

# LOUPE

OVER WETENSCHAP IN HET  
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

PON-1 en clopidogrel

Conjugaatvaccins voor asplene patiënten

Promoties Elbers, Keijsers en van Santvoort

JAARGANG 6 | NUMMER 1 | APRIL 2011

# INHOUD LOUPE

---

## 8 GEPROMOVEERD

Focus on Flow: Imaging the Human Microcirculation in Perioperative and Intensive Care Medicine



## 12 GEPROMOVEERD

<sup>18</sup>F-FDG PET in sarcoidosis



3 ONDER DE LOUPE | 4 WETENSCHAP IN BEELD | 5 IN MEMORIAM | 6-7 IN HET NIEUWS | 9 SCHRIJF | 10 BELICHT | 13 VERPLEEGKUNDIG ONDERZOEK | 14-16 PUBLICATIE | 17 STATISTIEK | 20 GEPROMOVEERD | 23 TEAMWORK, SYNERGIE & INNOVATIE | 24 CASE REPORT | 25 LOPENDE STUDIES | 28 DE JONGE ONDERZOEKER

## REDACTIONEEL

---

Als iets de totstandkoming van dit nummer typeert, dan is het verandering - de tijdelijkheid der dingen. Vindt u ook dat er veel veranderd is - in de wereld en in het onderzoek - in de afgelopen vier maanden?

Als je probeert door te dringen tot de kern, de diepste kern van het onderzoek DOEN, dan lijkt het zo leeg en wellicht wat saai te zijn. Lees de Jonge Onderzoeker op de achterzijde, die onderzoek doet, en de resultaten van een analyse doorneemt. Om hier na enige tijd een bevestiging uit te halen vereist wellicht meer dan alleen het uitzicht op een publicatie of promotie. Wat maakt onderzoek in essentie zo boeiend? Is het het samenwerken dat onderzoek de moeite waard maakt? Misschien wel, want samenwerken bestaat uit twee woorden, samen en werken. Is het het delen van resultaten, zoals tijdens het onderzoekssymposium ter gelegenheid van het 100-jarig bestaan van het St. Antonius Ziekenhuis? Uiteindelijk is een diepgewortelde nieuwsgierigheid de ultieme drijfveer, de passie om nieuwe werelden te ontdekken. Een passie die maakt dat sommigen zelfs tot ver na hun pensioengerechtigde leeftijd doorgaan met het doen van onderzoek.

Ook het verslag doen van deze nieuwsgierigheid, in de vorm van Loupe, is een vorm van passie voor onderzoek. Een passie die vervolgens door hard werk vorm krijgt. Maar waar gehakt wordt vallen spaanders. Ook bij de redactie. Op pagina 6 van de speciale jubileumuitgave van Loupe ontbreekt hoogleraar Plokker in de lijst van Antonius hoogleraren. De redactie betreurt dat ten zeerste. Waar gewerkt wordt, worden soms fouten gemaakt. Dat is nou eenmaal zo, maar het mogen er niet te veel zijn, en zeker niet van die grote!

De redactie wenst u veel leesplezier toe!

---

# ONDER DE LOUPE

## VIRTUAL REALITY

DR. J.H. SCHAGEN VAN LEEUWEN,  
GYNAECOLOOG



Volgens mijn iPhone woordenboek betekent virtual: 1) Existing in essence or effect, though not in actual fact. 2) Practical. Similar to realistic. Een begrip dus dat heen en weer pendelt tussen waan en werkelijkheid. Virtual reality betekent dan 'realistische realiteit' maar af en toe helaas ook 'waaninnige waan'. De werkelijkheid beschrijven, doorgronden en voorspellen houdt wetenschapper en kunstenaar bezig. Het vermogen tot abstraheren is hiertoe een voorwaarde. Een goed ontwikkeld observatievermogen stelt in staat om de essentie te vatten. 'Poetry can communicate before it is understood' schreef T.S. Elliot.

Ondeugdelijke wetenschap verdwijnt, evenals slechte kunst. Maar zij zijn niet de enigen die abstraheren: ook beleidsmakers dienen deze kunst te beheersen. Vergaderen is in Nederland dé toverformule om grip op de werkelijkheid te krijgen. Onderzoek laat zien dat in ons land jaarlijks voor 60 miljard euro wordt vergaderd. Bovendien, als je hier nooit vergadert, dan is er iets heel erg mis met je. Dan ben je of heel oud, of heel jong, of illegaal. De mooiste zalen in ons land zijn dan ook vergaderzalen.

Een evident epistolair talent als Vincent van Gogh realiseerde zich de beperking die in elke weergave van de werkelijkheid zit ingebakken: 'Schrijven is eigenlijk maar een beroerd middel om elkaar dingen begrijpelijk te maken', schreef hij in een brief aan zijn broer Theo. In vergaderzalen evenwel, vergeet men wel eens de vertaalslag terug naar de werkelijkheid te maken. De abstractie blijft de vleesgeworden werkelijkheid. 'Realiteit' geperst in een keurslijf van wat weetbaar en meetbaar is. Zo kunnen systemen als de DiagnoseBehandelCombinatie (DBC)

ontstaan die volkomen losgezongen van elke werkelijkheid velen werk verschaffen. De parkeergarage van een topzwaar topklinisch ziekenhuis illustreert dat; er staan meer auto's op de bovenste verdiepingen voor het personeel dan beneden waar plaats is voor patiënten, om wie het toch is te doen. Of komen die allemaal met de fiets? Of is onze zorg inmiddels zo efficiënt dat er geen langparkeerders meer zijn? De DBC is dan ook aan vervanging toe, op weg naar de ultieme abstractie: transparantie. En tevens de garantie dat dan niemand je meer ziet staan.

Vorkomen is beter dan genezen. Wie denkt aan concrete zaken als riolering, vaccinatie, helmen en autogordels zal dit niet betwijfelen. Maar soms denk ik toch aan de woorden van Popper: 'In the realm of errors, cure may be better than prevention'. Immers verregaande virtualiteit is ook een kenmerk van preventieve geneeskunde. Overtuigd van het

eigen gelijk gaat ze er van uit dat de interventies die opgelegd worden meer goed dan kwaad doen, terwijl men lang niet altijd alle variabelen kent en zeker niet beheerst. Wanneer kwaliteit van leven wordt gedicteerd door burgers arrogant en assertief voor te houden wat goed voor hen is, kan per saldo de gezondheidswinst wel eens negatief uitpakken.

Tenslotte: er is weinig zo geruststellend en tevens zo verontrustend, zo werkelijk en abstract tegelijk als het heeal. Het verpulvert het besef van tijd en ruimte en maakt ons klein. Op 26 januari 2011 ontdekte de Hubble telescoop een nieuw sterrenstelsel. Dat stelsel stuurde haar licht onze kant op, zo'n 8.6 miljard jaar vóór de aarde, 4.6 miljard jaar geleden, ontstond. Wie heeft er met zoveel realiteit nog behoefte aan virtuele abstracties?

## GESPOT

### CASUS

Een 46 jarige man presenteert zich op de SEH met een pijnlijke en gezwollen linker knie. De man is één dag geleden gevallen op de knie en kon deze daarna niet meer belasten. Ter nadere diagnostiek worden foto's van de knie gemaakt.



figuur 1

figuur 2

### VRAAG

Wat ziet u op de foto's?

DE ANTWOORDEN OP DEZE VRAAG  
VINDT U OP PAGINA 27

# WETENSCHAP IN BEELD

---





## In memoriam Prof. dr. J.M.M. van den Bosch, longarts

Op 1 december 2010 overleed vlak voor zijn pensioengerechtigde leeftijd prof. dr. Jules van den Bosch, sinds 1978 lid van de medische staf van het St. Antonius Ziekenhuis. Prof. van den Bosch is van grote betekenis geweest voor de ontwikkeling van ons ziekenhuis. Zijn medische deskundigheid, wetenschappelijke gedrevenheid en visie op innovatie hebben in de afgelopen decennia geleid tot de introductie van diverse diagnostische technieken en behandelingen. Zo werd onder zijn leiding in 1980 voor het eerst een immunologische bronchoalveolaire lavage (BAL) verricht, en in 1989 de allereerste longtransplantatie. Prof. van den Bosch was een bruggenbouwer, die geloofde in de kracht van teamwork. Dit resulteerde in vele samenwerkingsverbanden binnen en buiten het ziekenhuis, waaronder het huidige longtransplantatieprogramma met het UMC Utrecht.

In 2005 werd hij benoemd tot eerste hoogleraar interstitiële longziekten in Nederland. In die hoedanigheid heeft hij de laatste jaren meerdere onderzoeksprojecten binnen het St. Antonius Ziekenhuis geïnitieerd en diverse jonge onderzoekers geïnspireerd tot het verrichten van

wetenschappelijk onderzoek, uitmondend in een succesvolle promotie aan de Universiteit Utrecht. Op het gebied van de genetica en biomarkers werden ontdekkingen gedaan die ook internationaal de aandacht trokken. Prof. van den Bosch had een bijzonder scherp oog voor nieuwe bevindingen in het laboratorium die voor de patiëntenzorg van waarde konden zijn. Hij bedacht dan een manier om dit aan te tonen en zocht voortdurend wegen om de implementatie van dergelijke innovaties te verwezenlijken. In die zin was hij een translationeel denker en doener.

Ook na zijn eerste ziekteperiode bleef hij zich met volle overgave inzetten voor het belang van de wetenschappelijke ontwikkeling van ons ziekenhuis. Onder andere stond hij aan de wieg van de oprichting van een centrale biobank faciliteit in het St. Antonius Ziekenhuis. Hij was er heilig van overtuigd dat hiermee een solide en legitieme basis zou worden gelegd voor wetenschappelijk onderzoek in de komende decennia. Naar verwachting zal binnenkort gestart worden met een pilotfase voor de inclusie van patiëntenmaterialen in de 'Biobank St. Antonius Ziekenhuis'.

Heel graag had hij zich nog enkele jaren willen inzetten voor de wetenschap. Het was zijn visie dat naast academische ziekenhuizen, ook topklinische ziekenhuizen hierin een rol van betekenis kunnen spelen. Voor ons ziekenhuis legde hij de basis voor een vruchtbare samenwerking met academische centra op het gebied van interstitiële longziekten en longtransplantatie. Recent werd dr. Jan C. Grutters benoemd tot 2e hoogleraar Interstitiële Longziekten aan de Universiteit Utrecht. Onder zijn leiding hoopt het ILD-research team van het St. Antonius Ziekenhuis voort te gaan op de door prof. van den Bosch ingeslagen weg.

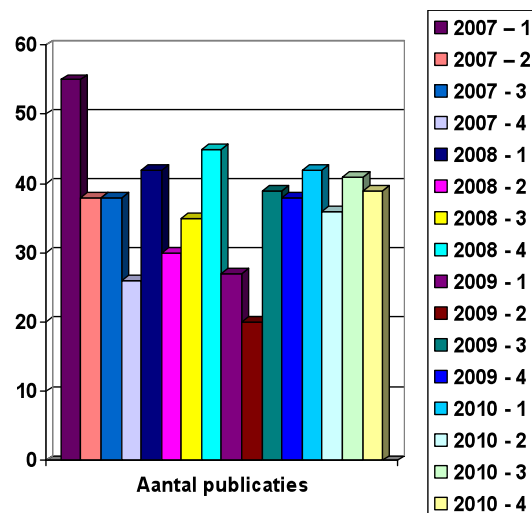
*J.C. Grutters en D.A. van Kessel* 

# IN HET NIEUWS

## 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	Kwartaal	Aantal publicaties
2007 - 1	55	2009 - 1	27
2007 - 2	38	2009 - 2	20
2007 - 3	38	2009 - 3	39
2007 - 4	26	2009 - 4	38
2008 - 1	42	2010 - 1	42
2008 - 2	30	2010 - 2	36
2008 - 3	35	2010 - 3	41
2008 - 4	45	2010 - 4	39



## Steun het St. Antonius Onderzoeksfonds



Onlangs is het St. Antonius Onderzoeksfonds opgericht. Dit fonds is ontstaan uit diverse kleinere fondsen zoals Stichting Hartzorg en Tuinzing Stichting. Met het St. Antonius Onderzoeksfonds willen we gelden werven voor méér onderzoek op het gebied van onder meer hart-, vaat-, longziekten en oncologie. Maar ook verpleegkundig onderzoek kan door dit fonds gefinancierd worden.

Zoals u weet, loopt het St. Antonius Ziekenhuis al 100 jaar voorop op het gebied van onderzoek en innovatie. In ons ziekenhuis vonden de eerste openhartoperatie (1959), dotterbehandeling (1980) en longtransplantatie (1989) van Nederland plaats.

Hiervoor was baanbrekend onderzoek noodzakelijk. Onderzoek waardoor wij patiënten vandaag de dag meer perspectief kunnen bieden. Dit willen we blijven doen, ook in de toekomst. Door meer geld voor onderzoek kunnen wij nog betere medische en verpleegkundige zorg bieden met de nieuwste technieken en - behandelmethoden. Jan van der Heyden, cardioloog: "Dankzij grensverleggend onderzoek kunnen wij patiënten, voor wie bijvoorbeeld een openhartoperatie te ingrijpend is, nu via de lies behandelen. Dit kan voor een aantal patiënten letterlijk het verschil tussen leven en dood betekenen."

Ook via bedrijven willen we fondsen werven. Daartoe is een bedrijvennetwerk binnen het St. Antonius Onderzoeksfonds opgezet. Bedrijven kunnen hier lid van worden. Hiermee steunen ze onderzoeksprojecten, tonen zij hun maatschappelijke betrokkenheid en associëren ze hun bedrijfsnaam met innovatie en patiëntenzorg.

In de korte tijd dat het St. Antonius Onderzoeksfonds bestaat, is 1,3 miljoen euro verzameld. Veel geld, maar er is meer nodig. Steun daarom ook het onderzoeksfonds of tip bevriende specialisten en/of bedrijven. Alle steun is welkom. Alvast bedankt!

Meer weten? Bel dan met Veronica de Rooij, telefoon 06-53 57 74 46. Of mail naar [onderzoeksfonds@antoniusziekenhuis.nl](mailto:onderzoeksfonds@antoniusziekenhuis.nl). Meer informatie is ook op de website te vinden: [www.antoniusziekenhuis.nl](http://www.antoniusziekenhuis.nl)



## Benoeming Jan Grutters

Het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht heeft collega dr. Jan Grutters per 1 december 2010 benoemd tot hoogleraar met als leeropdracht 'interstitiële longziekten'. De leeropdracht omvat onderzoek naar de identificatie van klinische en moleculaire factoren met betrekking tot de predispositie en progressie van interstitiële longziekten in het algemeen en sarcoïdose en idiopathische longfibrose (IPF) in het bijzonder; tevens betreft het onderzoek naar bronchiolitis obliterans syndroom (BOS) na longtransplantatie.

## Verlenging medicatievergunning studiemedicatie

Op 15 juli 2010 is de afdeling Klinische Farmacie bezocht door de Inspectie voor de Gezondheidszorg in het kader van haar vergunning voor het verpakken en etiketteren van geneesmiddelen ten behoeve van klinisch wetenschappelijk onderzoek. Op basis van deze inspectie is de vergunning weer verleend voor een periode

van minimaal 3 jaar. Het conform GMP (Good Manufacturing Practices) mogen verpakken en etiketteren van geneesmiddelen ten behoeve van onderzoek is met name voor eigen geïnitieerd onderzoek een zeer relevante infrastructuur.

## Roche

Het St. Antonius Ziekenhuis heeft de ambitie om klinisch onderzoek op subacademisch niveau uit te voeren. Het is daarbij belangrijk dat men goed op de hoogte is van de relevante wet- en regelgeving op het gebied van klinisch onderzoek. Good Clinical Practice (GCP) is in dit verband een veel gehoorde term. Het naleven van GCP is verplicht voor alle klinisch geneesmiddelenonderzoek waarbij proefpersonen aan een handeling worden onderworpen of waarbij een gedragswijze wordt opgelegd.

In het kader van een samenwerkingsverband tussen Roche Nederland en het St. Antonius Ziekenhuis heeft de Antonius Academie Roche Nederland gevraagd in 2010 en 2011 een aantal GCP trainingen te verzorgen. De eerste training heeft plaatsgevonden

op 26 augustus jl. en is bijgewoond door een groep van medisch specialisten, arts-assistenten en verpleegkundigen. De focus van deze training lag op klinisch geneesmiddelenonderzoek dat door de farmaceutische industrie geïnitieerd is. Een tweede training heeft plaatsgevonden op 5 oktober en hier lag de nadruk meer op het investigator initiated onderzoek.

Voor 2011 zullen na de training van 7 januari nog extra data ingepland worden. De coördinatie en organisatie van deze trainingen liggen bij Marijke Schaeffer, secretaresse Medische Opleidingen. Bij haar kunt u terecht met vragen over de trainingen en kunt u zich ook inschrijven ([m.schaeffer@antoniuziekenhuis.nl](mailto:m.schaeffer@antoniuziekenhuis.nl)).

## Oproep CATs

2011 is "het jaar van de CATs" (Critically Appraised Topics). Vanaf dit jaar zal iedere assistent in het kader van de opleiding elk jaar 2 CATs uitvoeren. Het merendeel van de afdelingen is op dit moment startende. In de volgende edities van de Loupe willen we graag enkele goede CATs van arts-assistenten uit het Antonius publiceren. Hiervoor vragen we assistenten om hun CAT in te sturen. De vorm van de CAT (bijvoorbeeld een presentatie of

beschrijving) is nog niet van belang, we zijn geïnteresseerd in de CATs zoals ze op dit moment uitgevoerd worden. U kunt ze insturen naar [bibliotheek@antoniusakademie.nl](mailto:bibliotheek@antoniusakademie.nl), onder vermelding van "CAT voor de Loupe". We zien de CATs graag tegemoet!  
De Loupe-redactie

*Op 7 juni is het disciplineoverstijgend onderwijs aan de CAT gewijd.*

# Focus on Flow: Imaging the Human Microcirculation in Perioperative and Intensive Care Medicine

PAUL ELBERS, ANESTHESIOLOOG-INTENSIVIST

De microcirculatie is letterlijk van levensbelang omdat zij zuurstof en voedingsstoffen aflevert aan de weefsels. Tot voor kort was het moeilijk de microcirculatie te monitoren en vertrouwden anesthesiologen en intensivisten op globale hemodynamische parameters. Met de introductie van Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging en haar verbeterde opvolger Sidestream Dark Field (SDF) imaging is dit veranderd. Deze technieken genereren bewegende beelden van de microcirculatie en worden meestal toegepast onder de tong waardoor de microcirculatie live kan worden gevolgd. Bij sepsis toonden deze technieken aan dat een slechte microvasculaire flow geassocieerd was met orgaanfalen en sterfte. Nog belangrijker echter was de bevinding dat systemische hemodynamische parameters niet noodzakelijkerwijs de microcirculatie weerspiegelden. Om te onderzoeken of dit ook in andere klinische situaties zou gelden werd op de afdeling Anesthesiologie, Intensive Care en Pijnbestrijding een groot aantal studies opgezet.



Het proefschrift begint met het voorstel om de microcirculatie centraal te stellen bij shock. Wellicht is het klassieke shockmodel, dat hypovolemische, obstructieve, cardiogene en distributieve shock propageert niet meer voldoende. Verschillende ziektebeelden die met shock gepaard gaan laten namelijk op microcirculatie-niveau zeer verschillende beelden zien. Daarom wordt voorgesteld de microcirculatie te gebruiken om shocktypes te definiëren. Vervolgens werd de SDF camera in uiteenlopende klinische scenario's gebruikt. Dit bracht opvallende zaken aan het licht:

- Bij chronische myeloïde leukemie bestaan er gebieden met een hyperdynamische microcirculatie in de onmiddellijke nabijheid van gebieden met opvallend gestagneerde bloedstroom en uitval van capillairen. Na behandeling was de microcirculatie weer normaal, terwijl

de systemische hemodynamiek onveranderd was.

- Bij gebruik van ketanserine tegen hypertensie na extracorporele circulatie bleek dat de bedoelde bloeddrukdaling geen invloed had op de microvasculaire flow door shunting via de grotere vaten van de microcirculatie.
- Tijdens reanimatie met het LUCAS compressie/decompressie systeem bleek dat dit inderdaad leidt tot capillaire flow. Maar die flow verbeterde enorm nadat er weer spontane circulatie was verkregen. De microvasculaire perfusie bleek relatief onafhankelijk van de bloeddruk.
- Bij patiënten die aortaboogchirurgie ondergingen werd de microcirculatie in beeld gebracht rondom het bij deze operaties noodzakelijke hypotherme circulatiearrest. Het bleek dat de flow in de capillairen tot stilstand kwam na gemiddeld 45 seconden na circulatiestilstand. Maar de bloedstroom in de grotere vaten van de microcirculatie ging nog door. Ook dit was relatief onafhankelijk van de systemische hemodynamische parameters.
- Bij gebruik van pulsatiele perfusie met de hartlongmachine bleek de microvasculaire flow niet anders te zijn dan bij niet-pulsatiele perfusie.
- Bij patiënten bij wie een intra-aortale ballonpomp werd verwijderd bleek de

microvasculaire flow te verbeteren, ondanks dat systemische hemodynamische parameters niet veranderden.

## Conclusies en gevolgen voor de kliniek

Al deze studies bewijzen dat de discrepantie tussen de microcirculatie en systemische hemodynamische parameters, zoals die gezien wordt bij sepsis, tevens bestaat in niet-septische patiënten binnen de perioperatieve en in de intensive care geneeskunde. De belangrijkste boodschap is steeds dezelfde: de microcirculatie wordt niet noodzakelijkerwijs weerspiegeld door systemische hemodynamische parameters zoals hartfrequentie, arteriële en veneuze bloeddruk, hartminuutvolume of de zogenaamde oxygen derived parameters waaronder veneuze oximetrie.

Het is nog te vroeg om de microcirculatie als basis te gebruiken voor klinische interventies, met name door het ontbreken van trials gericht op outcome. Maar de opkomst van beeldvormende technieken zoals OPS- en SDF imaging heeft ervoor gezorgd dat de microcirculatie een stevige plek heeft gekregen in het gedachtegoed van de anesthesioloog en intensivist van vandaag. Het bewaken van systemische hemodynamische parameters blijft belangrijk, maar dit proefschrift heeft bijgedragen aan de microcirculatie als klinisch concept. 



## Met verband!

INGRID KORENROMP, ONDERZOEKER



Na de operatie...

Lees de twee teksten in het kader hieronder. Aan welke tekst geeft u de voorkeur?

### Tekst 1

"De wond is gehecht. U krijgt een drukverband. U mag weer naar huis. Zorg dat iemand u op komt halen. De verdoving is nog niet uitgewerkt. U kunt nog niet zelf autorijden of fietsen."

### Tekst 2

"Nadat de wond gehecht is, krijgt u een drukverband. Daarna mag u weer naar huis. Zorg dat iemand u op komt halen. De verdoving is namelijk nog niet uitgewerkt, waardoor u zelf nog niet kunt autorijden of fietsen."

Hoogstwaarschijnlijk zult u kiezen voor de tweede tekst. Deze is niet alleen prettiger om te lezen, maar bovendien ook beter te begrijpen. Ook uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat wij een tekst met droge opsommingen van (overigens) correcte feiten minder goed begrijpen dan 'lopende' teksten waarin verbindingswoorden gebruikt zijn. Als u bovenstaande teksten nog eens bekijkt, ziet u dat er in Tekst 2 slechts de volgende woorden zijn toegevoegd: nadat, daarna, namelijk en waardoor.

Vier simpele woorden die dezelfde boodschap een stuk helderder maken. In vaktaal heten dit soort woorden verbindingswoorden.

### En toen... en toen...

Er bestaan veel verbindingswoorden. In uw schoolopstel van vroeger schreef ook u ongetwijfeld: "...en toen... en toen... en toen..."; prachtige verbindingswoorden die de volgorde in de tijd aangeven. Waarschijnlijk hebben we deze constructie inmiddels vervangen door: "Eerst... daarna... en tot slot..." Behalve het aanduiden van tijd, kunnen verbindingswoorden ook aangeven dat het verband een oorzaak en gevolg, een tegenstelling, of bijvoorbeeld een conclusie betreft. Hieronder een overzicht met voorbeelden van verbindingswoorden en de bijbehorende verbanden:

### Verbindingswoorden

Verbindingswoorden zijn dus belangrijke hulpjes die het leesgemak en de begrijpelijkheid van de tekst vergroten. Daarom zal iedere schrijver ze moeten gebruiken. Dus, of het nu gaat om een patiëntenbrief of een wetenschappelijk artikel: "houd de tekst simpel, en leg het verband met zorg aan!"

### Verder lezen?

Zwakke lezers, sterke teksten? Effecten van tekst- en lezerskenmerken op het tekstbegrip en de tekstwaardering van vmbo-leerlingen. J.F.H. Land. ISBN 978 90 597 22965

opsomming	tijd	oorzaak, gevolg	voorwaarde	tegenstelling
ten eerste, ten tweede en, ook verder	nadat terwijl eerst, later	want doordat, omdat hierdoor	als indien wanneer	ondanks toch maar

vergelijking	voorbeeld	uitwerking	conclusie	samenvatting
net als alsof hetzelfde	zo zoals bijvoorbeeld	met name dat wil zeggen namelijk	dus concluderend hieruit volgt	kortom resumerend samengevat

## Kwakzalverij in de reguliere zorg

FRITS VAN DAM, SECRETARIS VERENIGING TEGEN DE KWAKZALVERIJ



Vroeger was het simpel. Je had wichelroedeloopers, antroposofisch genezers, kruidenvrouwtjes, magnetiseurs, piskijkers, homeopaten, iriscopisten en zelfbenoemde heiligen. In het algemeen werden zij beschouwd als behorend tot de folkloristische rafelranden van de reguliere zorg. Maar zo eenvoudig is het tegenwoordig niet meer. Want de alternatieve behandelaars – of complementaire therapeuten zoals zij zich tegenwoordig zo graag noemen – hebben zich de laatste jaren met veel succes genesteld in de wereld van de reguliere zorg.

Dat is bijvoorbeeld goed te zien aan de richtlijnen die door de Integrale Kanker Centra (IKC) zijn opgesteld (1). IKC's zijn regionale samenwerkingsverbanden tussen ziekenhuizen met als doel om er voor te zorgen dat er overal in Nederland goede kankerbehandeling beschikbaar is. Het St. Antonius Ziekenhuis maakt deel uit van het IKMN. Binnen een IKC worden in onderling overleg behandelingsrichtlijnen geformuleerd. De IKC's hebben richtlijnen opgesteld voor de palliatieve zorg, een nuttige zaak op zich ware het niet dat zij in deze richtlijnen nogal wat kwakzalverij opgenomen hebben(1).

In deze richtlijn worden een aantal complementaire behandelwijzen genoemd zoals: massage, toepassen van etherische oliën, ontspanningsoefeningen, luisteren naar muziek en Therapeutic Touch (TT). De belangrijkste overweging om aandacht aan Complementaire Zorg te besteden is "dat er zoveel vraag naar is van patiënten". De auteurs stellen echter wel dat "de beschreven interventies nauwelijks onderwerp van experimenteel wetenschappelijk onderzoek zijn geweest. "Dat betekent zeggen zij, "dat er nog onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid beschikbaar is". Waarom er dan toch een richtlijn wordt opgesteld is op z'n minst merkwaardig.

Veel aandacht wordt in de richtlijnen besteed aan etherische oliën. Daar wordt hoog van opgegeven. In de richtlijnen van de IKC's staat er het volgende over te lezen: "Elke etherische olie heeft een eigen werking op lichamelijk en psychisch gebied. Patiënten blijken door massage met etherische olie ontspanning, troost en bekrachtiging te vinden. Door toepassing van etherische olie kan ook verbetering van diverse klachten optreden, met name van spanning, onrust, angst en somberheid. De laatste jaren is er meer aandacht voor de helende eigenschappen van de omgeving (healing environment). Verdamping van een prettige etherische olie kan daar een bijdrage aan leveren". Enig bewijs ontbreekt volledig. Een andere complementaire behandelwijze die behandeld wordt is muziektherapie. Muziek staat in de richtlijn te lezen heeft invloed op vegetatieve functies (spiertonus, ademhaling, bloeddruk, pols) en kan daardoor zowel lichamelijk ontspannend als activerend werken. In het handboek Oncologie (2), waar

deze richtlijnen op gebaseerd zijn staat dat er ook contra-indicaties zijn voor muziektherapie zoals slechthorendheid!

Het is de bedoeling van de auteurs van het Oncologieboek (2) om de reguliere zorg-aanbieders en de complementaire zorg meer naar elkaar toe te laten groeien waarbij gestreefd wordt naar een klimaat waarin het logisch is het effect van de laatste zorgvorm te gaan meten. Bedoelen ze dat ze een dubbelblind onderzoek willen uitvoeren waarbij geraniumolie vergeleken wordt met Chanel nr 5? Of dat er een trial naar het effect van een onzinnige interventie als Therapeutic Touch moet worden opgezet? Er zijn in de ziekenhuizen toch wel belangrijkere dingen te onderzoeken.

In perifere ziekenhuizen zoals het St. Antonius Ziekenhuis ligt de nadruk op patiëntenzorg. De wetenschappelijke activiteiten die in veel perifere ziekenhuizen worden verricht zijn dan ook vaak gelieerd aan de kliniek. Infiltratie van kwakzalverij in de reguliere zorg ligt op de loer, zie het IKC-voorbeeld. In veel ziekenhuizen – overigens niet alleen de perifere – wordt soms openlijk geflirt met niet-bewezen of onwetenschappelijke behandelmethoden. Regelmatig worden – soms onder de vlag van een 'betrouwbare' partner – symposia georganiseerd of gefaciliteerd waarin deze methoden worden belicht. In mijn ogen een slechte ontwikkeling. Meer en meer blijkt kritische beoordeling van symposiumaanvragen op zijn plaats. ◻

1) <http://www.pallialine.nl>

2) Oncologieboek, A.de Graeff, E.H. Verhagen, M.R. Eliel, G.M. Heselman G.J. Kroeze-Hoogendoorn, Oncologieboek, IKMN, 2002, ISBN 90-5453-007-3



Nature Medicine 2011;17(1):110-6

## Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy

Bouman HJ, Schömig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhäuser C, Waldmann C, Schmalz HG, ten Berg J, Taubert D.

### TOELICHTING

HELEEN BOUMAN, ARTS ONDERZOEKER CARDIOLOGIE

Het geneesmiddel clopidogrel (Plavix) voorkomt trombose in de geplaatste stent na een dotterbehandeling (stent trombose). Helaas werkt clopidogrel in sommige patiënten onvoldoende, met als gevolg een verhoogde kans op stent trombose bij 5% van de patiënten.

Clopidogrel moet na inname van de tablet eerst worden geactiveerd in het lichaam om werkzaam te zijn. Voorheen werd gedacht dat het leverenzym CYP2C19 de belangrijkste stap in deze activatie vormde. Echter, hiermee is slechts een beperkt gedeelte van de variatie in respons op clopidogrel te verklaren.

In deze studie onderzochten we hoe clopidogrel precies geactiveerd wordt. Het bleek dat het enzym paraoxonase-1 (PON-1) in het bloed van de patiënt het belangrijkste enzym is dat clopidogrel activeert.

Personen bij wie PON-1 minder actief is door een genetische variatie, maken minder van de actieve vorm van clopidogrel aan. In een grote groep patiënten die een dotterbehandeling ondergingen, werd gevonden dat deze patiënten daardoor meer kans hebben op het krijgen van een stent trombose.

De ontdekking van de genetische afwijking in PON-1 als veroorzaker van de slechte werkzaamheid van clopidogrel is belangrijk. Mogelijk kan het vaststellen van deze afwijking helpen om stent trombose te voorkomen. Bijvoorbeeld door de behandeling van mensen met een genetische afwijking in PON-1 aan te passen.

Clinical efficacy of the antiplatelet drug clopidogrel is hampered by its variable biotransformation into the active metabolite. The variability in the clinical response to clopidogrel treatment has been attributed to genetic factors, but the specific genes and mechanisms underlying clopidogrel bioactivation remain unclear. Using in vitro metabolomic profiling techniques, we identified paraoxonase-1 (PON1) as the

crucial enzyme for clopidogrel bioactivation, with its common Q192R polymorphism determining the rate of active metabolite formation. We tested the clinical relevance of the PON1 Q192R genotype in a population of individuals with coronary artery disease who underwent stent implantation and received clopidogrel therapy. PON1 QQ192 homozygous individuals showed a considerably higher risk than RR192

homozygous individuals of stent thrombosis, lower PON1 plasma activity, lower plasma concentrations of active metabolite and lower platelet inhibition. Thus, we identified PON1 as a key factor for the bioactivation and clinical activity of clopidogrel. These findings have therapeutic implications and may be exploited to prospectively assess the clinical efficacy of clopidogrel.

## $^{18}\text{F}$ -FDG PET in sarcoidosis



Sarcoïdose is een granulomateuze ontstekingsziekte die alle organen kan aantasten en waarbij het voor de behandelend specialist lastig kan zijn om vast te stellen of de ziekte nog actief is. Het vaststellen van sarcoïdose activiteit is momenteel gebaseerd op een combinatie van diverse onderzoeken, zoals de klachten van de patiënt, lichamelijk onderzoek, thorax foto, broncho-alveolaire lavage (BAL), serum markers en seriële longfunctie testen. Echter, een betrouwbaar onderzoek om de activiteit van sarcoïdose te bepalen is tot op heden niet beschikbaar.

### RUTH KEIJSERS, NUCLEAIR GENEESKUNDIGE


$^{18}\text{F}$ -FDG PET is een nucleair geneeskundig onderzoek en in dit proefschrift wordt beschreven hoe deze techniek zich verhoudt tot de eerder genoemde activiteitsparameters.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET bleek sensitiever in het aantonen van actieve sarcoïdose dan de veelvuldig gebruikte serum markers angiotensin convertend enzyme (ACE) en soluble interleukine-2 receptor (sIL-2R). In vergelijking met  $^{67}\text{Ga}$  scintigrafie, bleek  $^{18}\text{F}$ -FDG PET beter in staat extrathoracale sarcoïdose lokalisaties aan te tonen en bovendien was de interobserver agreement beduidend hoger. Op basis van deze bevindingen, maar ook omdat de stralingsdosis voor  $^{67}\text{Ga}$  scintigrafie hoger is en de patiënt twee maal naar het ziekenhuis moet komen, heeft  $^{18}\text{F}$ -FDG PET de voorkeur.

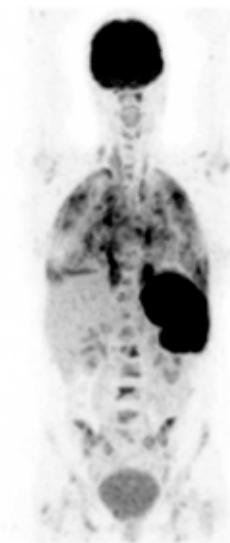
In een BAL correleert het aantal neutrofielen met het optreden van longfibrose op termijn. In een vergelijking tussen BAL-parameters en de mate van activiteit in het longparenchym, uitgedrukt als standardized uptake value (SUV), correleerde het aantal neutrofielen met de SUV, suggererend dat een hoge parenchymateuze activiteit wellicht correleert met het optreden van fibrose. Patronen van activiteit in de longen, zichtbaar middels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, correleerden met de longfunctionele bevindingen na één jaar. In patiënten waarbij de PET scan activiteit toonde in (vrijwel) het gehele longparenchym werd een achteruitgang van de diffusiecapaciteit (DLCO) gezien wanneer er geen behandeling werd ingesteld. Als er

in patiënten met vergelijkbare afwijkingen wél medicatie werd gestart, verbeterde de DLCO, vitale capaciteit en forced expiratory volume in één seconde, wat suggereert dat de PET scan weergeeft hoeveel longfunctionele verbetering er bereikt kan worden. In patiënten zonder afwijkingen in het longparenchym op de PET scan werd na één jaar geen verandering gevonden in de longfunctie waardoor een afwachtende houding van de longarts bij een dergelijk PET beeld verantwoord lijkt.

Om te evalueren of het effect van therapie ook te monitoren is middels  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, werden de veranderingen tijdens de behandeling met infliximab vergeleken met de eerder genoemde markers voor sarcoïdose activiteit. Hierbij bleek dat de veranderingen zichtbaar op de PET scan overeen kwamen met de klinische respons en PET dus een betrouwbare techniek is om het effect van therapie te evalueren.

Tot op heden zijn er geen andere studies beschikbaar waarbij  $^{18}\text{F}$ -FDG PET geëvalueerd is voor monitoring van de therapie of is vergeleken met BAL parameters en outcome. Op dit moment lijkt het gebruik van  $^{18}\text{F}$ -FDG PET dan ook voorbehouden aan die patiënten die verdacht worden van actieve sarcoïdose waarbij conventionele activiteitsmarkers geen uitsluitsel kunnen geven. Vervolgonderzoek richt zich op kwantificering van  $^{18}\text{F}$ -FDG opname in het longparen-

chym en longfunctionele uitkomst. Ook het fenotyperen van sarcoïdose gebaseerd op  $^{18}\text{F}$ -FDG PET en de correlatie met verschillende genotypen zal een belangrijk deel van onderzoek vormen. 



*$^{18}\text{F}$ -FDG PET van een patiënt met sarcoïdose, vervaardigd om de uitgebreidheid van de ziekte vast te stellen. PET toont onregelmatige afwijkingen in het longparenchym alsook actieve lymfeklieren in de hili en mediastinum, hals en oksels alsook een zeer grote en actieve milt en uitgebreide beenmerg lokalisaties.*

# Strategieën van longverpleegkundigen om het zelfmanagement van COPD-patiënten te bevorderen

Verpleegkunde 2010; 25(4):4-12

Remco Verbrugge, Fijgje de Boer en Jean-Jacques Georges



Remco Verbrugge

## Toelichting


Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer 2,75 miljoen sterfgevallen per jaar. In 1990 stond COPD nog op plaats 6 op de lijst van wereldwijde doodsoorzaken; voorspeld is dat het in 2020 op de derde plaats zal staan.

Omdat geringe lichamelijke inspanningen tot vermoeidheid en ademnood kunnen leiden, zijn COPD-patiënten geneigd hun dagelijkse activiteiten te beperken. Dit heeft nadelige gevolgen voor hun conditie en hun sociale leven en kan uiteindelijk tot sociaal isolement leiden. Door toepassing van specifieke strategieën zoals kennisoverdracht gericht op stoppen met roken, voedingsadvies, lichaamsbeweging, medicatiegebruik, symptoomherkenning en zuurstoftherapie, kunnen longverpleegkundigen een grote

betekenis hebben bij het bevorderen van zelfmanagement. Daarnaast is het van belang dat COPD-patiënten voldoende vertrouwen hebben in hun eigen vermogen om met de gevolgen van de ziekte om te gaan (self efficacy). Eerder onderzoek liet zien dat longverpleegkundigen die een verpleegkundig spreekuur houden, onvoldoende kennis bezitten over wetenschappelijk onderbouwde strategieën die toegepast kunnen worden om zelfmanagement bij COPD-patiënten te bevorderen. Onduidelijk is welke strategieën wel worden toegepast. Met ons onderzoek hebben we getracht inzicht te verkrijgen in de werkwijze van longverpleegkundigen tijdens het spreekuur met COPD-patiënten en met name in de strategieën die zij toepassen om zelfmanagement bij COPD-patiënten te bevorderen.

Om diepgaande informatie over de werkwijze van longverpleegkundigen te kunnen verzamelen is gebruikgemaakt van een kwalitatieve onderzoeksmethode volgens de Grounded Theory Approach. Het onderzoek vond plaats in het St. Antonius Ziekenhuis locaties Overvecht en Oudenrijn, de thuiszorgorganisaties Aveant en Vitras en het UMC Utrecht. Er werd gekozen voor verschillende typen zorgorganisaties, zodat vanuit verschillende invalshoeken informatie verzameld kon worden. Gegevensverzameling vond plaats door middel van open interviews. Er zijn 19 longverpleegkundigen benaderd met het verzoek tot deelname aan dit onderzoek; vijf zagen ervan af.

De resultaten van ons onderzoek laten zien dat in de ondersteuning en begeleiding tijdens het longverpleegkundig spreekuur het stoppen met roken centraal staat. Verder wordt aandacht besteed aan inhalatiemedicatie. Andere zelfmanagementstrategieën die longverpleegkundigen toepassen zijn: toepassing van specifieke gesprekstechnieken zoals motiverende gespreksvoering, actief luisteren en confronteren, doorverwijzen naar andere disciplines zoals naar maatschappelijk werker, diëtiste, fysiotherapeut en psycholoog. Daarnaast worden de patiënt handreikingen geboden om in het dagelijks functioneren adequaat met de ziekte om te gaan.

Geconcludeerd kan worden dat het verpleegkundig spreekuur voor COPD-patiënten voornamelijk gericht is op het stoppen met roken. Tijdens het longverpleegkundig spreekuur zou – naast het stoppen met roken – meer aandacht besteed kunnen worden aan andere zelfmanagementstrategieën, zoals het bevorderen van self-efficacy, aandacht voor voldoende bewegen en gezonde voeding. Nader onderzoek naar het effect van de verschillende zelfmanagementstrategieën in relatie tot de kenmerken van de patiënt, zal kunnen bijdragen aan het beter afstemmen van het longverpleegkundig spreekuur aan de behoeftes en mogelijkheden van de patiënt. 



Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2010; Epub ahead of print

## The maxilla-nasion-mandible angle: a new method to assess profile anomalies in pregnancy

de Jong-Pleij EA, Ribbert LS, Manten GT, Tromp E, Bilardo CM

### TOELICHTING ELS DE JONG-PLEIJ, ECHOGRAFISTE

De beoordeling van het foetale profiel is inmiddels een belangrijk onderdeel van het echoscopisch onderzoek. De voor-achterwaartse positie van de kaken bepaalt in grote mate de convexiteit (of ronding) van het profiel. Bij retrognathie (naar achter geplaatste onderkaak) of schizis is het profiel vaak 'ronder', terwijl bij hypoplasie van de bovenkaak (zoals bij Down syndroom en een aantal andere zeldzame syndromen) het profiel vaak 'platter' is dan normaal. In dit onderzoek is, vanaf de 16e zwangerschapsweek, echoscopisch een nieuwe hoekmeting getoetst: de Maxilla-Nasion-Mandible angle (MNM hoek). De MNM hoek objectiviert de positie van de kaken. In een groep van 241 gezonde kinderen was de hoek stabiel (13,5 °). In een groep van 18 kinderen met een afwijking of syndroom was de hoek vergroot bij alle kinderen met retrognathie of schizis. De hoek was juist verkleind bij 2 van de 3 kinderen met Down syndroom, bij 1 kind met Apert syndroom en bij 2 kinderen met Thanatophore dysplasie. De MNM

hoek kan daarom behulpzaam zijn bij het opsporen en objectiveren van profielafwijkingen.



### OBJECTIVES

To collect normative data and test the feasibility and reproducibility of the maxilla-nasion-mandibula (MNM) angle between 16 and 36 weeks' gestation and its diagnostic ability in a group of pathological cases.

### METHODS

The MNM angle is defined as the angle between the intersection of the maxilla-nasion and mandible-nasion lines in the exact median plane. After assessing reproducibility, the MNM angle was measured in 3D volumes in 241 fetuses cross-sectionally and in 11 fetuses

longitudinally. The MNM angle was then tested in 18 pathological cases with facial malformations or syndromes with specific facial features.

### RESULTS

The MNM angle could be measured in 93.1% of the cases. The intra- and interobserver ICC variability was 0.92 and 0.81 respectively. The difference between paired measurements performed by one or two observers was less than 2.5° and 3.6° respectively in 95% of the cases. The mean MNM angle was 13.5° and did not significantly change during pregnancy. The MNM angle was above the 95th percentile in

all cases of retrognathia and maxillar alveolar ridge interruption. The MNM angle was below the 5th percentile in Apert syndrome, thanatophoric dysplasia and in 2 of the 3 Down syndrome cases.

### CONCLUSIONS

The feasibility and reproducibility of the MNM angle is good. The MNM angle can be used to evaluate the convexity of the fetal profile by enabling an objective assessment of the anteroposterior relationship of the jaws and it may therefore be of help in the diagnosis of retrognathia, maxillar alveolar ridge interruption and flat profile.



Vaccine 2011;29(4):675-80

## Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients.

Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Rijkers GT.

### TOELICHTING

AAFKE MEERVELD, ARTS-ASSISTENT INTERNE GENEESKUNDE

Patiënten zonder milt hebben een verhoogd risico op een ernstig verlopende infectie met gekapselde bacteriën, waaronder de pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*), de meningokok (*Neisseria meningitidis*) en Hib (*Haemophilus influenzae* type b). Een dergelijke infectie heet een "overwhelmings post-splenectomy infection", afgekort OPSI. De morbiditeit en mortaliteit van een OPSI is aanzienlijk. Om de kans op het krijgen van een infectie te verkleinen, worden patiënten zonder milt gevaccineerd tegen de drie bovengenoemde bacteriën.

Vanaf 1983 wordt er gevaccineerd met pneumokokkenpolysaccharidevaccins (PPV23). Dit zijn vaccins waardoor wel antistoffen worden gevormd, maar geen geheugen wordt opgebouwd. Met andere woorden, na ongeveer 5 jaar zijn de antistoffen uit het bloed verdwenen en moet de patiënt opnieuw gevaccineerd worden. Het is bekend dat patiënten zonder milt minder goed op deze polysaccharidevaccins reageren dan gezonde volwassenen. In 1993 en 2006 werden conjugaatvaccins tegen Hib en tegen pneumokokken (PCV7)

in het RijksVaccinatieProgramma voor kinderen geïntroduceerd. Kinderen bouwen, net als patiënten zonder milt, geen geheugen op tegen polysaccharidevaccins en hebben meer baat bij conjugaatvaccins. In een conjugaatvaccin wordt een eiwit gekoppeld aan het antigeen waartegen gevaccineerd wordt; door dit eiwit wordt er wél geheugen gevormd en gaat men ervan uit dat gevaccineerden langdurig beschermd zijn. In het St. Antonius Ziekenhuis wordt sinds 2005 kennis verzameld over infectieproblematiek en respons op vaccinatie bij o.a. patiënten zonder milt, een samenwerkingsproject van de afdelingen Interne Geneeskunde en Medische Microbiologie en Immunologie. Wij besloten, vooruitlopend op een nieuwe vaccinatierichtlijn, onze patiënten te vaccineren met de conjugaat pneumokokken- en Hibvaccins en de respons (antistoftiters) te meten. Het bleek dat een aanzienlijk percentage van onze asplene patiënten een goede respons liet zien op de conjugaatvaccins. De auteurs van dit artikel hebben meegewerkt aan het opstellen van een nieuwe landelijke richtlijn voor mensen zonder milt, waarin conjugaatvaccins nu standaard worden aanbevolen.

We determined the immunogenicity of conjugated *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal vaccines by quantitative analysis of the antibody response in asplenic patients. To that end, we vaccinated 92 patients with a conjugated Hib vaccine and 54 received two doses of conjugated pneumococcal vaccine (PCV7), followed at six months by a plain polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23). Antibody concentrations were measured before and three weeks after vaccination. After one dose of pneumococcal conjugate vaccine,

46% of the patients reached the antibody threshold of  $\geq 1.0$  g/mL for all 7 tested vaccine serotypes. This percentage rose to 54% after the second dose of PCV7 and did not increase further after PPV23. Over 90% of patients had antibody concentrations  $\geq 1.0$  g/mL for at least 5 out of the 7 conjugated pneumococcal serotypes after 2 doses of PCV7. For serotypes, included in the PPV23 vaccine only, 25% [PPS3]-100% [PPS19A] of the patients reached antibody concentrations  $\geq 1.0$  g/mL after one dose of PPV23. For Hib, 97% of the patients

reached the threshold concentration of  $\geq 1.0$  g/mL after one dose of vaccine. It can be concluded that the majority of asplenic patients had a sufficient response to conjugated vaccines against *Streptococcus pneumoniae* and Hib, reflected by a  $\geq 1.0$  g/mL antibody response. Inclusion of conjugated pneumococcal polysaccharide vaccines might be of additional value in the vaccination schedule for asplenic patients because of their high immunogenicity.



British Journal of Clinical Pharmacology 2011; 71(1):34-40  
**Comparative evaluation of atracurium dosed on ideal body weight vs. total body weight in morbidly obese patients**

van Kralingen S, van de Garde EM, Knibbe CA, Diepstraten J, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Dongen EP

**TOELICHTING**  
 SIMONE VAN KRALINGEN, ANESTHESIOLOOG

Atracurium is een vaak gebruikte niet-depolariserende spierverslapper waarvan de afbraak afhankelijk is van Hofmannse eliminatie en non-specifieke esterase hydrolyse en daarmee onafhankelijk van lever- en nierfunctie. Over het gebruik van atracurium in morbide obese patiënten is de literatuur tegenstrijdig. Zowel doseringen gebaseerd op lean body mass, totaal lichaamsgewicht als totaal lichaamsgewicht met een dosisreductie worden voorgesteld. Een spierverslapper wordt gebruikt om adequate intubatiecondities te creëren bij de inleiding van anesthesie. Echter, bij de uitleiding moet de spierkracht weer volledig hersteld zijn om de patiënt zelf te laten ademen. Dit is met name van belang bij morbide obese patiënten, aangezien deze patiëntgroep snel desatureert. Een belangrijke vraag in dit perspectief is of een hogere dosering in morbide obese patiënten gegeven moet worden en, zo ja, hoe deze dosis verhoogd moet worden. Doel van deze gerandomiseerde dubbelblinde studie was het evalueren van de tijdsduur van het effect van atracurium 0.5 mg/kg gebaseerd op ideaal lichaamsgewicht versus totaal lichaamsgewicht in morbide obese patiënten. De effecten van deze twee doses werden primair geëvalueerd met behulp van de train-of-four-monitor en secundair door intubatie-condities en noodzaak tot het antagoneren met neostigmine.

Figure 1. Percentage of twitch response of neuromuscular train-of-four (TOF, square with solid line) after a bolus injection of atracurium 0.5 mg per kg ideal body weight (IBW, n=9, top) and 0.5 mg per kg total body weight (TBW, n=10, bottom) versus time. In one patient of the ideal body weight group, TOF measurements were unavailable during time=40 and time=50 minutes due to a temporary technical error (dotted line). In another patient in the ideal body weight group, TOF equipment was not working fully (open square).

Figure 2. Time to recovery of the twitch response of the neuromuscular train-of-four (TOF) to 5% versus dose of atracurium based on total body weight (cross, n=9) and ideal body weight (filled diamond, n=8)

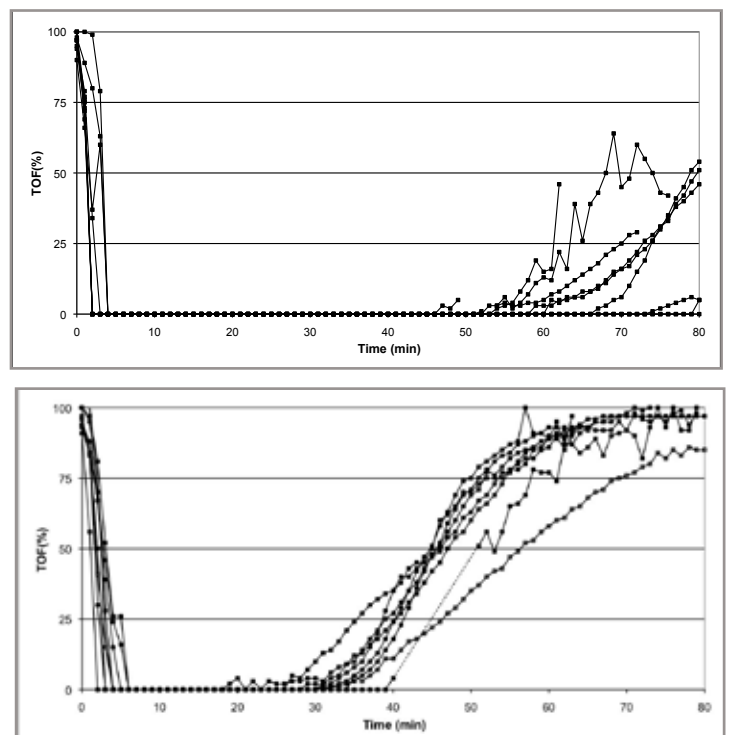


Figure 1

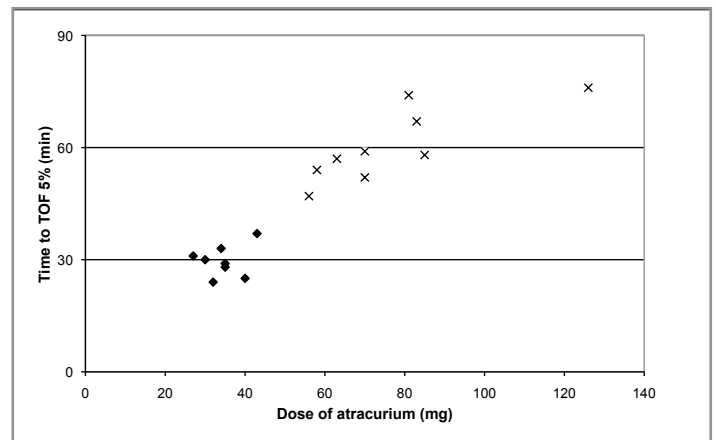


Figure 2



## AIMS

This double blind randomised study evaluated atracurium dosing based on ideal body weight versus total body weight for muscle relaxation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery.

## METHODS

Twenty patients (body weight 112–260 kg, BMI 38–79 kg.m<sup>-2</sup>) were randomised to receive atracurium 0.5 mg per kg ideal body weight versus 0.5 mg per kg total body weight. Primary endpoint was neuromuscular blockade using train-of-four-ratios (TOF-ratios) and secondary endpoints

were intubation conditions and need for antagonism with neostigmin.

## RESULTS

In the ideal body weight group, times to recovery of TOF-ratio from zero to 5%, 50% and 75% were significantly shorter (TOF-ratio from zero to 5%: mean difference 30 min [95% CI 23–39 min]) and with lower variability compared to the total body weight group. In the total body weight group there was a significant correlation between atracurium dose and time to a TOF-ratio of 5% ( $r=0.82$ ,  $p<0.001$ ), which was absent in the ideal body weight group ( $r=0.24$ ). In both

groups, intubation conditions were good while 70% of the patients in the total body weight group needed neostigmin at the end of surgery compared to 0% in the ideal body weight group.

## CONCLUSIONS

In morbid obesity (112–260 kg), atracurium 0.5 mg per kg ideal body weight results in a predictable profile of muscle relaxation allowing for adequate intubation conditions and recovery of muscle strength to a TOF-ratio >90% within 60 minutes with lack of need for antagonism. A dose-dependent prolongation of action is shown when dosing is based on total body weight.

# STATISTIEK



## Richtlijnen voor observationeel onderzoek

ELLEN TROMP, METHODOLOOG

De statistiek rubriek in de vorige LOUPE ging over 'gestructureerd kijken'. Gestructureerd kijken oftewel observationeel onderzoek geeft vaak meer informatie over oorzaken van ziekten en over bijwerkingen dan gerandomiseerd onderzoek.

### Richtlijnen

In tegenstelling tot andere soorten onderzoek zijn lange tijd geen richtlijnen geweest met betrekking tot de rapportage van observationeel onderzoek. Dit is jammer omdat het bij een goede rapportage makkelijker is de zwakke en sterke punten in een studie te herkennen. Je kan beter inschatten of de studieresultaten te generaliseren zijn en bovendien kan je beter oordelen in welke mate de resultaten in

systematische reviews geïncorporeerd kunnen worden.

Voor verschillende soorten onderzoek bestaan al richtlijnen: voor de rapportage van klinische trials zijn de CONSORT-richtlijnen ([www.Consort-Statement.org](http://www.Consort-Statement.org)), voor systematische reviews het PRISMA-statement ([www.Prisma-Statement.org](http://www.Prisma-Statement.org)) en voor diagnostisch onderzoek de STARD-richtlijnen ([www.Stard-Statement.org](http://www.Stard-Statement.org)). Deze richtlijnen hebben gezorgd voor een verbeterde kwaliteit van de verslaglegging van onderzoeksresultaten in medische tijdschriften.

### STROBE-richtlijnen

De verscheidenheid aan vormen van observationeel onderzoek maakt het moeilijk om te zeggen wat een goede rap-

portage van observationeel onderzoek is. Er kunnen drie 'oervormen' van observationeel onderzoek onderscheiden worden: cohort-studies, case-controle studies en cross-sectioneel onderzoek. Voor al deze studies zijn vanaf november 2007 de STROBE-richtlijnen (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, zie ook [www.Strobe-statement.org](http://www.Strobe-statement.org)) ontwikkeld. Het is een lange lijst waarin 22 punten staan die in een onderzoeksverslag aan bod dienen te komen. Achttien punten zijn gemeenschappelijk voor de drie type designs, terwijl de vier overige punten verschillend ingevuld worden voor respectievelijk cohortonderzoek, case-controle of cross-sectioneel onderzoek. □



American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2010;  
182(11):1419-1425

## Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort.

van Moorsel CHM, van Oosterhout MFM, Barlo NP, de Jong PA, van der Vis JJ, Ruven HJT, van Es HW, van den Bosch JMM, Grutters JC.

### TOELICHTING

COLINE VAN MOORSEL, HOOFD ONDERZOEK ILD RESEARCH GROEP LONGZIEKTEN

Idiopathische Pulmonale Fibrose is een zeldzame aandoening waarvan de oorzaak onbekend is. De gemiddelde leeftijd van de patiënt is 60-65 jaar en de meeste patiënten overlijden binnen 1 tot 5 jaar aan de ziekte. Op dit moment is er geen therapie die de ziekte kan stoppen of zelfs maar vertragen.

In het St. Antonius Ziekenhuis hebben we een relatief grote groep patiënten met Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF). Hierbinnen valt het op dat veel patiënten aangeven een familielid met dezelfde aandoening te hebben, zoals één van de ouders, een broer, zus of eigen kind. Bij een zeldzame aandoening vermoeden we dan dat de ziekte erfelijk is. Van deze patiënten en hun zieke familieleden hebben

we DNA verzameld en het gen geanalyseerd dat codeert voor Surfactant Proteïne C (SFTPC). In ons lichaam wordt Surfactant Proteïne C gemaakt door één type cel, de alveolaire type II cel, die verantwoordelijk is voor het onderhoud van de luchtblaasjes. Uit mutatie analyse bleek dat 25% van de families met IPF een mutatie in SFTPC heeft. Nadere analyse van de radiologie liet zien dat deze families gekenmerkt worden door een afwijkend patroon in de longen (gezien op high resolution computed tomography). Deze studie laat zien dat bij veel families de oorzaak van de ziekte hetzelfde is en ligt in het disfunctioneren van de alveolaire type II cel. Deze cel wordt daarmee in de toekomst cruciaal voor de ontwikkeling van therapieën om het ontstaan en het fatale beloop van IPF tegen te gaan.

### RATIONALE

Familial clustering of adult idiopathic interstitial pneumonias (IIP) suggests that genetic factors might play an important role in disease development. Mutations in the gene encoding surfactant protein C (SFTPC) have been found in children and families with idiopathic pneumonias, whereas cocarriage of a mutation in ATP-binding cassette subfamily A member 3 (ABCA3) was postulated to have a disease-modifying effect.

### OBJECTIVES

To investigate the contribution of SFTPC mutations to adult familial pulmonary fibrosis (FPF) and the disease-modifying effect of mutations in ABCA3 within their families.

### METHODS

Twenty-two unrelated patients with FPF (10%) were identified within our single-center cohort of 229 patients with IIP. SFTPC was sequenced in 20 patients with FPF and 20 patients with sporadic IIP. In patients with an SFTPC mutation, sequencing of ABCA3 was performed. Discovered variants were typed in more than 100 control subjects and 121 additional patients with sporadic IIP.

### MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS

In 5/20 unrelated patients with FPF (25%; confidence interval, 10-49) a mutation in SFTPC was detected: M71V, IVS4+2, and three times I73T. No mutations were detected in the sporadic or control cohort. Patients with SFTPC mutations presented

with a histopathological pattern of usual interstitial pneumonia and nodular septa thickening and multiple lung cysts in combination with ground glass or diffuse lung involvement on chest high-resolution computed tomography. Two variants in ABCA3 were found in adult patients with FPF but not in affected children.

### CONCLUSIONS

Mutations in SFTPC are a frequent cause of FPF in adult patients in our cohort. Nonclassifiable radiological patterns with cystic changes and histopathological patterns of usual interstitial pneumonia are characteristics of adult SFTPC mutation carriers.



Endoscopy 2010; 42(12):1030-1036

## Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens

Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Bergman JJ.

### TOELICHTING

LORENZA ALVAREZ HERRERO, RESEARCH MEDEWERKER MDL

Endoscopische resectie is sinds enkele jaren de eerste keus behandeling voor oppervlakkige adenocarcinomen in de slokdarm en cardia. Met deze techniek wordt de tumor poliklinisch door een MDL-arts endoscopisch verwijderd. Dit is echter alleen voldoende voor oppervlakkig groeiende tumoren met een laag risico op lymfkliermetastasen. In geval van hoog risico is alsnog een slokdarmresectie nodig. Uit chirurgische onderzoeken is bekend dat naarmate de tumor dieper infiltreert, de kans op lymfkliermetastasen groter is. We vermoeden echter dat deze chirurgische series de kans op lymfkliermetastasen bij oppervlakkig groeiende tumoren overschatten, doordat in slokdarmresectiepreparaten de infiltratiediepte van de tumor slechts per 5 mm is bepaald. In endoscopische resectiepreparaten wordt de infiltratiediepte nauwkeuriger bepaald (per 2 mm) wat mogelijk leidt tot het vinden van een lagere kans op lymfkliermetastasen. In deze

studie hebben we van patiënten met oppervlakkige adenocarcinomen in slokdarm of cardia de tumor infiltratiediepte in endoscopische resectie preparaten onderzocht en gekeken welke patiënten lymfkliermetastasen ontwikkelden. We vonden inderdaad een lagere kans op lymfkliermetastasen dan in de chirurgische series: geen van onze patiënten had lymfkliermetastasen. Dit zijn veelbelovende resultaten die bevestigen dat de groep patiënten met infiltratie in de muscularis mucosae terecht endoscopisch is behandeld. Ook laat dit zien dat sommige patiënten met submucosale tumorinfiltratie die nu alsnog een slokdarmresectie ondergaan, mogelijk ook voldoende hebben aan een endoscopische behandeling. Voor deze laatste groep moeten we gezien de kleine aantallen patiënten in deze studie en de relatief korte tijd dat ze gevolgd zijn nog wel afwachten of dit ook werkelijk zo is.

### BACKGROUND

Most risk estimations for lymph node metastasis in adenocarcinoma of the esophagus and cardia (AEC) with invasion into the muscularis mucosae (m3) or submucosa are based on surgical series. This study aimed to correlate the lymph node metastasis rate with m3 and submucosal infiltration depth of AEC in endoscopic resection specimens.

### METHODS

Patients undergoing endoscopic resection for AEC between January 2000 and March 2008 at two centers were included if the endoscopic resection specimen showed m3 or submucosal cancer. Infiltration into

the muscularis mucosae was defined as m3. Submucosal invasion was classified as sm1 ( $\leq 500 \mu\text{m}$ ) or sm2/3 ( $> 500 \mu\text{m}$ ). Exclusion criteria were chemotherapy or radiotherapy and nonradical endoscopic resection.

### RESULTS

82 patients included 57 with m3, 12 with sm1, and 13 with sm2/3 cancers. Of the tumors, 13 were poorly differentiated and five showed lymphovascular invasion. After initial endoscopic resection, seven patients underwent surgery and 75 endoscopic therapy. No lymph node metastases were found in 158 lymph nodes of the esophagectomy specimens and none of the endoscopically treated patients were

diagnosed with lymph node metastasis during a median follow-up of 26 months (interquartile range [IQR] 14 - 41).

### CONCLUSIONS

This study suggests that lymph node metastasis risk for m3 and submucosal AEC may be lower than has been assumed on the basis of surgical series, and that current guidelines are valid regarding suitability of m3 AECs for endoscopic therapy. It may also suggest that selected patients with submucosal cancers are also eligible for endoscopic management. Confirmation of these results is needed in larger series with longer follow-up.



## Acute pancreatitis: new frontiers in diagnosis and treatment

HJALMAR VAN SANTVOORT, ARTS HEELKUNDE

**Acute pancreatitis heeft bij ongeveer 20% van de patiënten een ernstig beloop, dat gepaard gaat met necrose van het pancreas parenchym en/of het peripancreatisch vetweefsel en dikwijls met snel progressief orgaanfalen. Bij de meerderheid van de patiënten blijft de necrose steriel en is conservatieve therapie adequaat. Bij ongeveer 30% ontstaat echter een secundaire bacteriële infectie van het necrotische weefsel. Indien invasieve interventie uitblijft zal dit bij nagenoeg alle patiënten leiden tot sterfte.**

In 2003 werd de Pancreatitis Werkgroep Nederland (PWN) opgericht. Het doel van dit samenwerkingsverband van o.a. chirurgen, maag-darm-leverartsen en radiologen uit meer dan 20 ziekenhuizen is het verbeteren van de behandelingsuitkomsten van acute pancreatitis door een combinatie van consultatie, centralisatie en multicentrisch onderzoek. De PWN werd de afgelopen jaren gecoördineerd vanuit het UMC Utrecht, maar het St. Antonius Ziekenhuis heeft hierin altijd een prominente rol gehad. In het huidige proefschrift zijn 19 studies gebundeld die tussen 2003 en 2009 werden uitgevoerd binnen de PWN op verschillende deelgebieden van acute pancreatitis:

### Het definiëren van acute pancreatitis en de complicaties

In een interobserver-studie en een systematisch literatuuronderzoek toonden wij aan dat de huidige internationale 'Atlanta-classificatie' voor het definiëren van acute pancreatitis en haar complica-

ties (bv. 'pseudocyste', 'pancreasabces') ernstige beperkingen heeft. Wij ontwierpen een nieuw classificatiesysteem met beschrijvende radiologische terminologie dat in een internationale interobserver-studie goede overeenstemming toonde. Dit nieuwe systeem is geïncorporeerd in de revisie van de wereldwijde classificatie.

### Het voorkomen van infecties bij acute pancreatitis

In een prospectieve observationele studie in 15 ziekenhuizen met 731 patiënten met acute pancreatitis toonden wij aan dat infectie bij een kwart van de patiënten optreedt en dat 80% van de patiënten die overlijden een infectie heeft. Er is dus behoefte aan nieuwe strategieën om infecties te voorkomen. In een meta-analyse toonden wij aan dat vroege enterale voeding, in vergelijking met parenterale voeding, leidt tot een vermindering van infecties en sterfte. In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial in 15 ziekenhuizen (PROPATRIA - Lancet 2008) vonden wij dat enteraal toegediende probiotica infecties niet verminderen. Probiotica bleken echter geassocieerd met een tot op heden onverklaarde toename van sterfte. Aanvullend onderzoek toonde aan dat het negatieve effect vooral optrad bij patiënten met (multi-)orgaanfalen.

### Vroege endoscopische interventie voor biliaire pancreatitis

Endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) met papillotomie zou bij patiënten met acute pancreatitis op basis van galstenen complicaties

kunnen voorkomen. Een ERCP wordt bij voorkeur alleen uitgevoerd bij patiënten met een hoge verdenking op choledocholithiasis. In een prospectieve analyse vonden wij dat veelgebruikte radiologische en biochemische parameters (leverfunctietesten) voor choledocholithiasis echter niet betrouwbaar zijn bij acute pancreatitis. In een meta-analyse van 3 gerandomiseerde trials vonden wij geen gunstig klinisch effect van vroege ERCP. In een prospectieve observationele studie bij 167 patiënten met voorspeld ernstige biliaire pancreatitis uit 15 ziekenhuizen bleek ERCP echter wel geassocieerd met minder complicaties.


### Interventie voor necrotiserende pancreatitis

Wij verrichtten een systematisch literatuuronderzoek, een retrospectieve case-matched studie, een interobserver-studie, een prospectieve observationele studie met 639 patiënten met necrotiserende pancreatitis en een gerandomiseerde gecontroleerde trial met 88 patiënten met (verdenking op) geïnfecteerde necrose in 19 ziekenhuizen (PANTER - New Engl J Med 2010). Samenvattend bleek dat minimaal invasieve interventies zoals percutane CT-geleide drainage en videoscopisch geassisteerde retroperitoneaal débriderement (VARD) veilig en zeer goed mogelijk zijn, en leiden tot een vermindering van grote complicaties op korte termijn (bv. nieuw orgaanfalen) en lange termijn (bv. diabetes mellitus de novo).

De resultaten beschreven in dit proefschrift hebben ertoe geleid dat in Nederland, en ook steeds vaker wereldwijd, de communicatie tussen klinici en onderzoekers over acute pancreatitis is verbeterd, er een beter begrip is over infecties bij acute pancreatitis en de mogelijkheden deze te voorkomen en de primaire behandeling van geïnfecteerde necrose pancreatitis niet langer bestaat uit primaire laparotomie, maar een zogenaamde

'step-up' procedure bestaande uit minimaal invasieve radiologische, endoscopische en chirurgische interventies. Door het onderzoek in ons unieke Nederlandse samenwerkingsverband is de uitkomst van

deze ernstige en complexe aandoening de afgelopen jaren verbeterd. Er zijn inmiddels verschillende nieuwe gerandomiseerde studies door de PWN gestart, waaronder de door het St. Anto-

nus geïnitieerde 'PONCHO-studie' naar de optimale timing van laparoscopische cholecystectomie bij milde biliaire pancreatitis. 

## PUBLICATIES KORT



**AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY 2010; 194(5):W445-51**

**REAL-TIME 3D FLUOROSCOPY GUIDANCE DURING NEEDLE INTERVENTIONS: TECHNIQUE, ACCURACY, AND FEASIBILITY.**

**BRAAK SJ, VAN STRIJEN MJL, VAN LEERSUM M, VAN ES HW, VAN HEESEWIJK JPM.**

Dit artikel beschrijft de klinische ervaringen met een nieuwe techniek om met behulp van real-time 3D imaging (CT) in combinatie met navigatiesoftware biopoten te nemen. Bij deze techniek wordt de af te leggen route voor de naald bepaald op basis van 3D-attenuatiebeelden en geprojecteerd op de real-time röntgenbeelden tijdens de interventie. In totaal is bij 139 patiënten met behulp van deze nieuwe techniek een naaldbiopst genomen. Dit betrof 37 thoracale procedures, 78 abdominale procedures en 30 procedures in het bewegingsapparaat. De mediane duur van de interventie was 29 minuten met een mediane doorlichtingstijd van nog geen 3 minuten. Er waren zeer weinig complicaties (< 5%). De auteurs beschouwen deze techniek als zeer veelbelovend.



**JOURNAL OF THORACIC & CARDIOVASCULAR SURGERY 2010; EPUB AHEAD OF PRINT**

**STENTLESS BIOLOGICAL VALVED CONDUIT FOR AORTIC ROOT REPLACEMENT: INITIAL EXPERIENCE WITH THE SHELHIGH BIOCONDUIT MODEL NR-2000C.**

**KAYA A, HEIJMEN RH, KELDER JC, SCHEPENS MA, MORSHUIS WJ.**

In deze studie werden de lange termijn resultaten beschreven van 175 patiënten die tussen 1998 en 2007 een operatie ondergingen aan de aortaklep en -wortel waarbij een specifieke bioprothese werd gebruikt. De mortaliteit in het ziekenhuis bedroeg 13.7%. Tijdens een gemiddelde follow-up van 3.1 jaar, vond er een re-operatie plaats bij 4.0% van de patiënten en ontwikkelde 7.3% een endocarditis van de biologische aortaklep. De vijf-jaars overleving was 54.6%. Deze matige resultaten hebben ertoe geleid dat er reeds gekozen is voor een andere operatie techniek. Tevens dienen de patiënten die reeds een dergelijke operatie ondergingen nauwkeurig vervolgd te worden.



**BJU INTERNATIONAL 2010; 106(6):822-826**

**A 10-YEAR FOLLOW-UP AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE, CONTACT LASER PROSTATECTOMY AND ELECTROVAPORIZATION IN MEN WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA; LONG-TERM RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL**

**HOEKSTRA RJ, VAN MELICK HH, KOK ET, BOSCH RJL**

Hoekstra et al. voerden een lange termijn follow-up studie uit naar de effecten van 3 typen behandeling voor benigne prostaat hypertrofie met mictieklachten. De effecten van transurethrale prostaatrectomie (TURP), contact laser prostatectomie (CLP) en electrovaporisatie (EVAP) werden vergeleken voor een aantal urodynamische en patientbelevingsfactoren. Gegevens van 66 patiënten op gemiddeld 10.1 jaar na behandeling werden geëvalueerd. Uit deze analyse bleek dat alle drie de behandelingen even effectief waren m.b.t. kwaliteit van leven, specifieke symptoomscores, PSA en prostaatvolume. Alleen na TURP was er een geringe significante persisterende verbetering van de maximale urineflow.



ARTIFICIAL ORGANS 2010; 34(12):1092-8.

AIR REMOVAL EFFICIENCY OF A VENOUS BUBBLE TRAP IN A MINIMAL EXTRACORPOREAL CIRCUIT DURING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING.

ROOSENHOFF TP, STEHOUWER MC, DE VROEGE R, BUTTER RP, VAN BOVEN WJ, BRUINS P.

In de cardiothoracale chirurgie neemt het gebruik van minimale extracorporele circuits (MECC) toe. Het minimale duidt op het ontbreken van volume opslag en bubble trap reservoirs, hetgeen de kans op gasvormige microembolieën zou kunnen vergroten. In deze studie werd het gebruik van een veneus ingebouwde bubble trap onderzocht op het voorkomen van gasvormige microembolieën. In een gerandomiseerde opzet van wel of geen veneus ingebouwde bubble trap, werd de studie na tussentijdse evaluatie van 23 patiënten afgebroken. Zowel het aantal als het volume van gasvormige microembolieën was significant lager bij het gebruik van een veneus ingebouwde bubble trap.



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 2010; 55(22):2446-55.

EFFECT OF EARLY, PRE-HOSPITAL INITIATION OF HIGH BOLUS DOSE TIROFIBAN IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION ON SHORT- AND LONG-TERM CLINICAL OUTCOME.

TEN BERG JM, VAN 'T HOF AW, DILL T, HEESTERMANS T, VAN WERKUM JW, MOSTERD A, VAN HOUWELINGEN G, KOOPMANS PC, STELLA PR, BOERSMA E, HAMM C; ON-TIME 2 STUDY GROUP

Onlangs werden de 1-jaars follow-up data van de gerandomiseerde On-TIME 2 studie gerapporteerd. In deze studie werd gekeken of patiënten met een acuut ST-elevatie myocard infarct die werden verwezen voor een spoed dotterbehandeling voordeel hadden bij pre-hospitale toediening van een hoge dosis tirofiban (een GP IIb/IIIa-blokker) bovenop een oplaaddosis van clopidogrel, aspirine en heparine. In totaal werden er 1398 patiënten gerandomiseerd naar tirofiban of placebo. Uit deze analyse bleek dat na 30 dagen er een significante reductie van het aantal atherotrombotische events in de tirofiban groep vergeleken met de placebo groep werd waargenomen. Bovendien was er een sterke trend richting een verminderde mortaliteit die behouden bleef na 1 jaar follow-up.



SEMINARS IN ARTHRITIS & RHEUMATISM 2010; EPUB AHEAD OF PRINT

RELATION OF SYSTEMIC AUTOANTIBODIES TO THE NUMBER OF EXTRAGLANDULAR MANIFESTATIONS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 65 PATIENTS IN THE NETHERLANDS.

TER BORG EJ, RISSELADA AP, KELDER JC.

Extraglandulaire manifestaties (EGM) worden frequent waargenomen bij patiënten met het syndroom van Sjögren. Het is nog altijd onduidelijk of er een relatie bestaat tussen EGM en de aanwezigheid van autoantistoffen. Alle patiënten met het primaire syndroom van Sjögren uit een groot, niet-academisch opleidingsziekenhuis werden retrospectief geanalyseerd. In deze groep van 65 patiënten werden zeer frequent systemische autoantistoffen aangetoond: anti-Sjögren syndroom A en/of B antigeen (SSA/SSB) (80%), immuunglobuline M-reumafactor (IgM-RF) (68%), en antinucleaire antistoffen (ANA) (77%). Er was een significante correlatie tussen het aantal systemische autoantistoffen en het aantal EGM ( $p = 0.025$ ). Anti-SSA had de hoogst voorspellende waarde. Deze bevindingen tonen aan dat een ontregeld immuunsysteem geassocieerd is met meer systemische manifestaties bij het syndroom van Sjögren.



NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 2011; 26(3):1042-5.

MANNANOSE-BINDING LECTIN (MBL2) AND FICOLIN-2 (FCN2) POLYMORPHISMS IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS WITH STAPHYLOCOCCAL PERITONITIS.

MEIJVIS SCA, HERPERS BL, ENDEMAN H, DE JONG B, VAN HANNEN E, VAN VELZEN-BLAD H, KREDIET RT, STRUIJK DG, BIESMA DH, BOS WJW

Mannose-binding lectin (MBL) en Ficoline-2 (FCN) zijn eiwitten die het complement systeem, een onderdeel van de aangeboren afweer tegen infecties, activeren. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in de genen van deze eiwitten beïnvloeden de functie van MBL en FCN. Zowel MBL als FCN spelen een belangrijke rol bij de binding van stafylokokken, een frequente veroorzaker van peritonitis bij patiënten op buikdialyse. We onderzochten patiënten met en zonder peritonitis en vonden dat SNP Thr236Met in het FCN2 gen, dat zorgt voor een verminderde binding aan stafylokokken, vaker voorkwam bij patiënten met peritonitis. Voor de onderzochte SNPs in het MBL2 gen vonden we geen verschillen.

## TEAMWORK, SYNERGIE & INNOVATIE

### VERSLAG VAN SYMPOSIUM OVER TOEGEPAST WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Na het symposium "Het St. Antonius Ziekenhuis onderzocht" was de opzet voor het 100 jarig jubileum symposium niet moeilijk. Het ziekenhuis heeft een kleurrijke onderzoekstraditie waaruit voor het Teamwork, Synergie & Innovatie thema volop gekozen kon worden. Na een goed bezochte startbijeenkomst heeft het organiserend comité de keuze gemaakt voor drie lijnen die ook dagelijks goed zichtbaar zijn in de klinische praktijk, namelijk cardiovasculair, oncologie en top-ziekenhuis.



L. Bras

De gedrevenheid van de gehele staf was zeer mooi waarneembaar bij de vraag om geschikte Nederlandse sprekers voor de onderwerpen in de parallelsessies te noemen. Zonder uitzondering werd een spreker uit eigen geleding voorgedragen.

Na de mooie opening door de dagvoorzitter prof. Hans Adriaansens, gevolgd door de boeiende voordracht over individuele farmacologische behandeling door prof. Catharijne Knibbe en dr. Vera Deneer was het op de dag zelf voor velen moeilijk te kiezen welke parallelsessie gevolgd zou worden. Het gevolg was dat alle zalen de gehele dag goed gevuld zijn geweest voor de zeer interessante

voordrachten en bij herhaling de toehoorders blij verrast waren over de inhoud. Het is stimulerend te bemerken dat de uitwisseling over de medische disciplines heen interessant gevonden wordt. Het geeft inzicht in de ontwikkelingen van vakgebieden waarmee geen dagelijkse samenwerking is binnen het ziekenhuis en vormt en actualiseert het kader van het ziekenhuis als geheel. Collega Eric van Dongen, anesthesioloog, hield een warm pleidooi voor verdere integratie van de ziekenhuisketenzorg met het "anesthesia care team" en collega hematoloog Okke de Weerdt heeft laten zien dat de resultaten in de hemato-oncologie aanzienlijk beter zijn dan tijdens mijn opleiding. Na de lunch heeft prof. Jos van der Meer, vicevoorzitter van de Koninklijke Academie van Wetenschappen, een voordracht gehouden over de rol van de wetenschap in het ziekenhuis. Hij pleitte voor het belang van onafhankelijkheid van het onderzoek. Daarnaast is de nieuwsgierigheid van de onderzoekers en soms ook de toevaligheid en scherpte van de onderzoekers van belang. Curiosity and serendipity zijn de basis waaruit ruimte komt voor implementatie en innovatie in het ziekenhuis.

Als laatste spreker van de dag bracht Douwe Biesma, de nieuwe voorzitter van de raad van

bestuur, een parabel over bloemenkwekers. Hij heeft een pleidooi gehouden voor het kweken van bloemen waarmee prachtige boeketten, lees onderzoeklijnen, gevormd kunnen worden die meer gewaardeerd worden dan snel verleppende veldboeketten, zonder daarbij muurbloempjes te willen vertrappen. Hiertoe wordt de afdeling research and development versterkt. Onder R&D worden daarbij alle vormen van wetenschappelijk onderzoek verstaan. Daarnaast is het St. Antonius Onderzoeksfonds in oprichting om de wetenschappelijke activiteiten financieel te kunnen ondersteunen

De evaluatie van het symposium is zowel voor alle presentaties als voor de inhoud als goed beoordeeld met maar een hele kleine spreiding. Via de website van het ziekenhuis, ([http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/direct/overzicht\\_publicaties/](http://www.antoniusziekenhuis.nl/research/direct/overzicht_publicaties/)) is een zeer fraai overzicht te vinden van alle publicaties vanuit het St. Antonius Ziekenhuis de afgelopen 100 jaar. Maar resultaten uit het verleden bieden geen vaste publicaties in de toekomst. Het lijkt dan ook verstandig nog meer samen de schouders te zetten onder de toekomst van het onderzoek in het ziekenhuis en te werken in gastvrije teams. 



Carla Flik,  
psychotherapeut

Tijdschrift voor Psychiatrie 2010; 52(8): 589-93

## Behandeling van fantoompijn met eye movement desensitisation and reprocessing (emdr)

C.E. FLIK, C. DE ROOS

Het bovenstaande artikel beschrijft de behandeling van een 68-jarige man die al jaren ernstige fantoompijn had na amputatie van zijn been wegens een maligniteit. Hij werd behandeld met eye movement desensitisation and reprocessing (emdr). De effectiviteit van emdr bij posttraumatische stress stoornis (ptss) is vastgesteld, maar de toepassing bij chronische pijn is nog experimenteel. Na 10 emdr-sessies was de intensiteit van de pijn verminderd van 10 naar 1. Ook bij follow-up na een jaar, was de situatie onveranderd verbeterd.

Patiënt had 27 jaar geleden een exarticulatie van de heup ondergaan. Sindsdien voelde het alsof het verwijderde been nog in de hoekstand stond waarin het voor de operatie 6 weken gefixeerd was geweest. Hij had in wisselende mate fantoompijn. Sinds een aantal jaren was de pijn erger, zelfs ondraaglijk geworden. Hij sliep slecht en kon zich niet concentreren, waardoor hij ernstig belemmerd werd in (mentale) werkzaamheden voor zijn eigen bedrijf.

Fantoompijn wordt gerapporteerd door 80% van de patiënten. Deze pijn treedt vaker op als de persoon al chronische pijn voor de amputatie had en is minder waarschijnlijk bij amputatie op jongere leeftijd. Het betreft een neuropathische pijn, waarbij veranderingen in het perifere en centrale zenuwstelsel een belangrijke rol spelen. Psychologische factoren vormen geen oorzaak, maar kunnen wel het beloop en de ernst beïnvloeden. Op centraal niveau leidt verhoogde activiteit van de perifere nociceptoren tot een permanente verandering in de synaptische structuur van de dorsale hoorn van het ruggenmerg. Ook op neocorticaal niveau en

in het limbische systeem treden veranderingen op, waarbij het remsysteem van de amygdala minder goed lijkt te functioneren. Op perifere niveau kan de nociceptieve input vanuit de stomp, door weefselbeschadiging en/of de vorming van neuromen, de pijn verergeren. In de zoektocht naar effectieve behandelingen voor patiënten met chronische pijn, komt steeds vaker emdr naar voren als mogelijke optie. De theoretische grondslag vormt het adaptive information processing (aip)-model. Dit veronderstelt dat traumatische ervaringen als disfunctionele informatie – angstopwekkende beelden, betekenissen, emoties en lichamelijke sensaties – liggen opgeslagen in neurale netwerken. Bij chronische pijn kunnen dit traumatische ervaringen zijn, gerelateerd aan de ziekte of verwonding waarmee de pijn begonnen is, of gevolgen van de fysieke beperkingen, zoals baanverlies. Aangenomen wordt dat emdr het geblokkeerde informatieverwerkingsproces faciliteert, zodat de informatie alsnog getransformeerd wordt in een adaptieve vorm en versneld wordt opgeslagen in het langetermijngeheugen. Indien de hypothese juist is dat

klachten – zoals chronische pijnen – gerelateerd kunnen zijn aan deze onverwerkte herinneringen, zullen deze klachten afnemen na toepassing van emdr.

Bij aanvang van de behandeling was de pijnscore 10. Er bleek bij patiënt sprake van drie actueel beladen traumagerelateerde herinneringen. Deze werden bewerkt. Tijdens de emdr-behandeling was er verandering in het fantoombeen merkbaar. Patiënt voelde de pijn verschuiven, merkte prikkelingen en het leek alsof zijn been 'werd uitgegumd'. Al in de derde zitting was de pijn veel minder geworden. In zitting 6-10 gaf patiënt aan dat hij zijn pijn buiten de zittingen onder controle had, dat hij goed kon slapen en zijn concentratievermogen genormaliseerd was. De pijn was gezakt van 10 naar 1. Hij voelde zich niet meer beperkt in de werkzaamheden voor zijn bedrijf.

Gezien deze positieve resultaten lijkt een experimentele toepassing van emdr bij fantoompijn gerechtvaardigd. Voor deze vorm van pijn zijn nog weinig effectieve behandelingen voorhanden en er is sprake van een grote lijdensdruk bij patiënten. **Q**



# Effectiviteit en veiligheid van metformine bij kinderen en adolescenten met obesitas

MARJA VAN DER VORST,  
KINDERARTS – KLINISCH FARMACOLOOG

Het aantal kinderen en adolescenten met obesitas neemt snel toe. Obesitas heeft een belangrijk effect op zowel de lichamelijke als geestelijke gezondheid. De gevolgen van obesitas persisteren tot in de volwassenheid en brengen forse kosten voor de volksgezondheid met zich mee. Bij obesitas kan er sprake zijn van insulineresistentie en/of gestoorde glucoseregulatie en dit kan uiteindelijk leiden tot type 2 diabetes mellitus (T2DM) met de daarbij behorende micro- en macrovasculaire complicaties.



De huidige behandeling voor kinderen en adolescenten met obesitas is een gecombineerde leefstijlinterventie, welke is opgebouwd uit het begeleiden bij bewegen, dieet en gedragsverandering. Echter, deze gecombineerde leefstijlinterventie heeft een beperkt effect en een aanvullende effectieve (medicamenteuze) therapie is dan ook zeer gewenst voor deze populatie.

Metformine, een insuline regulerend medicijn is geregistreerd voor de behandeling van T2DM vanaf de leeftijd van 10 jaar. Metformine wordt off-label ook voorgeschreven aan obese patiënten met insulineresistentie. De effecten van metformine bij patiënten met obesitas, met name beschreven bij volwassenen, zijn onder andere vermindering van de gewichtstoename, afname van de insuline overproductie en vertraagde voortschrijding naar T2DM.

Het huidige onderzoek betreft een multicenter studie, die uit twee delen van 18 maanden is opgebouwd. Het eerste deel is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo


gecontroleerde studie en het tweede deel is een open studie.

Het primaire doel van het eerste deel van de studie is om bij obese kinderen vanaf 10 jaar met insulineresistentie de effectiviteit van metformine in combinatie met gecombineerde leefstijlinterventie versus placebo met gecombineerde leefstijlinterventie te bestuderen, en om de veiligheid van metformine te evalueren. Tevens wordt met de verkregen gegevens een optimaal doseerschema voor metformine voor obese kinderen en adolescenten ontwikkeld. In het tweede deel van de studie worden zowel de lange termijn effectiviteit van metformine op de ontwikkeling van T2DM en micro- en macrovasculaire complicaties, als de lange termijn veiligheid van metformine geëvalueerd.

Indien uit deze studie blijkt dat het gebruik van metformine op de korte en lange termijn veilig is en dat metformine met gecombineerde leefstijlinterventie leidt tot een snellere gewichtsstabilisatie en groter

gewichtverlies bij obese kinderen en adolescenten, kan metformine als aanvullende therapie worden voorgeschreven bij deze populatie volgens het ontwikkelde doseerschema. Indien tevens blijkt dat metformine de ontwikkeling van T2DM vertraagd is er een extra indicatie om bij deze populatie te starten met metformine.

Samenvattend: indien metformine met gecombineerde leefstijlinterventie leidt tot snellere gewichtsstabilisatie, groter gewichtsverlies en vertraagde ontwikkeling van T2DM, zullen de complicaties van obesitas (zoals T2DM en de micro- en macrovasculaire complicaties) zich op een later tijdstip openbaren. Dit uitstel kan uiteindelijk leiden tot een betere kwaliteit van leven en tot een forse kostenbesparing voor de volksgezondheid.

Bij positieve resultaten zullen obese kinderen en adolescenten in het St. Antonius Ziekenhuis naast de gecombineerde leefstijlinterventie behandeld gaan worden met metformine. 



European Heart Journal 2010;31(24):3046-53

## CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study

Harmsze AM, van Werkum JW, ten Berg JM, Zwart B, Bouman HJ, Breet NJ, van 't Hof AWJ, Ruven HJT, Hackeng CM, Klungel OH, de Boer A, Deneer VHM.

### TOELICHTING

ANKIE HARMSZE, ZIEKENHUISAPOTHEKER I.O.

Clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur wordt gebruikt ter preventie van trombotische complicaties na een acuut coronair syndroom (ACS) en na percutane coronaire interventies (PCI). Clopidogrel is een prodrug en wordt, na de door het transporteiwit P-glycoproteïne gemedieerde intestinale absorptie, door cytochroom P450 (CYP)-enzymen omgezet in de actieve metaboliet die de remming van bloedplaatjes veroorzaakt.

Ondanks de behandeling met clopidogrel na een PCI, ontwikkelt een aanzienlijk deel van de patiënten opnieuw trombotische complicaties. De meest ernstige complicatie is stent trombose, waarbij door een acute re-occlusie van de arterie op de plek van de stent een acuut myocardinfarct volgt. In deze case-control studie onderzochten we de invloed van 10 variaties in genen betrokken bij de absorptie, het metabolisme en de farmacodynamiek van clopidogrel, op het optreden van stent trombose. Geïnccludeerd werden 176 patiënten die binnen een jaar na PCI, een angiografisch bevestigde stent trombose

onder clopidogrel en acetylsalicylzuur hadden ontwikkeld en 420 controlepatiënten die tot een jaar na PCI geen cardiovasculaire complicaties, inclusief stent trombose, onder clopidogrel en acetylsalicylzuur ontwikkelden. Het dragerschap van de verlies-van-functie allelen CYP2C19\*2 en CYP2C9\*3 was geassocieerd met het optreden van stent trombose. Onze bevindingen met betrekking tot CYP2C19\*2 zijn in lijn met de resultaten van andere studies waarin dit variant-allel geassocieerd was met hogere residuele bloedplaatjesreactiviteit, lagere plasmaconcentraties van de actieve metaboliet en een verhoogde kans op het optreden van cardiovasculaire complicaties in met clopidogrel behandelde patiënten. De associatie van CYP2C9\*3 met het eindpunt stent trombose is nog niet eerder aangetoond. Dit kan verklaard worden door het feit dat in andere gepubliceerde studies slechts weinig patiënten met stent trombose aanwezig waren (maximaal 18 patiënten). Door de combinatie van een klein aantal patiënten met stent trombose en een lage allelfrequentie van CYP2C9\*3 (7-9% in een Kaukasische populatie), hadden de overige studies niet genoeg power om de associatie aan te tonen.

### AIMS

Despite treatment with clopidogrel on top of aspirin, stent thrombosis (ST) still occurs being the most serious complication after percutaneous coronary interventions (PCI). In this study we aimed to determine the effect of variations in genes involved in the absorption (ABCB1 C1236T, G2677T/A, C3435T), metabolism (CYP2C19\*2 and \*3, CYP2C9\*2 and \*3, CYP3A4\*1B and CYP3A5\*3) and pharmacodynamics (P2Y1 A1622G) of clopidogrel on the occurrence of ST.

### METHODS EN RESULTS

The selected genetic variants were assessed in 176 subjects who developed ST while on dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel and in 420 control subjects who did not develop adverse cardiovascular events, including ST, within one year after stenting. The timing of the definite ST was acute in 66, subacute in 87 and late in 23 cases. The presence of the CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 variant alleles was significantly associated with ST (ORadj 1.7 95% CI, 1.0-

2.6,  $p=0.018$  and ORadj 2.4 95% CI, 1.0-5.5,  $p=0.043$ , respectively). The influence of CYP2C19\*2 (ORadj 2.5 95% CI, 1.1-5.5,  $p=0.026$ ) and CYP2C9\*3 (ORadj 3.3 95% CI, 1.1-9.9,  $p=0.031$ ), was most strongly associated with subacute ST. No significant associations of the other genetic variations and the occurrence of ST were found.

### CONCLUSIONS

Carriage of the loss-of-function alleles CYP2C19\*2 and CYP2C9\*3 increases the risk on ST after PCI.

## ANTWOORDEN

### LIPOHEMARTHROS

#### TOELICHTING

Gewrichtseffusie komt vaak voor na een trauma van de knie. Lipohemarthros ontstaat bij een intra-artculaire fractuur waarbij vet en bloed vanuit het beenmerg naar buiten diffunderen. Lipohemarthros wordt met name gezien bij kniefracturen (meestal een tibiaplateau fractuur). Het kan echter ook voorkomen bij femur-, schouder- en elleboog fracturen.

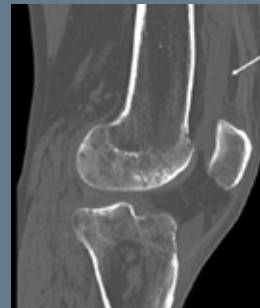
#### BEELDVORMING

Vet blijft drijven op bloed waardoor er een vet-vloeistof spiegel ontstaat. Vet en bloed hebben een verschillende samenstelling waardoor deze op de foto van elkaar te onderscheiden zijn middels een densiteitverschil. Vet is minder dens dan bloed.

De spiegel kan worden gezien op een foto gemaakt met een horizontale stralengang. Er ontstaat in dit geval een horizontale lijn in de suprapatellaire pouch (figuur 3: op deze gekantelde foto verticaal, zie pijl). Om de vet-vloeistof spiegel te laten



figuur 3



figuur 4



figuur 5

ontstaan is het van belang om eerst 5 minuten of langer te wachten met het been in horizontale positie voor het maken van de foto. Deze tijd hebben de twee verschillende vloeistoffen nodig om zich van elkaar te scheiden.

Het vaststellen van lipoemarthros is van belang omdat het een indicator is voor het bestaan van een fractuur welke soms niet op de conventionele foto te zien is. In

dat geval kan aanvullend onderzoek extra informatie opleveren.

In dit geval werd er een aanvullende CT-scan gemaakt waarop een laterale tibiaplateau fractuur te zien is (figuur 4 en 5).

De fractuur werd conservatief behandeld met langdurige gipsimmobilisatie.

## COLOFON

#### ADVIESRAAD

Commissie Onderwijs & Wetenschap

#### HOOFDREDACTIE

Dr. ir. H.J.T. Ruven  
Dr. H.R. Koene  
Mevr. drs. M.B.A. Wilhelm, hoofd Bibliotheek

#### REDACTIE

Drs. M. van Iterson  
Dr. M.C. Post  
Drs. A.P.N. van Rooijen  
Mevr. Ir. C.P.M. Sloof-Enthoven  
Dr. M.F.J. Stolk  
Mevr. dr. E. Tromp  
Mevr. A. van der Veen MScN  
Dr. B.J.M. Vlamincx  
Mevr. dr. A. Vlieger  
Dr. J.W. van Werkum

#### FOTOGRAFIE

Afdeling Fotografie van Antonius Academie

#### VORMGEVING

Repro St. Antonius Ziekenhuis

#### DRUK

Koro Print BV

#### VERZENDING

BIGA groep

#### REDACTIEBUREAU

Antonius Academie  
Afdeling Medische Opleidingen  
Zuidvleugel 3  
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 opgenomen artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag openbaar worden gemaakt door middel van druk, microfilm of op welke wijze ook, zonder toestemming van de redactie.

# DE JONGE ONDERZOEKER

300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 298 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300  
300 298 300 300 300 300 300 300 300 300 300 300

Zo de database is gecontroleerd. Ik denk niet dat het significant is...

RESEARCH & DEVELOPMENT

ST ANTONIUS