiëntenpopulaties te definiëren. Alles verzamelen van alle patiënten is een zinloze en onmogelijke opgave. Tenslotte, niet het minst belangrijk, dient de benodigde financiering te worden gevonden. Een dergelijk initiatief kan nooit kostendekkend worden opgezet en uitgevoerd. De vraag is dan ook of we in staat zijn dit soort innovatieve projecten binnen onze organisatie te realiseren.

TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



door Saskia de Weerd,
ambtelijk secretaris VCMO

'De Toetsingscommissie' is een vaste rubriek in dit tijdschrift. Onderwerpen die hier toegelicht worden, zijn onder andere 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



Samenvatting jaarverslag VCMO 2007

De Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) is een regionale Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het St. Antonius Ziekenhuis, het Meander Medisch Centrum, het Diaconessenhuis en per 1 september 2007 het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis.

Van de 27 onderzoeks aanvragen die in behandeling zijn genomen, zijn er 20 (74%) ingediend door onderzoekers vanuit het Antonius, 5 (19%) vanuit het Meander en 1 (4%) vanuit het Diaconessenhuis.

Er zijn geen protocollen ingediend vanuit het OLVG. Tot slot is er 1 studie ingediend door een externe partij (4%). Van de 27 onderzoeks aanvragen zijn er 10 (37%) door de industrie gesponsord; in 2006 was dat 43%. De commissie ontving 10 (37%) geneesmiddelenstudies waarvan er 2 (20%) zelf geïnitieerd waren. In 2006 bestond 33% van de nieuwe studies uit geneesmiddelenstudies waarvan 35% zelf geïnitieerd.

Naar verhouding nam het aantal zelf geïnitieerde studies in 2007 met 6% toe vergeleken met 2006. Het aantal geneesmiddelenstudies is eveneens toegenomen en er zijn meer geneesmiddelenstudies door de industrie ingediend dan in 2006.

Specialismen

De onderzoeks aanvragen die in 2007 bij de VCMO zijn ingediend door onderzoekers uit de deelnemende centra, zijn afkomstig van de volgende specialismen: Cardiologie (8), Gynaecologie (4), Interne Geneeskunde (2), Anesthesiologie (2), Plastische Chirurgie (2), Ziekenhuisapotheek/Klinische Farmacie (2), Longziekten (1), Heelkunde (1), Neurologie (1), Cardio- Thoracale Chirurgie (1), Medische Immunologie (1), Maag-Darm-Leverziekten (1). De studie die door een externe partij

is ingediend, is afkomstig van het specialisme Kindergeneeskunde. De diversiteit van de specialismen die onderzoek indienen is toegenomen.

Beoordelingstermijn

De gemiddelde beoordelingstermijn is 62,55 dagen, terwijl de wettelijke beoordelingstermijn voor geneesmiddelenstudies 60 dagen en voor niet-geneesmiddelenstudies 2 x 56 dagen bedraagt. Van 7 geneesmiddelenstudies is de wettelijke termijn overschreden. Het aantal dagen dat de onderzoekers gebruiken om antwoorden te geven op vragen van de commissie, bedroeg gemiddeld 47,3 dagen.

Diversiteit en kwaliteit

In 2007 zijn er minder nieuwe onderzoeks aanvragen ingediend dan in 2006. Er zijn wel evenveel besluiten gegeven door de commissie door afhandeling van aanvragen uit 2006. Verder zijn er naar verhouding meer eigen geïnitieerde studies en meer geneesmiddelenstudies ingediend. De diversiteit van de specialismen die onderzoek indienen is, evenals de kwaliteit van de aanvragen, toegenomen. Belangrijkste gebeurtenissen in 2007 waren de fusie met de METC van het OLVG en de visitatie door de Nederlandse Vereniging van Medisch Ethische Toetsingscommissies (NVMETC).

De commissie kan terugkijken op een goed jaar. Het volledige jaarverslag kunt u nalezen op de website van de VCMO www.vcmo.nl

Nieuwe geneesmiddelen voor Multiple Sclerose (MS)

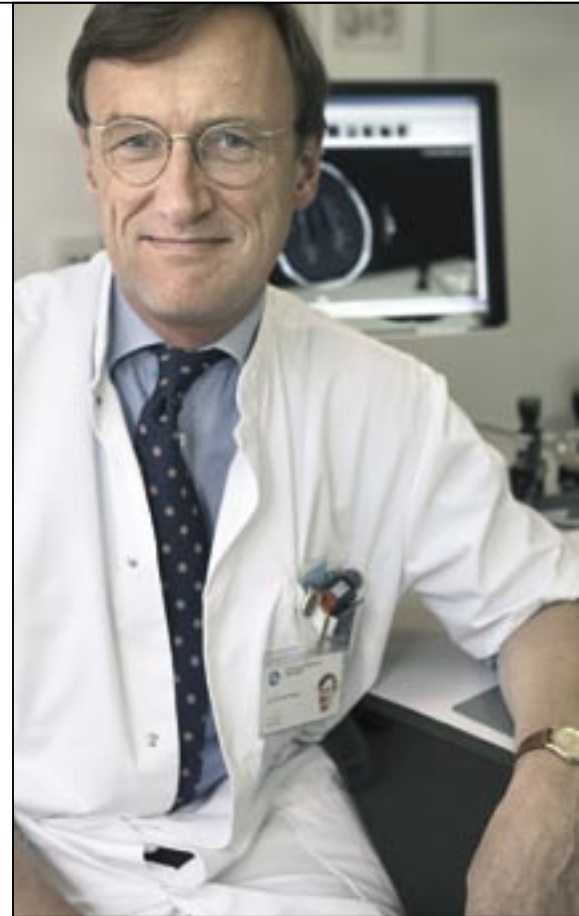
Multiple Sclerose (MS) is een aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS), waarbij niet alleen de hersenen betrokken zijn, maar ook vaak het ruggenmerg. Het is geen spierziekte, zoals in het algemeen nogal eens gedacht wordt. Het betreft een demyeliniserende ontstekingsziekte, waarschijnlijk auto-immuun gerelateerd.

Geactiveerde T-lymfocyten verlaten de perifere bloedbaan en gaan door de bloedschermbarrière het hersenparenchym in om de myeline – dat een soort bescherm laag is om een zenuwuitloper c.q. axon – te vernietigen. Hierdoor wordt de zenuwgeleiding en informatievoorziening van en naar het centrale zenuwstelsel gestoord. Ook de zogenaamde B-lymfocyten lijken een rol te spelen bij de pathogenese van MS. Het leidt tot een scala van uiteenlopende neurologische symptomen en klachten, waaronder moeheid, gevoels- en motorische uitvalsverschijnselen aan armen en benen, verlies van de coördinatie aan de ledematen en visusstoornissen als gevolg van een oogzenuwontsteking (neuritis retrobulbaris). Hiermee presenteert de ziekte zich nogal eens. Ook andere symptomen, zoals cognitieve stoornissen, mictie en seksuele stoornissen komen voor. MS treedt meestal op

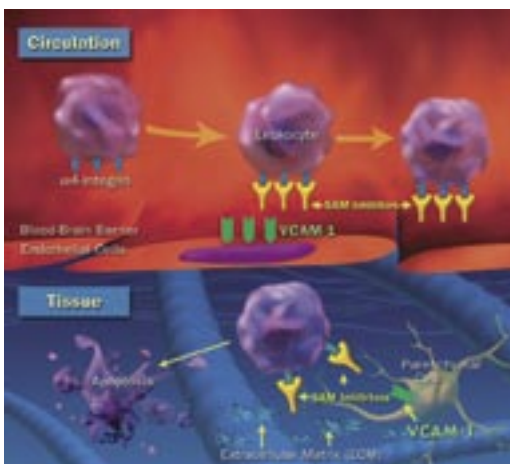
jong volwassen leeftijd (20-40 jaar), en komt bij vrouwen gemiddeld ongeveer twee keer meer voor dan bij mannen. In Nederland zijn circa 16.000 MS-patiënten (prevalentie); de incidentie is ongeveer 300 à 400 MS-patiënten per jaar.

Vertragen

Voor MS zijn er helaas nog geen curatieve geneesmiddelen, echter wel geneesmiddelen die het ziekteproces kunnen vertragen en met name de MS-relapses c.q. exacerbaties verminderen. Interferonen, waaronder Interferon Beta-1a en -1b, die subcutaan dan wel intramusculair toegediend worden, geven een reductie van eenderde van de ziekte-exacerbaties. Het natuurlijke beloop van de ziekte wordt er waarschijnlijk ook gunstig door beïnvloed. Hetzelfde geldt voor glatirameeracetaat, dat subcutaan toegediend wordt. Een middel dat in 2006 op de Nederlandse markt gekomen is, is natalizumab (Tysabri). Het St. Antonius Ziekenhuis nam vanaf 2002 deel aan de Sentinel-studie. Dit middel geeft een reductie van tweederde op de exacerbatiefrequentie per jaar van de ziekte, en vermindert de kans op ziekteprogressie met 50%. Natalizumab is een humaan monoclonaal adhaesie-molecuulremmer gericht tegen de alpha4-Beta1 integrinereceptor. Het zorgt ervoor dat de geactiveerde T-lymfocyt niet door de bloedschermbarrière heengaat. Hierdoor wordt of is de ontstekingsfase intracerebraal zoveel mogelijk geremd (figuur 1). Andere MS-geneesmiddelenstudies in het St. Antonius Ziekenhuis zijn fase II- en III-studies, waaronder de Freedoms-studie (fingolimod), de Times-studie (fingolimod), Allegro (laquinimod) en de CDP 323-studie. De verwachtingen zijn hoog gespannen. Wellicht leiden deze studies tot een betere en effectievere behandeling van MS.



door dr. S.T.F.M. Frequin, neuroloog



NB redactie: demyeliniserend betekent afsterven van de zenuwuiteinden

PUBLICATIES

Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG

Lancet 2008;371(9613):651-659

Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Toelichting

door M.G.H. Besselink en
H.C. van Santvoort,
beiden aios Heelkunde

Infectieuze complicaties zijn een belangrijke reden van overlijden bij acute pancreatitis. Enterale toediening van probiotica voorkomt mogelijk infectieuze complicaties, maar overtuigend bewijs op basis van gerandomiseerd onderzoek ontbreekt.

Opzet

Wij verrichtten een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde trial in 296 patiënten met een voorspeld ernstige acute pancreatitis (APACHE II score ≥ 8 , of Imrie score ≥ 3 , of C-reef proteïne >150 mg/L). Binnen 72 uur na aanvang van symptomen werd tweemaal per dag een multispecies probiotica-preparaat of een placebo via een jejunumsonde toegediend gedurende 28 dagen. Het primaire eindpunt was één van de volgende infecties: geïnfecteerde necrose, bacteriëmie, pneumonie, urosepsis of geïnfecteerde ascites tijdens opname of tijdens 90-dagen follow-up. Secundaire eindpunten waren mortaliteit en bijwerkingen. De studie was geregistreerd onder nummer ISRCTN38327949.

Resultaten

Bij de start van de studie waren de behandelgroepen vergelijkbaar voor wat betreft patiëntkarakteristieken en ernst van de ziekte. Infecties traden op in 30% van de patiënten in de probiotica-groep (46 van 152 patiënten) en in 29% in de placebo-groep (41 van 144 patiënten), relatief risico 1,1 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,8-1,5). De mortaliteit was 16% in de probiotica-groep (24 van 152 patiënten) en 6% (9 van 144 patiënten) in de placebo-groep, relatief risico 2,5 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,2-5,3). In de probiotica-groep ontwikkelden 9 patiënten darmischemie (waarvan 8 overleden), terwijl in de placebogroep geen darmischemie optrad ($P = 0,004$).

Conclusie

Bij patiënten met voorspeld ernstige acute pancreatitis leidde het gebruik van deze combinatie van probiotische stammen niet tot minder infecties. Probiotica profylaxe was wel geassocieerd met een meer dan tweevoudige toename van sterfte en moet daarom worden afgeraden in deze categorie patiënten.



BACKGROUND: Infectious complications and associated mortality are a major concern in acute pancreatitis. Enteral administration of probiotics could prevent infectious complications, but convincing evidence is scarce. Our aim was to assess the effects of probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis.

METHODS: In this multicentre randomised, double-blind, placebo-controlled trial, 298 patients with predicted severe acute pancreatitis (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE II] score ≥ 8 , Imrie score ≥ 3 , or C-reactive protein >150 mg/L) were randomly assigned within 72 h of onset of symptoms to receive a multispecies probiotic preparation ($n=153$) or placebo ($n=145$), administered enterally twice daily for 28 days. The primary endpoint was the composite of infectious complications-ie, infected pancreatic necrosis, bacteraemia, pneumonia, urosepsis, or infected ascites during admission and 90-day follow-up. Analyses were by intention to treat. This study is registered, number ISRCTN38327949.

FINDINGS: One person in each group was excluded from analyses because of incorrect diagnoses of pancreatitis; thus, 152 individuals in the probiotics group and 144 in the placebo group were analysed. Groups were much the same at baseline in terms of patient's characteristics and disease severity. Infectious complications occurred in 46 (30%) patients in the probiotics group and 41 (28%) of those in the placebo group (relative risk 1.06, 95% CI 0.75-1.51). 24 (16%) patients in the probiotics group died, compared with nine (6%) in the placebo group (relative risk 2.53, 95% CI 1.22-5.25). Nine patients in the probiotics group developed bowel ischaemia (eight with fatal outcome), compared with none in the placebo group ($p=0.004$).

INTERPRETATION: In patients with predicted severe acute pancreatitis, probiotic prophylaxis with this combination of probiotic strains did not reduce the risk of infectious complications and was associated with an increased risk of mortality. Probiotic prophylaxis should therefore not be administered in this category of patients.

Exercise-induced Sweating in Healthy Subjects as a Model to Predict a Drug's Sweat-reducing Properties in Hyperhidrosis: a Prospective, Placebo-controlled, Double-blind Study

Harmsze AM, Houte M, Deneer VH, Tupker RA

OBJECTIVES: The aim of this study was to develop a model to evaluate the efficacy of drugs with expected sweat-reducing properties in healthy subjects in order to select candidate drugs for the systemic treatment of primary generalized hyperhidrosis.

METHODS: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study was performed in 8 healthy subjects. Sweating was induced by exercise. The degree of sweating at different exercise levels was determined by measurement of transepidermal water loss. Either the anticholinergic drug oxybutynin or placebo was given before measurements started.

RESULTS: No statistically significant differences in transepidermal water loss between active treatment and placebo were found at the different exercise levels. This is noteworthy, as oxybutynin has been proven successful in patients with generalized hyperhidrosis.

CONCLUSIONS: The present model does not mimic the situation in patients with primary generalized hyperhidrosis. This may be because this form of hyperhidrosis is not caused only by sympathetic overactivity, as described in the literature, but is based on more complex mechanisms. Further investigations are required fully to understand the pathophysiology of primary generalized hyperhidrosis in order to develop effective human test models.



Toelichting

door A.M. Harmsze, ziekenhuisapotheker in opleiding

Zweten is één van de belangrijkste manieren waarop het lichaam warmte kwijtraakt. Mensen met hyperhidrose zweten echter veel meer dan nodig is om hun lichaamstemperatuur constant te houden.

Hyperhidrose kan onderscheiden worden in een focale (gelokaliseerd op voeten, handen, oksels, gezicht)- en een gegeneraliseerde vorm, waarbij het gehele lichaam is aangetast. Patiënten ondervinden veelal ernstige psychosociale problemen.

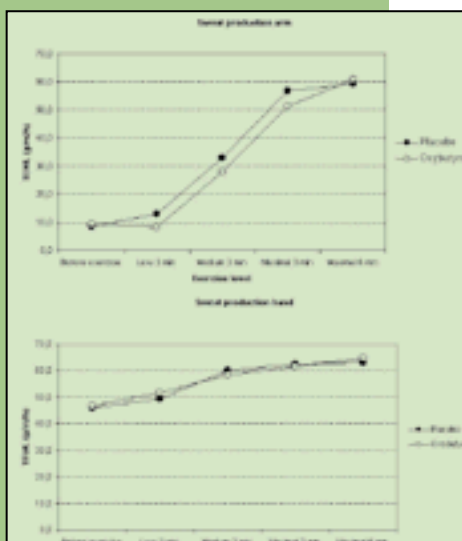
Soms wordt hyperhidrose door een onderliggende ziekte of door bepaalde geneesmiddelen veroorzaakt. Vaak is er geen aanwijsbare oorzaak te vinden. Mogelijk speelt overactiviteit van de sympathicus een rol.

Met name bij gegeneraliseerde hyperhidrose is systemische behandeling boven locale therapie te prefereren. Aangezien zweetklieren primair worden gestimuleerd door centra in de hypothalamus via cholinerge sympathische vezels, lijkt behandeling met anticholinerge geneesmiddelen geïndiceerd. In enkele case-reports wordt beweerd dat deze anticholinergica een te lage 'benefit-risk'-ratio hebben. In ons ziekenhuis hebben we echter goede ervaringen met het anticholinergicum oxybutynine bij de behandeling van primaire gegeneraliseerde hyperhidrose (Arch Derm 2006;142:1065-1066).

De afdelingen Dermatologie en Klinische Farmacie hebben in deze studie getracht een model te ontwikkelen om te voorspellen welke geneesmiddelen effectief zijn bij primaire gegeneraliseerde hyperhidrose. Om de toestand van hyperhidrose na te bootsen, hebben we het zweten bij de gezonde proefpersonen opgewekt door ze op een ergometer te laten fietsen. Tijdens lichamelijke activiteit is de sympathische activiteit immers verhoogd. Proefpersonen werden behandeld met het bij patiënten effectief gebleken oxybutynine of placebo. Metingen werden bij verschillende inspanningsniveaus op de hand en arm verricht (zie figuur). Op beide locaties werd geen verschil gezien tussen de zweetproductie na placebo en na oxybutynine.

We zijn met dit model bij gezonde proefpersonen niet in staat kandidaatgeneesmiddelen voor de behandeling van hyperhidrose te selecteren. De resultaten van deze studie hebben echter geen gevolgen voor de dagelijkse praktijk. Een groot aantal patiënten blijkt namelijk baat te hebben bij het gebruik van oxybutynine.

Figuur : zweetproductie op de arm (A) en hand (B) bij verschillende inspanningsniveaus, uitgedrukt in transepidermal water loss (TEWL). Oxybutynine 5 mg of placebo werd 3 maal daags op de dag voor de metingen en eenmalig 2 uur voor de metingen toegediend.



Maakt wetenschap recht wat krom is?

Recht en wetenschap hebben een moeizame relatie. In mijn vak zijn voorbeelden te over. Snelle wetenschappelijke ontwikkelingen op het gebied van vruchtbaarheidsbehandelingen worden amechtig gevolgd door ten tijde van verschijnen al weer verouderde juridische regelgeving. Juristen snappen weinig van wetenschappelijk denken.

Zo verbood de Raad van State de kweek en het opvissen van mosselzaad op 2% van de bodem van de Waddenzee. Ofschoon al meer dan een eeuw gevist werd en deskundigen beweren dat het geen kwaad kan, hebben de Vogelbescherming en de Waddenvereniging bij de Raad van State gedaan gekregen dat de bewijslast omgedraaid werd. De mosselvisserij moeten nu bewijzen dat ze geen schade aanrichten. Daarna mogen ze misschien weer gaan vissen. Ofschoon de beste mosselen altijd al naar België gingen (we zijn het enige land ter wereld waar 'het beste' exportkwaliteit heet) voel ik mij in mijn privileges van Nederlands staatsburger ernstig beperkt als er geen mosselen meer op tafel komen.

Rechtsstaat

Een ander voorbeeld van de spanning tussen recht en wetenschap is de onschuldige die ten onrechte blijkt te zijn veroordeeld. Met moderne wetenschappelijke onderzoeksmethoden gebeurt dat steeds vaker. Omdat recht berust op overtuiging is het omgekeerde moeilijker; een boef die vrijgesproken wordt, kan als in tweede instantie wetenschappelijk bewijs aantoon dat hij het toch gedaan heeft, niet voor het zelfde vergrijp ten tweeden male terecht staan.

Een rechtsstaat mag zijn gezicht niet verliezen, dus maakt justitie een vlucht naar

voren. Wetenschap en de daaruit voortvloeiende technologische mogelijkheden, worden omarmd. Immers door van liefst alle burgers zoveel mogelijk data op te slaan neemt de pakkans van mensen met deviant gedrag toe. Veel mensen zijn het daar mee eens. Immers als je onschuldig bent heb je toch niets te vrezen? We zijn toch voor een harde aanpak van criminaliteit en terrorisme?

Telecomgegevens

Vanaf 2009 moeten alle burgers hun vingerafdrukken afstaan en hun foto laten digitaliseren (nu al) als ze een nieuw identiteitsbewijs aanvragen. Op het moment dat ik dit schrijf debatteert de Tweede Kamer over de opslag van telecomgegevens. Wanneer je met wie belde, waar je dit weekend met je mobieltje liep, met wie je e-mailde, welke websites je bezoekt. De Europese richtlijn maakt dat de discussie alleen nog gaat over de bewaartermijn van deze data. De minister zet in op 18 maanden waar 'Brussel' al tevreden is met 6 maanden. De obsessie voor veiligheid en controle betekent dat nu voor elke pasgeborene een elektronisch risicoprofiel op kindermishandeling wordt opgesteld. Er gaan stemmen op om van iedereen DNA op te slaan in een grote DNA bank. Kentekens van auto's rondom Zwolle worden voor het 'gemak' gefotografeerd. Een maatschappij die 'vertrouwen' de deur uit doet, en ongebreidelde controle er voor terug haalt, betaalt een hoge prijs. Lees 1984.

Pizzaverkoper

Elsevier zet een groot deel van zijn uitgeverij in de etalage en koopt met de opbrengst een grote Amerikaanse database van consumentengegevens. Erger nog dan de notie dat uitgeven niet winstgevend genoeg meer is, zou het besef moeten zijn dat het beheer van dit soort data-

bases elke vorm van privacy tot iets ridicuuls reduceert. Niet overtuigd? Op de volgende link <http://www.aclu.org/pizza/index.html?orgid=EA071904&MX=1414&H=1> kun je zien wat een pizzaverkoper over je te weten komt als je een pizza bestelt (zet wel het geluid aan!). Het lukt miljoenen Amerikanen niet zich te verzekeren, omdat hun ziektegeschiedenis bij de verzekeraars bekend is. Zonder ponsplaatje besta je ook in een Nederlands ziekenhuis niet. Al eens geprobeerd om een onverzekerde iemand of illegaal te helpen?

Vertrouwelijke informatie

Ons ziekenhuis voert het elektronisch patiënten dossier in. Feitelijk is dat ook een grote database. Hoe goed is deze beveiligd? Wie heeft er toegang toe? Moeten patiënten geen toestemming geven om in de database te worden opgeslagen? Ik heb zo mijn twijfels als ik (gelukkig zeer sporadisch, maar toch!) hoor hoe vertrouwelijke informatie uit Intrazis rondzoemt. Gelukkig ben je het best af als je deelneemt aan wetenschappelijk onderzoek; dan is je privacy nog gegarandeerd!

Failure of a new antivenom to treat *Echis ocellatus* snake bite in rural Ghana: the importance of quality surveillance

Visser LE, Kyei-Faried S, Belcher DW, Geelhoed DW, Schagen van Leeuwen JH, van Roosmalen J



Echis ocellatus

This study compares two antivenoms used to treat *Echis ocellatus* snake bite patients at Mathias Hospital, Yeji, central Ghana. FAV-Afriquetrade mark antivenom (Aventis Pasteur) was given to 278 patients during 2001-2003, whilst Asna Antivenom C (Bharat Serum and Vaccines Ltd) was used in 2004 to treat 66 patients. The two groups had comparable patient attributes, time from snake bite to treatment and staff adherence to the tested treatment protocol. The antivenom C group required more repeat doses and twice the amount of antivenom to treat coagulopathy. Of greater concern, the antivenom C mortality rate was 12.1%, a marked rise from the 1.8% rate in the earlier FAV-Afriquetrade mark antivenom group. In this study, antivenom C was ineffective as treatment for West African *E. ocellatus* snake venom. This illustrates the absolute need for regional pilot tests to assess the effectiveness of a new antivenom against local snake venoms before its sole and general distribution in a region is initiated.

Toelichting

Slangenbeten zijn een veel voorkomend probleem in Afrika. In West Afrika is de 'attack rate' 174/100.000 inwoners per jaar. De meeste slangenbeten vinden plaats in de vruchtbare gedeelten van een land, tijdens het planten en oogsten. Vooral jonge mensen die op het land werken zijn slachtoffer. De mortaliteit bedraagt tot 17%, afhankelijk van het soort slang.

In Ghana is *Echis ocellatus* of West African carpet viper (een adder) verantwoordelijk voor 90% van alle slangenbeten en voor 60% van de sterfte. Het gif uit de slangenbeet veroorzaakt een kenmerkend klinisch beeld – opgezwollen en pijnlijk weefsel en lokaal necrose – maar het meest dramatisch is de vaak ernstige coagulopathie. Patiënten bloeden ook uit kleine wondjes bij vol bewustzijn langzaam dood. Alleen het tijdig toedienen van het juiste antiserum volgens het juiste protocol is levensreddend.

In dit artikel wordt de behandeling van patiënten met slangenbeten beschreven in het, ook naar Ghanese maatstaven, zeer afgelegen ziekenhuis St. Mathias in Yeji. Het ziekenhuis is gedeeltelijk alleen per boot (uitgeholde boomstam) bereikbaar, aangezien het aan het Voltameer ligt. In 1999 stierf nog 11% van alle patiënten met een slangenbeet, terwijl ze in ieder geval nog het ziekenhuis haalden. Na opstellen van een protocol, trainen van personeel, wegnemen van therapeutisch nihilisme in de regio en voorlichting bij de bevolking, daalde het sterftepercentage tot 1,3%, terwijl veel meer patiënten naar het ziekenhuis kwamen. Hierover publiceerden we eerder.

Echis Ocellatus is een slang die wijdverspreid voorkomt in onder andere India, Pakistan en Afrika. Het antiserum FAV-Afrique (FAV-A, Aventis Pasteur, France) is verkregen met behulp van gif van de West-Afrikaanse *Echis Ocellatus*. Sinds de jaren zestig van de vorige eeuw is al bekend dat *Echis Ocellatus* een soort is die totaal verschillende vergiffen maakt. Antisera, verkregen uit bijvoorbeeld de Indiase *Echis Ocellatus*, zijn niet altijd werkzaam tegen gif van de West-Afrikaanse subsoort. Ondanks goede resultaten met FAV-Afrique besloot het Ghanese ministerie van gezondheidszorg in 2004 om economische en politieke redenen (veel donoren propageren een Zuid-Zuid ontwikkelingssamenwerking) dit middel te vervangen door Asna Antivenom-C (AV-C, Bharat Serum and Vaccines, Ltd, India). De fabrikant gaf op dat het serum werkzaam was tegen *Echis Ocellatus*.

Onze studie laat zien dat van de 278 patiënten die met FAV-A behandeld werden er vijf (1.8%) overleden. Na de overgang op Asna gingen er van de 66 patiënten acht (12.1%) dood. Hadden de patiënten behandeld met FAV gemiddeld 3.9 ampullen nodig alvorens hun coagulopathie was geneutraliseerd, bij de Asna-groep was dat 5.1 ampullen. Economische voordelen door antiserumprijs waren hiermee teniet gedaan. Het ministerie in Ghana heeft niet gereageerd op deze data. Nog steeds is Asna het enige voorhanden middel voor slangenbeten van deze adder. Sinds 2004 heeft dit in Ghana jaarlijks naar schatting 3000 doden gekost.

Deze studie laat zien dat continue registratie van de effectiviteit en kwaliteit van de geleverde zorg essentieel is. Omdat ik lang in Ghana heb gewerkt, ervaring heb met 'quality assessment' en co-promotor ben van enkele tropenartsen, ben ik bij deze studie betrokken.

van de Garde EM, Endeman H, Deneer VH, Biesma DH, Sayed-Tabatabaei FA, Ruven HJ, Leufkens HG, van den Bosch JM

Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk and outcome of pneumonia

Toelichting

door dr. E.M.W. van de Garde, ziekenhuisapotheker

De buiten het ziekenhuis opgelopen (community-acquired) pneumonie is een veel voorkomende aandoening. De laatste jaren bestaat er veel interesse in de relatie tussen genetica en het risico op en beloop van de pneumonie.

Achtergrond

In dit artikel is onderzocht of het ACE I/D polymorfisme in een Nederlandse populatie een relatie heeft met het risico op een pneumonie. Een recente Aziatische studie heeft namelijk laten zien dat personen met het ACE DD genotype een bijna driemaal zo hoge kans op een pneumonie hebben dan personen met het ACE II genotype. Het veronderstelde mechanisme hierachter is dat personen met een DD genotype (hoge ACE activiteit), naast het meer omzetten van Angiotensine I in Angiotensine II, ook meer Bradykinine en Substance P metaboliseren, wat vervolgens leidt tot een verminderde hoest- en slikreflex (zie figuur). Het is bekend dat een verminderde hoest- en slikreflex (bijvoorbeeld na een beroerte) een belangrijke risicofactor is voor een pneumonie, met name veroorzaakt door een verhoogde kans op aspiratie van keelflora.

Ondanks voldoende statistische power hebben we het resultaat uit de eerder genoemde Aziatische studie niet kunnen reproduceren. Mogelijk is het ACE I/D polymorfisme geen functioneel polymorfisme, maar een marker voor een wel functioneel polymorfisme waarvoor het linkage disequilibrium verschilt tussen Aziatische en niet-Aziatische populaties.

Vervolgonderzoek

Of er samenhang bestaat tussen het ACE genotype en het gebruik van ACE remmers hebben we nog niet onderzocht. Om dit te kunnen doen is een grotere groep patiënten nodig van wie we zowel het ACE genotype als het gebruik van ACE remmers kennen. De nu in locatie Nieuwegein lopende Ovidius-studie maakt dit waarschijnlijk mogelijk.



BACKGROUND: Recent studies have suggested involvement of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism in the susceptibility to and severity of community-acquired pneumonia (CAP) in Asian populations. We have explored the hypothesis that the ACE I/D polymorphism affects the risk and outcome of CAP in a Dutch white population.

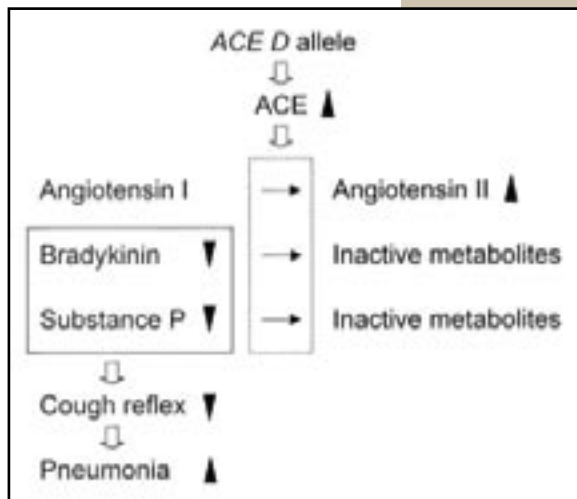
METHODS: This is a hospital-based prospective observational study including patients with CAP admitted between October 2004 and August 2006. All patients were genotyped, and pneumonia severity and clinical outcome were compared between patients with II, ID, and DD genotypes of the ACE gene. Pneumonia severity was assessed on day of hospital admission and consecutively on days 2, 3, 5, and 10 of hospital stay using the acute physiology score (APS). Outcomes evaluated were duration of hospital stay, ICU admittance, and in-hospital and 28-day mortality rates. To study the association between ACE genotype

and risk of pneumonia, the distribution of the ACE I/D polymorphism was compared with healthy control subjects from the same geographic region.

RESULTS: In total, 200 patients with pneumonia and 200 control subjects were included in the study. Mean age of the patients was 63 years. APS scores were not different between the genotype groups on any of the days, and all clinical outcomes (duration of hospital stay, ICU admittance, in-hospital and 28-day mortality rates) were comparable between

the three genotype groups. The ACE I/D genotype distribution was identical for patients and control subjects ($p = 0.973$).

CONCLUSIONS: The ACE I/D polymorphism is not associated with risk and outcome of CAP in the Dutch white population.



Figuur: mogelijk mechanisme hoe ACE genotype het risico op een pneumonie beïnvloedt.

Stereotactic large-core needle breast biopsy: analysis of pain and discomfort related to the biopsy procedure

Hemmer JM, Kelder JC,
van Heeswijk JP



The purpose of this study was to determine the significance of variables such as duration of the procedure, type of breast tissue, number of passes, depth of the biopsies, underlying pathology, the operator performing the procedure, and their effect on women's perception of pain and discomfort during stereotactic large-core needle breast biopsy.

One hundred and fifty consecutive patients with a non-palpable suspicious mammographic lesions were included. Between three and nine 14-gauge breast passes were taken using a prone stereotactic table. Following the biopsy procedure, patients were asked to complete a questionnaire.

There was no discomfort in lying on the prone table. There is no relation between type of breast lesion and pain, underlying pathology and pain and performing operator and pain. The type of breast tissue is correlated with pain experienced from biopsy ($P = 0.0001$). We found out that patients with dense breast tissue complain of more pain from biopsy than patients with more involution of breast tissue. The depth of the biopsy correlates with pain from biopsy ($P = 0.0028$). Deep lesions are more painful than superficial ones. There is a correlation between the number of passes and pain in the neck ($P = 0.0188$) and shoulder ($P = 0.0366$). The duration of the procedure is correlated with pain experienced in the neck ($P = 0.0116$) but not with pain experienced from biopsy.

Toelichting

door J.C. Kelder, klinisch epidemioloog
en dr. J.P.M. van Heeswijk, radioloog

Ongeveer één op de negen vrouwen krijgt gedurende haar leven de diagnose borstkanker. Vroege diagnostiek is van eminent belang. Veel vrouwen ondergaan daarom een mammografisch onderzoek. De vervolgdagnostiek van een verdachte laesie die niet palpabel is, is extra moeilijk. Om niet direct tot een diagnostische operatieve ingreep over te gaan, bestaat de mogelijkheid een 'Stereotactic large-core needle breast biopsy' (SLCNBB) te verrichten. Een computergestuurde robotarm verricht, in mechanische zin, de biopsieën met een dikke (14G) naald, waarbij de zieke borst is gefixeerd tussen twee platen. Vaak wordt meerdere keren gebiopteerd. SLCNBB is een bewezen effectieve methode om borstkanker aan te tonen dan wel uit te sluiten, maar gaat uiteraard gepaard met pijn en ongemak.

Wij zochten determinanten van pijn en ongemak tijdens SLCNBB. Van de 150 vrouwen die in het onderzoek participeerden bleek 60% aan te geven geen pijn te hebben ervaren, 30% lichte, 8% matige en 2% ernstige pijn. De mate van pijn bleek afhankelijk van de categorie borstklierweefsel, waarbij een borstklier in involutie de minste pijn gaf en zeer dicht klierweefsel het meest. Ook waren diepere laesies pijnlijker dan oppervlakkige. Het aantal biopsieën en de duur van de ingreep waren gecorreleerd aan pijn in nek en schouder, als uiting van de ongemakkelijke houding. De pijnscore had geen relatie met de uiteindelijke histologische diagnose, noch met het geslacht van de uitvoerend radioloog. Er waren geen ernstige complicaties. Alle patiënten gaven te kennen het onderzoek weer te zullen ondergaan als dat nodig zou zijn.

Voor ons ziekenhuis betekent dit dat SLCNBB een veilige ingreep is die voor 90% van de vrouwen gepaard gaat met weinig pijn. We kunnen onze werkwijze aanpassen door extra aandacht te besteden aan de lokale anesthesie voor diepere laesies en dicht klierweefsel en overeenkomstig onze voorlichting aanpassen.

Trends in chirurgische dagbehandeling in Nederland



door dr. D.K. Wasowicz-Kemps,
chirurg in opleiding

Dit proefschrift betreft chirurgische dagbehandeling in Nederland. In het eerste gedeelte worden de ontwikkelingen in de laatste decennia beschreven. Uit een analyse van cijfers van 1984-2004 bleek dat dagbehandeling een belangrijke groei doormaakte tot bijna de helft van alle opnamen van de snijdende specialismen. Vooral oudere patiënten werden in toenemende mate in dagopname behandeld. Een aanvullende analyse van zeven specifieke ingrepen liet zien dat er ruimte is voor verdere groei.

In het tweede deel van het proefschrift worden enkele klinische vraagstukken omtrent dagbehandeling aan de orde gesteld: feasibility (haalbaarheid/uitvoerbaarheid) bij patiënten met morbide adipositas, indicatiestelling van tromboseprofylaxe en postoperatieve activiteitshervatting thuis. Morbide adipositas bleek uit een prospectieve gerandomiseerde studie geen terechte contra-indicatie voor dagopname. Voor wat betreft de indicatie voor tromboseprofylaxe in dagbehandeling, bleken er vanuit de wetenschappelijke literatuur geen evidence-based richtlijnen te bestaan. In een enquêteonderzoek meldden Nederlandse chirurgen het meestal wel voor te schrijven, in tegenstelling tot gynaecologen. Vooralsnog lijkt het gerechtvaardigd om een individuele afweging te maken. Om meer inzicht te krijgen in één van de risicofactoren voor diepe veneuze trombose, namelijk inactiviteit, is in een volgende studie de activiteitshervatting na galblaasoperaties gemeten met een bewegingsmeter. Patiënten bleken vaak langer dan een week nodig te hebben om op

hun oude niveau terug te keren. Dit gegeven is belangrijk voor risicoafweging en pre-operatieve voorlichting. Bij vrouwen kon het herstel worden versneld door gerichte bewegingsadviezen.

Verdere groei in de toekomst zal vooral afhangen van financiële factoren die samenhangen met het nieuwe DBC-systeem. Naar verwachting zal niet alleen het aantal ingrepen toenemen maar zullen er steeds uitgebreidere ingrepen in dagopname uitgevoerd worden bij oudere patiënten met meer co-morbiditeit. Als gevolg hiervan zijn niet alleen een toegespits- te peri-operatieve behandeling en voorlichting nodig, maar ook een adequate afstemming van postoperatieve zorg binnen en buiten het ziekenhuis.

Darczka Wasowicz-Kemps is gepromoveerd op 26 juni 2008 aan de Universiteit van Utrecht.

Endovasculaire uitschakeling van juxta- en suprarenale aneurysmata van de aorta

Succesvolle endovasculaire uitschakeling van abdominale aneurysmata van de aorta is afhankelijk van een goede proximale en distale sealing tussen de endoprothese en de vaatwand. Tussen de nierarteriën en het begin van het aneurysma is een sealing zone met een minimale lengte van 10mm noodzakelijk. Abdominale aneurysmata van de aorta die doorlopen tot aan of boven het niveau van de nierarteriën waren tot voor kort niet endovasculair uit te schakelen. Open uitschakeling van dergelijke juxtarenale en suprarenale aneurysmata gaat gepaard met een hogere mortaliteit en morbiditeit dan de standaard infrarenale aneurysmata. Derhalve zou een minimaal invasieve endovasculaire behandeling bij geselecteerde patiënten voordeel kunnen hebben.

Behandeling

Sinds een jaar worden in het Sint Antonius Ziekenhuis gefenestreerde endoprothesen ingebracht. Het gaat hierbij om patiënten met juxtarenale en suprarenale aneurysmata en een sterk verhoogd operatierisico. Een gefenestreerde endoprothese heeft op maat gemaakte uitsparingen op het niveau van de nier- en darmarteriën en kan derhalve boven het niveau van de nierarteriën worden gepositioneerd. Via de uitsparingen in de endoprothese worden stents in de nier- en darmarteriën geplaatst om de doorbloeding te waarborgen.

De gepubliceerde middellange termijnresultaten zijn veelbelovend bij patiënten die een (te) hoog risico hebben voor een open uitschakeling. Vanwege de variabele positie van de uitsparingen dienen de prothesen per patiënt op maat gemaakt te worden, hetgeen de procedure kostbaar maakt. Tevens is de levertijd voor dergelijke gefenestreerde endoprothesen ongeveer zes weken. De indicatie voor het plaatsen van een gefenestreerde endoprothese dient derhalve steeds weloverwogen en multidisciplinair (vaatchirurgie, interventieradiologie en cardiothoracale chirurgie) te worden gesteld. Het St. Antonius Ziekenhuis maakt met de implementatie van deze procedure haar naam als tertiair vasculair verwijscentrum wederom waar.



door Bart Fioole, CHIVO vaatchirurgie

Cryoablatie van urologische tumoren: een nieuwe techniek met veel voordelen voor patiënt



Cryoablatie is behandeling van een tumor middels bevriezing zonder dat het aangedane orgaan verwijderd wordt. Deze techniek werd al in de 19e eeuw bedacht, maar heeft door vele technische beperkingen nooit een weg kunnen vinden tot de kliniek. Zelfs in de jaren tachtig was er nog sprake van een onbetrouwbare techniek. In de jaren negentig werden de nieuwe holle naalden ontwikkeld: 17-gauge (1,47 mm) (foto 1). Door deze naalden kan gas circuleren volgens een bepaald protocol.

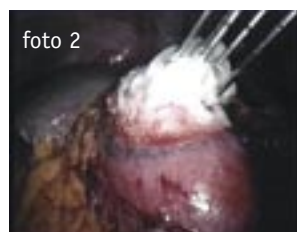
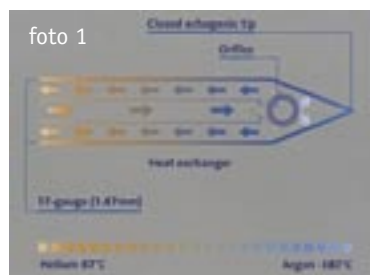
Om te vriezen gebruikt men argongas, waarbij een temperatuur tot -187 graden wordt bereikt. Rondom de naalden ontstaan kleine ijsballetjes die in elkaar groeien en leiden tot een qua geometrie goed voorspelbare ijsbal. Deze bestrijkt de hele tumor. Voor het uitroeien van kankercellen moet de temperatuur minstens -40 graden zijn. Door de tumor twee keer te bevriezen (twee cycli à 10 minuten) neemt de apoptose toe met 25%. Tussen de cycli door wordt de tumor actief gedood met behulp van heliumgas. Tijdens het vriezen en dooien ontstaan er op celniveau een aantal processen die leiden

tot (vroeg of late) apoptose. De bloedvaten thromboser of raken direct beschadigd; dit proces gaat ook in de dooifase door. De kankercellen raken beschadigd zowel door een direct (intra- en extracellulaire ijsvorming) als door een indirect mechanisme (verstoring van celcyclus, vrije radicaalvorming enzovoort).

Urologische toepassingen

Door middel van cryoablatie kunnen kleine niertumoren behandeld worden (<4 cm). Ook patiënten in matige conditie kunnen hiervoor in aanmerking komen. Nierfunctiestoornissen, multipale of recidiverende tumoren of een

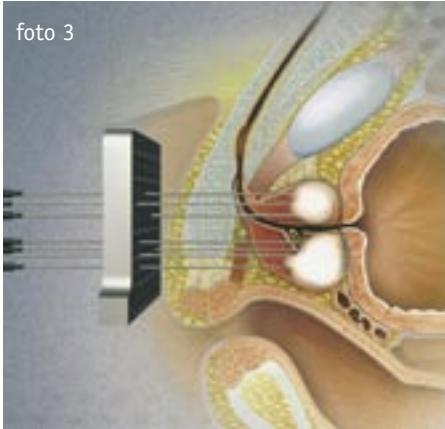
door dr. P.L.M. Vijverberg en M.G. Onaca, urologen



Heart conduction problems in a tetraplegic patient caused by a single therapeutic dosage of baclofen

CAJ Smit, E.J Slim

foto 3



monier zijn ook uitstekende indicaties voor cryoablatie. Het succespercentage is vergelijkbaar met open operaties en leidt tot 95% genezing. Het grote voordeel is dat deze techniek weinig ingrijpend is (kan laparoscopisch of zelfs percutaan uitgevoerd worden) en met behoud van nierfunctie (foto 2).

Patiënten met prostaatkanker kunnen eveneens hiermee behandeld worden. Het betreft de primaire tumoren of lokale recidieven na bestraling. Voor de patiënten met een recidief prostaatkanker, is cryotherapie de laatste curatieve mogelijkheid. Voor alle patiënten die een cryoablatie ondergaan, wordt een succespercentage gezien tot 75%. De meest gevreesde bijwerking is urine-incontinentie en heeft mede te maken met een insufficiënte sfincter na bestraling (foto 3).

Ons project

Onze maatschap heeft de cryoablatie voor beide groepen patiënten opgestart en er zijn inmiddels ruim 20 patiënten behandeld met goede resultaten. De volgende stap is de percutane cryoablatie voor niertumoren starten in samenwerking met collega-radiologen. Dit project werd volledig ondersteund zowel door de Commissie Geneeskundige Ontwikkeling als door de Raad van Bestuur. Ons ziekenhuis vervult hiermee een regionale functie. De be-



door E.J. Slim, revalidatiearts

Een 38-jarige man, met een incomplete dwarslaesie op niveau C2, werd opgenomen voor revalidatie. Hij kon zelf ademen en had een normale nierfunctie. De voorgeschiedenis vermeldde nicotine, alcohol en cocaïnegebruik maar geen cardiale problemen.

Na een korte spinale shock-periode ontwikkelde hij in horizontale positie aanvallen met ernstige en pijnlijke spasmen van de extremiteiten en thorax met respiratoire insufficiëntie en tekenen van autonome dysreflexie (sympathicus respons door afferente prikkeling).

De autonome dysreflexie werd met succes behandeld door de patiënt te verticaliseren. Vanwege de spasmes werd gestart met 5mg baclofen. Binnen enkele minuten collapseerde hij met extreme bradycardie, hypotensie, hyperventilatie en verminderde zuurstof saturatie. Na reanimatie zag men een decompensatie cordis met linker ventrikel hypertrofie. Een tweede dosis gaf opnieuw ernstige bradycardie (met asystolie), hypotensie en hyperventilatie.

Na pacemakerplaatsing werd opnieuw baclofen gestart. Na twee weken kreeg hij periodes van respiratoire insufficiëntie, hypotensie, een delier en op het ECG een pacemakerritme. Tijdens intrathecale toediening verdwenen deze problemen en verscheen een sinusritme. Na zeven dagen was er opnieuw een pacemakerritme met dezelfde problemen. Uiteindelijk werd gekozen voor benzodiazepine.

Verschillende cardiovasculaire complicaties kunnen optreden bij dwarslaesie patiënten. De spinale shock kan het sympathisch reflexmechanisme onderdrukken waardoor onder andere bradycardie en een atrioventriculair (AV) blok mogelijk zijn.

Orthostatische hypotensie kan optreden tijdens het verticaliseren door pooling van bloed in de benen, verminderde cardiale output en inadequate compensatie door het autonome zenuwstelsel. Autonome dysreflexie kan tachycardie uitlokken maar ook bradycardie en linkerventrikel insufficiëntie. Middenmisbruik is geassocieerd met onder andere linkerventrikel hypertrofie, ischaemie en arrytmieën.

Baclofen wordt veel gebruikt bij spasticiteit en in lage doseringen meestal goed verdragen. Intratheaal kan hoger worden gedoseerd met minder risico op bijwerkingen. Hemodynamische veranderingen en geleidingsafwijkingen kunnen optreden tijdens anesthesie en na overdosering. Bradycardie na therapeutische dosering is alleen beschreven bij nierinsufficiëntie of na langdurig gebruik en niet eerder na een enkele dosis.

L. Timmer-de Mik, **R.I.F. van der Waal**,
M.R. Canninga-van Dijk, W.J. Dikland,
C.J. Rodenburg, C.A.F.M. Bruijnzeel-
Koomen

Een patiënt met nodulaire amyloïdose op basis van MGUS



door dr. R.I.F. van der Waal, dermatoloog

Wij beschreven een 62-jarige man met sinds zes jaar soms jeuken, op de romp gelokaliseerde rode knobbels (nodi) (zie figuur 1). Het huidbiopt toonde eosinofiele (roze) ontstekingsafwijkingen met plasmacellen (zie figuur 2A). Deze gebieden bleken positief in de Congorood-kleuring, passend bij amyloïd (zie figuur 2B). De aanwezige plasmacellen bleken immunohistochemisch een kloon van lambda lichte ketens (AL, amyloid light chains). Ter uitsluiting van (amyloïd) betrokkenheid van andere organen werd aanvullend onderzoek verricht. Hierbij bleek alleen een afwijkende immuno-electroforese aanwezig

met M-proteïne IgG(gamma) lambda type, circulerende immuuglobuline-eiwitten. De diagnose werd gesteld op een nodulaire huid AL-amyloïdose op basis van een monoklonale gammopathie. Dit laatste wordt vanwege de onbekende betekenis ook wel monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) genoemd. Gezien het feit dat patiënt nauwelijks klachten had van de huidafwijkingen, is na overleg hiervoor een afwachtend beleid afgesproken. Echter, vanwege MGUS blijft de patiënt onder controle om na te gaan of zich op termijn onverhoopt systemische (ook andere organen) amyloïdose ontwikkelt.

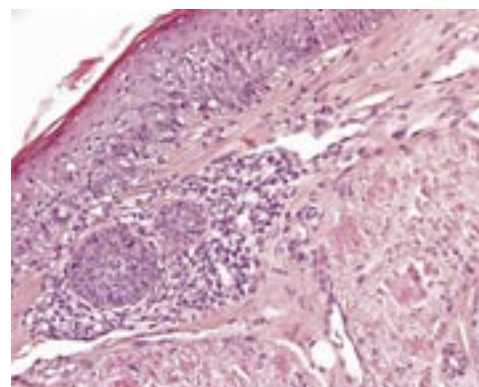
Bespreking & Conclusie

Amyloïdose is de verzamelnaam van een groep zeldzame stapelingsziekten. Hierbij worden in een of meerdere organen amyloïd-eiwitten afgezet. De oorzaak van het ontstaan van dit onoplosbare amyloïd-eiwit is niet bekend. De aard van de voorlopers van amyloïd kan sterk verschillen en daarmee ook de aangedane organen en de symptomen van amyloïdose. Nodulaire amyloïdose is een primair gelokaliseerde huid-amyloïdose, waarbij amyloïd-afzettingen van het AL-type worden gevonden. Bij dit type amyloïdose is het vanwege een associatie met monoklonale gammopathieën (afwijkingen in het bloed) van belang aanvullend onderzoek te doen. Verder is controle van belang om na te gaan of de amyloïdose zich ontwikkelt in een systemische amyloïdose en/of multipel myeloom (ziekte van Kahler).

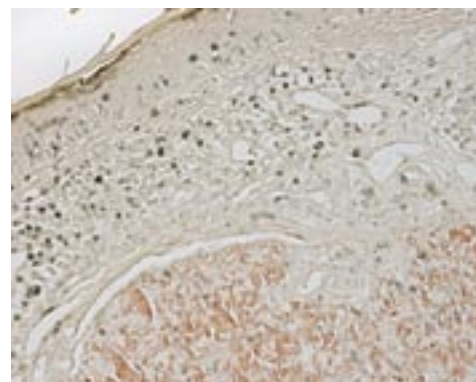
Deze casus demonstreert het belang van huidmanifestaties als signaal bij systeemziekten. De huid is goed voor onderzoek toegankelijk en kan zodoende als 'venster' fungeren op eventueel onderliggende of geassocieerde aandoeningen.



Figuur 1
Tientallen rode nodi op de rug
(Bron: Mucocutane manifestaties van amyloïdose, Ned Tijdschr Geneesk.)



Figuur 2A



Figuur 2B
Lederhuid met meerdere roze velden, passend bij amyloïd (fig. 2A). Deze gebieden bleken positief (rood aankleurend) in de Congorood kleuring (fig. 2B).

De juiste vragen stellen



Nuria Zijlstra, arts-epidemioloog,
medewerker Medische Bibliotheek

Zoals in een eerder artikel in Loupe over Evidence-based medicine (EBM) is aangegeven, gaat het bij medisch handelen volgens EBM-richtlijnen om het stellen van de juiste vraag. Dat klinkt triviaal, maar pas zodra de vraag helder en goed gedefinieerd is, wordt het mogelijk een zinvol antwoord te vinden, en zo mogelijk een handvat voor de klinische praktijk.

In de dagelijkse praktijk komen we vragen tegen waarop we het antwoord niet weten. Er is ook weinig tijd om alle vragen te kunnen beantwoorden en daarom is het belangrijk keuzes te maken. Vragen kunnen worden onderscheiden in achtergrondvragen (background) en voorgrondvragen (foreground).

Achtergrondvragen betreffen meer algemene informatie over een bepaald onderwerp. Ze zijn er op gericht een overzicht te krijgen van een algemeen ziektebeeld (bijvoorbeeld wat zijn de ziekteverschijnselen van hoogteziekte), of een behandelwijze (bijvoorbeeld hoe behandel je een aanval van malaria bij een zwangere vrouw). De antwoorden op dergelijke vragen zijn gemakkelijk te vinden in handboeken, overzichtsartikelen en/of in richtlijnen.

Bij voorgrondvragen gaat het meer om een heel specifieke vraag. Ze zijn gericht op het oplossen van een medisch probleem van één patiënt of populatie. Voorbeeld hiervan is: "Komt bij een patiënt met een getransplanteerde nier minder reizigersdiarree voor als hij vijf dagen antibiotica gebruikt in vergelijking met drie dagen?" De antwoorden op dit soort vragen zijn doorgaans het beste te vinden volgens de PICO-methode in medische databases.

PICO

Een zogenaamde PICO is een methode binnen de Evidence-based medicine, die kan helpen bij het goed formuleren van een vraag om daarmee een antwoord te kunnen vinden. Vragen die beantwoordbaar zijn worden 'goed opgebouwde klinische vraag' genoemd (well-built clinical question).

PICO staat voor (Patient-Intervention-Comparison-Outcome). Hierdoor wordt de vraag opgesplitst in vier onderdelen. Elk onderdeel bevat een deelconcept van de vraag, hetgeen de vertaling relatief eenvoudig maakt in een zoekstrategie.

Patiënt: omschrijving van de patiënt of van de groep waartoe de patiënt behoort (population).

Intervention: beschrijft een behandeling/interventie, een diagnostische test of een etiologische factor die onderzocht moet worden.

Comparison: beschrijft het alternatief voor de interventie; indien het een behandeling betreft kan het een ander medicijn of placebo zijn, indien het diagnostiek betreft wordt het met de gouden standaard vergeleken.

Outcome: beschrijft het gewenste resultaat van de interventie (wat willen we bereiken met de interventie?). Hierbij kan men denken aan bijvoorbeeld een reductie in morbiditeit (zoals minder bijwerkingen van een geneesmiddel), of aan een grotere sensitiviteit bij een diagnostische test.

Het eerder genoemde voorbeeld zou als volgt in het PICO schema kunnen passen:

P = een patiënt met getransplanteerde nier

I = antibiotica voor 5 dagen

C = antibiotica voor 3 dagen

O = minder diarree (minder malen per dag, en korter aanhouden).

Een voordeel van deze gestructureerde methode is dat men is gedwongen om goed te bedenken wat men precies wil weten. En omdat elk onderdeel ontleed is, is het vervolgens ook eenvoudiger om de zoekstrategie te bepalen.

Hierover meer in een volgende nummer van Loupe.

Bronnen:

- *Effectief zoeken en beoordelen van medische literatuur.* ST Houweling et al. Editie 2008-2009
- *Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal.* M Offringa et al. 2003



Bruggink AH, van Oosterhout MF, de Jonge N, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA

TNFalpha in patients with end-stage heart failure on medical therapy or supported by a left ventricular assist device

Transplant Immunology 2008;19(1):64-68

TNFalpha bloedspiegels worden deels bepaald door promotor genen. TNFalpha speelt mogelijk een rol bij hartfalen. Bruggink et al. onderzochten de rol van TNFalpha en haar promotor gen polymorfismen bij patiënten met eindstadium hartfalen en harttransplantatie. Het bleek dat bij deze patiënten zeer hoge TNFalpha spiegels werden gevonden, die vooral gecorreleerd leken te zijn met polymorfismen op het TNF2 allel. In geval van een harttransplantatie leken polymorfismen van het TNFalpha promotorgen van de donor een belangrijker rol bij afstoting te spelen dan die in het promotorgen van de acceptor.



Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A, Stilma JS, Schellekens PA, de Boer JH

Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis

Experimental eye research 2007;85(4):443-449

Uveitis is de verzamelnaam voor inwendige oogontstekingen die vaak veroorzaakt worden door overactiviteit van T-lymfocyten. In deze studie zijn cytokinen, chemokinen en oplosbare adhesiemoleculen in het glasvocht – vocht uit de voorste oogkamer – van kinderen met en zonder uveitis bepaald om de immunrespons in het oog te onderzoeken. Meerdere stoffen waren verhoogd aanwezig, waarbij geen duidelijk onderscheid tussen actieve en inactieve uveitis gemaakt kon worden. Echter, IL-8 en IL-10 zouden mogelijk wel kunnen discrimineren tussen verschillende fasen in het ziekteproces en behandeling met methotrexaat. Het onderzoek biedt voor de groep kinderen met juveniele idiopathische artritis en uveitis aanknopingspunten voor verder onderzoek naar behandeling van deze ernstige oogaandoening.



Heron M, Slieker WA, Zanen P, van Lochem EG, Hooijkaas H, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H

Evaluation of CD103 as a cellular marker for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis

Clinical Immunology 2008;126(3):338-344

Sarcoïdose, een systemische inflammatoire aandoening, kenmerkt zich onder andere door accumulatie van CD4+ T-lymfocyten in de betrokken organen zoals de long. Een hoge CD4+/CD8+ ratio in lymfocyten past bij sarcoïdose. Echter, in de broncho-alveolaire vloeistof (BALF) is een CD4+ lymfocytose niet specifiek of sensitief. De expressie van integrine CD103, dat tot expressie komt op intraepitheliale lymfocyten, is gebruikt om de diagnostische waarde van de BALF aan te scherpen. Door CD103 te bepalen in combinatie met nieuwe criteria voor CD4+ lymfocytose, is ook de kleine groep van sarcoïdosepatiënten te identificeren die een minder hoge CD4+/CD8+ ratio hebben. De auteurs hebben hiermee een

volgende verfijning aangebracht in de diagnostiek van interstitiële, parenchymateuze longaandoeningen.



Meiland R, Stolk RP, Geerlings SE, Peeters PH, Grobbee DE, Coenjaerts FE, Brouwer EC, Hoepelman AI van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Voors AA

Association between Escherichia coli bacteriuria and renal function in women: long-term follow-up

Archives of Internal Medicine 2007;167(3):253-257

Meiland et al. onderzochten of aanwezigheid van E. coli in de urine kan leiden tot nierfunctieverlies. In 490 vrouwen die gemiddeld 11,5 jaar gevolgd werden, werd geen significant verschil in nierfunctie gevonden tussen de groep met en zonder E. coli in de urine. In een ander cohort van vrouwelijke patiënten die dialyse of niertransplantatie ondergingen, werd ook geen verschil gevonden in de aanwezigheid van E.coli in de urine, in vergelijking met gezonde controlepersonen. De aanwezigheid van E. coli in de urine lijkt dus niet geassocieerd te zijn met de ontwikkeling van nierfunctieverlies.



Peeters MY, Aarts LP, Boom FA, Bras LJ, Tibboel D, Danhof M, Knibbe CA

Pilot study on the influence of liver blood flow and cardiac output on the clearance of propofol in critically ill patients

European Journal of Clinical Pharmacology 2008;64(3):329-334

Uit deze pilotstudie in kritisch zieke patiënten op de Intensive Care blijkt dat de klaring van propofol in hoge mate wordt bepaald door de flow door de lever. De cardiacoutput bleek echter niet voorspellend te zijn, terwijl vaak wordt aangenomen dat leverflow en cardiacoutput gecorreleerd zijn. Omdat juist IC-patiënten sterk variërende leverflow hebben gedurende hun IC-verblijf, kan dit grote betekenis hebben voor de benodigde dosering propofol en mogelijk andere stoffen.



Kolditz DP, Wijffels MC, Blom NA, van der Laarse A, Hahurij ND, Lie-Venema H, Markwald RR, Poelmann RE, SchaliJ MJ, Gittenberger-de Groot AC

Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways

Circulation 2008;117(12):1508-1517

De rol van epicardiale cellen in de ontwikkeling van annulus fibrose en het persisteren van een accessoire verbinding in de ontwikkeling van ritmestoornissen werd onderzocht. Wanneer de migratie van deze epicardiale cellen werd geïnhibeerd, nam het PR-interval af, werd de QRS-duur op het ECG langer en ontstonden er defecten in de fibreuse annulus. Dit veroorzaakte ventriculaire pre-excitatie en was een substraat voor ritmestoornissen.



van de Garde EM, Endeman H, van Hemert RN, Voorn GP, Deneer VH, Leufkens HG, van den Bosch JM, Biesma DH

Prior outpatient antibiotic use as predictor for microbial aetiology of community-acquired pneumonia: hospital-based study

European Journal of Clinical Pharmacology 2008;64(4):405-410

Het blijkt dat de antimicrobiële therapie gestart in de thuissituatie, voorspellende waarde heeft in het diagnostische traject waarbij de verwekker wordt geïdentificeerd en de juiste antibiotica worden bepaald, in patiënten die klinisch behandeld worden voor een community acquired pneumonia.



van Putte BP, Grootenboers M, van Boven WJ, Hendriks JM, van Schil PE, Guetens G, de Boeck G, Pasterkamp G, Schramel F, Folkerts G

Pharmacokinetics of Gemcitabine when delivered by Selective Pulmonary Artery Perfusion for the Treatment of Lung Cancer

Drug Metabolism and Disposition 2008;36(4):676-681

De onderzoekers maakten een varkensmodel waarbij het mogelijk is de arterie pulmonalis via een catheterisatie te infunderen met cytostatica. Het cytostaticum dat werd gebruikt, was gemcitabine. Wanneer gemcitabine lokaal kan worden toegediend, bereikt men hogere weefselspiegels dan bij intraveneuze toediening. De concentraties worden nog meer verhoogd door de bloedstroom in de longslagader gedurende 2 en 10 minuten te blokkeren. De onderzoekers concluderen dat deze methode gebruikt zou kunnen worden bij patiënten met longkanker om zowel de primaire tumor als de mediastinale lymfkliermetastasen te behandelen.



*Westerweel PE, Luijten RK, Hoefler IE,
Koomans HA, Derksen RH, Verhaar MC*

Haematopoietic and endothelial progenitor cells are deficient in quiescent systemic lupus erythematosus

Annals of the Rheumatic Diseases 2007; 66(7):865-870

Systemische lupus erythematosus (SLE) wordt gekenmerkt door een hoog voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen. Deze studie richt zich op ontrafeling van de oorzaak van vaatschade bij deze auto-immuunziekte. Circulerende endotheliale voorlopercellen (EPC's) zorgen voor vorming en reparatie van vaten. Deze EPC's ontwikkelen zich uit CD34+ haematopoietische stamcellen (HPC's). Zeer fraai wordt aangetoond dat patiënten met SLE minder circulerende HSC's en EPC's in het bloed hebben, hetgeen mogelijk het gevolg is van méér geprogrammeerde celdood (apoptose) van HSC's. Hierdoor lijkt in SLE herstel van vaatschade verminderd plaats te vinden en atherosclerose sneller op te treden.

VERPLEEGKUNDIG ONDERZOEK

Familie bij reanimatie



*door Esther Methorst, Wilma van Laar en
Marlies Huurneman, verpleegkundigen CCU*

Familie is in het St. Antonius Ziekenhuis vaak niet aanwezig tijdens een reanimatie, maar wordt naar een andere ruimte begeleid. De vraag of dit een wenselijke situatie is, staat binnen dit onderzoek centraal. De Europese Reanimatieraad onderschrijft het standpunt dat familie het recht heeft om aanwezig te zijn tijdens een reanimatie.

Onderzoekopzet

Naast een literatuurstudie is er contact met andere ziekenhuizen gelegd om ervaringen uit te wisselen. De jurist in het St. Antonius Ziekenhuis is benaderd om de juridische kant te belichten. Onder de leden van het reanimatieteam is een enquête verspreid om hun visie te peilen.

Resultaat

In totaal zijn er 118 enquêtes uitgedeeld onder 31 cardiologen, 40 anesthesisten en 47 verpleegkundigen. De respons was 97% onder cardiologen, 68% onder verpleegkundigen en 30% onder anesthesisten. Driekwart van de verpleegkundigen vindt dat familie aanwezig mag zijn bij een reanimatie, onder de cardiologen is dit net iets meer dan 50%.

Dat familie een belemmering kan vormen tijdens een reanimatie wordt door 78% van alle respondenten met 'ja' beantwoord. Vijftig procent van de anesthesisten en 53% van de cardiologen is van mening dat het aanschouwen van een reanimatie te traumatisch is. Een minderheid van de verpleegkundigen is het hiermee eens. Van alle disciplines vindt 50% of meer dat een reanimatie kan helpen bij rouwverwerking.

Een belangrijk aspect vanuit de literatuur is dat positieve ervaringen in de praktijk de weerstand bij verpleegkundigen en artsen doen afnemen. Juridisch gezien is er geen bezwaar om familie aanwezig te laten zijn bij een reanimatie van hun naaste.

Conclusie & aanbeveling

Geconcludeerd kan worden dat de meningen over dit onderwerp verdeeld zijn en er sprake is van een zekere weerstand onder de verschillende disciplines. Het is aan de Reanimatieraad om een eenduidig besluit hierover te nemen. Wanneer men besluit om familie de gelegenheid te bieden om aanwezig te zijn, is het van belang om een werkgroep samen te stellen om een richtlijn op te stellen en te implementeren.

Het onderzoek is op te vragen bij de Reanimatiecommissie van het St. Antonius Ziekenhuis.

De gymleerkracht en het opzetten van onderzoek



door Ellen Tromp,
methodoloog/epidemioloog

Het nadeel van het schrijven van deze statistiekrubriek is dat het snel saai wordt. Neem bijvoorbeeld de volgende zin: 'Randomisatie, restrictie en matchen zijn voorbeelden van strategieën om in de opzet- en uitvoeringsfasen van een onderzoek selectiebias en confounding te voorkomen' (uit Epidemiologisch onderzoek, opzet en interpretatie van Bouter, Van Dongen en Zielhuis). Ik kan mij voorstellen dat u nu de neiging heeft te stoppen met het lezen van deze rubriek. Doe dat niet! In Afrika zouden ze zeggen: "Je moet ervoor zorgen dat je de rivier helemaal hebt overgestoken voor je met de krokodil lacht."

Graag wil ik het hebben over randomisatie en matchen. Dit zijn manieren om te controleren op versturende factoren voordat je begint met onderzoek doen. Versturende factoren zijn factoren die ongewild invloed hebben op je uitkomst. Het is niet altijd duidelijk welke factoren versturend werken, soms zijn het factoren die we niet kunnen meten of zelfs niet kennen.

De gymles

Om goede voorbeelden van randomisatie en matchen te geven, moeten we teruggaan naar onze lagereschooltijd. De gymleerkracht is namelijk een kei in het randomiseren en matchen. Een spelletje trefbal of zaalvoetbal is voor de leerlingen leuker en vanuit didactisch oogpunt beter als beide teams aan elkaar gewaagd zijn. Teams van gelijke sterkte maken, kan de gymleerkracht op twee manieren doen. Manier één: alle leerlingen in een rij zetten en achtereenvolgens hen nummer één of nummer twee geven. Nummers één komen in het ene team en nummers twee in het andere. Dit is randomiseren. De verdeling van de leerlingen over beide teams gebeurt volledig aselekt. De gymleerkracht heeft impliciet de veronderstelling gemaakt dat door deze willekeurige indeling de sterkte van beide teams even groot zal zijn. Hoe meer leerlingen in de klas, des te meer kans de leerkracht heeft op teams van gelijke sterkte. Bovendien zal het verschil in

sterkte tussen beide teams afnemen naar mate de onderlinge verschillen in gymprestaties tussen de leerlingen kleiner is.

Manier twee: twee leerlingen naar voren laten komen en hen om de beurt een medeteamspeler laten uitzoeken totdat elke leerling verdeeld is over beide groepen. Dit noemen we matchen. Matchen is het samenstellen van gelijkwaardige groepen. Wat de twee leerlingen eigenlijk steeds doen, is het kiezen van leerlingparen die niet voor elkaar onderdoen. Het bezwaar van matchen is dat het haast onmogelijk is om precies gelijke paren te vinden. Daarnaast kunnen er leerlingen zijn voor wie helemaal geen tegenhanger gevonden kan worden. Bijvoorbeeld omdat ze te sterk of te onhandig zijn. Dit kan leiden tot selectieve uitval. Matchen kan je doen op individueel of op groepsniveau.

Tot slot

De gymleraar kan natuurlijk ook kiezen voor een combinatie van bovenstaande manieren. Zo kan het geslacht van de leerling van invloed zijn op de sterkte van het team. Om dit probleem te omzeilen, maakt de leraar twee groepen van jongens en meisjes om vervolgens binnen iedere groep te randomiseren. Hij past nu de blokrandomisatie toe. Daarnaast kan de leerkracht bepaalde selectiecriteria (ook wel in- en exclusiecriteria genoemd) gebruiken om teams van gelijke sterkte te

krijgen. Hij kan bijvoorbeeld alleen leerlingen in de gymles toelaten die lid zijn van een sportvereniging.

De volgende keer

Huil echter geen krokodillentranen als je als onderzoeker onvoldoende hebt nagedacht over het randomiseren en matchen. Naast vormen van controle vooraf zijn er ook vormen van controle achteraf. Hierover in de volgende statistiek rubriek meer.

Onlangs was er in diverse landelijke media veel aandacht voor de Groningse studie over een mogelijk remmend effect van antidepressivum Prozac (fluoxetine) op de ziekte Multiple Sclerosis. (J Neurol Neurosurg Psychiatr Online first , 1 mei 2008, Mostert JP et al)

MS is een ziekte waar wereldwijd een groot aantal mensen mee kampen. Ontstekingen aan het centraal zenuwstelsel kunnen leiden tot neurologische uitvalsverschijnselen van verschillende lichaamsfuncties. Er is tot op heden geen curatieve behandeling tegen, en dat is natuurlijk aanleiding voor veel aandacht zodra er nieuwe ontwikkelingen zijn.

Die aandacht is terug te zien in de media, maar ook in vragen van patiënten, die in grote aantallen binnenkomen. Dr. S.T.F.M. Frequin, neuroloog met MS als aandachtsgebied, plaatst een aantal kanttekeningen bij alle media-aandacht: "Het Groningse onderzoek was heel klein en kort bij 38 MS-patiënten die slechts 24 weken vervolgd zijn. Alleen op de MRI van de hersenen reduceerde het aantal nieuw aankleurende laesies significant in de behandelde groep ten opzichte van de placebo-groep. Een aantal klinische parameters (aantal exacerbaties, aantal patiënten met exacerbaties, klinische functionele scoring c.q. Expanded Disability Status Scale) verschilden niet van de behandelde groep ten opzichte van placebo. Verder onderzoek is noodzakelijk om daadwerkelijk aan te tonen of fluoxetine wat doet bij MS patiënten. Dit geven de auteurs zelf ook aan in hun conclusie. Er is nu dan ook geen reden om dit middel voor te schrijven bij MS-patiënten. Het is jammer dat dergelijk onderzoek uit zijn verband gehaald wordt qua resultaten – de suggestie dat fluoxetine een doorbraak zou zijn bij MS – om zo in de publiciteit te komen. Dit geeft veel valse hoop bij de patiënten."

Geluk heeft een exponentieel karakter;
met een beetje heb je heel veel.

Een placebo-effect kan wonderen verrichten bij patiënten, artsen en verpleegkundig personeel.

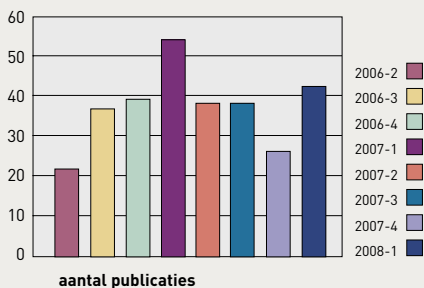
Bedrest is anatomically, physiologically,
and psychologically unsound.
met verwijzing naar R.A.J. Asher

Cursus "Good Clinical Practice"

Publicatiethermometer

Om u een snel 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 in termen van aantal publicaties.

Kwartaal	Aantal publicaties
2006 - 2	23
2006 - 3	37
2006 - 4	39
2007 - 1	55
2007 - 2	38
2007 - 3	38
2007 - 4	26
2008 - 1	42



In het St. Antonius Ziekenhuis bestaat van oudsher een onderzoekscultuur. Omdat nog niet alle klinici, R&D-medewerkers en ander personeel even goed bekend zijn met de huidige (wettelijke) ins en outs rondom klinisch onderzoek, vond hierover op 20 maart een cursus plaats in het ziekenhuis. Deze werd georganiseerd door Bureau Onderwijs & Wetenschap in samenwerking met ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog dr. C.A.J. Knibbe.

In de cursus, waarbij twintig medewerkers van diverse afdelingen van het St. Antonius ziekenhuis aanwezig waren, is met name aandacht besteed aan ICH-GCP richtlijnen (International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice). De cursus, die zoveel mogelijk interactief werd gegeven, bleek in een leemte te voorzien bij de aanwezigen en kan een belangrijk onderdeel vormen voor ieders portfolio. Daarnaast bleek de workshop

door dr. dr. R.I.F. van der Waal, dermatoloog en cursist

een bindende en stimulerende ontmoetingsmogelijkheid voor de deelnemers met hun diverse researchinteresses.

De deelnemers oordeelden zeer positief over deze workshop. De kennis die gepresenteerd werd, in combinatie met tips voor de praktijk – onder meer voortkomend uit ervaringen uit de Medisch Ethische ToetsingsCommissie – kwam bij iedereen stimulerend over. De hoop van de cursisten is dat deze cursus voor onderzoeksgeïnteresseerden een vaste plaats op de AMG-agenda kan krijgen, is bewaarheid: het is de bedoeling dat deze minimaal een keer per jaar wordt gegeven. Meer informatie is verkrijgbaar bij Bureau Onderwijs & Wetenschap.

SCHRIJF!

Attent



door Ingrid Korenromp, onderzoeker

Razend druk ben je: data verzamelen, verwerken, eerste analyses... En intussen publiceren andere onderzoeksgroepen naar hartelust over jouw onderwerp! Wie houdt je daarvan op de hoogte? Hoe blijf je bij? De attendering-service van PubMed biedt uitkomst. Hoe? SCHRIJF! legt het u uit.

PubMed informeert u eenvoudig en gratis over alle nieuwe publicaties. Daarvoor is allereerst vereist dat u een account bij PubMed opent: uw eigen My NCBI. U registreert zich via de link helemaal rechtsboven. Volg alle stappen en vergeet niet uw username en password te noteren. PubMed stuurt u vervolgens een e-mail die u moet bevestigen. Daarna kunt u aan de slag met stap 2: het formuleren van uw zoekopdracht.

Hak zoekopdracht in stukken

Vaak bestaat uw zoekopdracht uit meerdere trefwoorden. Voer daarom voor elk onderwerp een apart trefwoord in. Een voorbeeld. U bent geïnteresseerd in herinfectie bij de ziekte van Lyme. Zoek dan eerst op: 'Lyme Disease' (7972 resultaten), en daarna op 'Reinfection' (4662 resultaten). Vervolgens kunt u beide opdrachten combineren (hoe u dat doet, leest u verderop in dit artikel), maar eerst moet u uw trefwoorden controleren.

Controleer!

Wanneer u namelijk een trefwoord intypt, zet PubMed deze om naar een zogenaamde Medical Subject Heading, kortweg MeSH term genoemd. Controleer of deze vertaling correct is verlopen. Kijk daarvoor onder het tabblad Details. In het vak onder Query Translation ziet u nu de vertaalde termen.

Ter illustratie een voorbeeld van een foute vertaling. U zoekt naar 'Verpleegkundige hulpmiddelen' en typt 'Nursing' en 'Aid' als trefwoorden in. PubMed vertaalt dit in: 'Breastfeeding' en 'Acquired Immune Deficiency Syndrome'. Niet echt wat u zocht, toch?

Juiste MeSH

Waar vindt u nu de goede vertaling van uw trefwoord? In de MeSH Database. Te vinden in de linkerkantlijn onder het kopje PubMed Services. Type hier uw oorspronkelijke trefwoord in, en er verschijnt een lijst met MeSH terms (met korte omschrijving). Kies uit deze lijst de juiste term. Klik vervolgens via de bijbehorende links op PubMed en het zoekresultaat voor dat onderwerp verschijnt.

Combineren

Zoekt PubMed nu echt wat u wilt vinden? Dan is het nu tijd om de zoektermen met elkaar te combineren. Klik op het tabblad History: hier vindt u al uw zoekacties terug, voorzien van

nummering en een #. Maak vervolgens eerst het invoerveld leeg. Zoek de juiste 'search' en klik met de linkermuisknop op het # ervoor. Er verschijnt dan een pop-up scherm. Kies hierin de juiste optie (AND, OR of NOT) om de zoektermen met elkaar te combineren. In het invoerveld bovenin volgt u uw opdracht en brengt u eventueel correcties aan. Als de beoogde termen gecombineerd zijn, zorgt een klik op Go voor het resultaat.

In het voorgaande voorbeeld over Lyme Disease, combineert u dus search #1 (Lyme Disease) met #2 (Reinfection) door middel van AND. U wilt immers alleen iets weten over herinfectie bij Lyme. Deze zoekopdracht levert u 34 publicaties op.

Save Search

Bent u tevreden over het resultaat? Klik dan rechtsboven op Save Search. In de pop-up die volgt, ziet u nogmaals uw exacte zoekopdracht. Tegelijkertijd, en niet onbelangrijk in dit hele verhaal, kunt u hier aangeven of u e-mail updates van nieuwe zoekresultaten wilt ontvangen. Klik hier dus op Yes. In het volgende scherm kiest u hoeveel, hoe vaak en in welk format (aanbevolen: Summery, HTML) u updates wilt ontvangen. Met een laatste klik op OK is de PubMed-attendering voltooid.

Op deze manier kunt u voor elk onderwerp een aparte attendering aanmaken. Automatisch verschijnen daarna alle nieuwe publicaties in uw elektronische brievenbus. Uw eigen selectie van literatuur op een presenteerblaadje. Kan het eenvoudiger? Sneller? Attenter?

Colofon

Adviesraad

Commissie Onderwijs & Wetenschap

Hoofdredactie

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

BLADEN & CO, Utrecht

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 en correspondentie
over artikelen verzameld.

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:

H.J.G.M. Derikx, co-assistent Radiologie en

D.A.F. van den Heuvel, aios Radiologie



Pneumoperitoneum

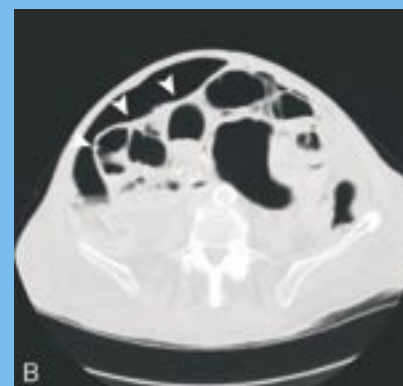
Verklaring

Er is een forse hoeveelheid vrij lucht te herkennen aan het "Rigler sign" dat ook bekend staat als het "double wall sign". Dit teken wijst op de aanwezigheid van lucht aan beide zijden van de darmwand (fig. 2) waardoor de darmwand zeer scherp afgrensbaar wordt. Het Rigler sign is de op een na meest voorkomende presentatie van vrij lucht op een (liggende) buikoverzichtfoto. De meest voorkomende presentatie is vrij lucht onder het rechter diafragmaoepel.

Een aanvullende CT-scan bevestigt de bevindingen van de buikoverzichtfoto en toont verder een dehiscentie van de ileotransversostomie naad (niet afgebeeld) als oorzaak van de pneumoperitoneum (fig. 3).



Figuur 2
Liggende buikoverzichtfoto met het Rigler sign (pijlen).



Figuur 3

CT-scan met transversale coupes. In de weke delen setting (A) is er vrij lucht rondom een dunnedarm (pijlen) als dezelfde coupe in longsetting wordt bekeken (B).

Referentie:

The Rigler sign. Justin Q. Ly, MD. *Radiology* 2003;228:706-707

DE JONGE ONDERZOEKER

Al jaren heb ik grote ambitie om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek. Maar dan wel met op de dagelijkse praktijk gericht wetenschappelijk onderzoek. Toen kwam er een kans langs die ik niet kon afslaan. Samen met mijn collega van een andere vakgroep kan ik meedoen met een studie naar longontstekingen. We beginnen met frisse moed. Eerst moet er elf meter aan papierwerk ingeleverd worden voor de Medisch Ethische Commissie, voordat je kan beginnen. Daar heeft trouwens niemand het over als ze enthousiast vertellen hoe je die grote carrièrestap gaat maken.

Na deze hobbel kunnen we dan eindelijk toch beginnen. We zijn een paar weken lekker onderweg. Maar dan worden resultaten gepubliceerd van een studie, van onze chirurgische collega's, die nogal tegenvallen. Deze negatieve resultaten worden ook nog eens breed uitgemeten in de pers. We zijn direct weken achterop met includeren. Iedere patiënt, die een potentiële kandidaat is voor de studie bedenkt zich nog eens goed over de eventuele negatieve gevolgen van de aan hem/haar aangeboden studiebehandeling. Ook de krantenartikelen over de chirurgische studie beïnvloeden de patiënt bij de keuze om deel te nemen aan onze studie. Dit kan lastig zijn om patiënten duidelijk te maken dat je een behandeling wilt voorschrijven die in de praktijk al veel gebeurt en weinig risico inhoudt. Gelukkig sussen de gelederen in de media en kunnen we -na een paar weken- weer makkelijker includeren.

Mijn collega en ik hebben zo onze eigen methodes om patiënten te screenen. Dit houdt wel in dat je dag en nacht in de weer bent om alle informatie over patiënten na te lopen. En als je dan een thoraxfoto langs ziet komen met een infiltraat moet je direct actie ondernemen om alle dienstdoende dokters te bellen en te informeren of patiënten overwegen mee te doen aan deze studie. Ook bij de ochtendoverdracht moet je alert zijn en af en toe roepen: includeren! Bij ons levert dat goede resultaten op.

Hoe dan ook: de stand met de inclusie in onze studie is 30:21 voor de Longziekten.

Foto: Flip Franssen (Hollandse Hoogte)



St. Antonius Ziekenhuis