

LOUPE

OVER WETENSCHAP IN HET
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Fenomenologie van depressie
Studentenonderzoek

Promoties Meijvis, Verschuur, Tacken,
Bouman en Timmerman

JAARGANG 7 | NUMMER 2 | SEPTEMBER 2012

INHOUD LOUPE



3 BELICHT | 4 WETENSCHAP IN BEELD | 5 GEPROMOVEERD | 6 IN HET NIEUWS |
8 PARAMEDISCH ONDERZOEK | 9 GEPROMOVEERD | 10 PUBLICATIE | 11 ONDER DE LOUPE |
13-15 PUBLICATIE | 16 R&D | 16 STELLINGEN | 17 IMPACT | 18 GEPROMOVEERD |
19 STATISTIEK | 20 CASE REPORT | 22 PUBLICATIES KORT | 23 PLAATJESONDERZOEK |
24 GEPROMOVEERD | 28 DE JONGE ONDERZOEKER

REDACTIONEEL

Zomer 2012. Met hoge verwachtingen stuurden we 'onze jongens' naar Polen en Oekraïne. Een plaats in de finale was de minimum-eis. Zoveel talent, zoveel techniek, zoveel ervaring. Wat kon er nou mis gaan, zeker nadat we in Zuid-Afrika in 2010 de finale hadden verloren? Toegegeven, Spanje was een klasse beter, maar we stonden er toch maar mooi. Iedereen weet hoe het afliep. Met een indrukwekkend en opzichtig vertoon van onmacht werd Oranje er in de eerste ronde uitgeknikkerd.

De oorzaak van het falen lag volgens de meesten bij de spelers. Teveel geruzie, teveel gemopper, te weinig zitvlees voor de reservebank en veel te veel tattoo's. Tegen de Duitse superatleten en tegen de Deense vechters bleken onze wandelende reclameborden niet bestand. De afhandeling van het debacle was echter voorstelbaar: de bondscoach kreeg de schuld en vertrok. De ware schuld ligt uiteraard aan beide kanten. Een team functioneert niet zonder goede coach, net zomin als een coach kan functioneren zonder goed team.

Voor de opleiding tot specialist geldt mutatis mutandis hetzelfde. Een opleidingsgroep kan nog zoveel talent bevatten, zonder goede en inspirerende opleider wordt het niets. Omgekeerd kan een opleider nog zo veel kwaliteiten bezitten, zonder gemotiveerde opleidingsgroep is hij/zij kansloos.

In toekomstige Loupes zullen we aandacht besteden aan opleiding en opleiderschap. De meeste collega's zullen erkennen dat de 'Educational Sessions' op grote congressen vaak beter bezocht zijn dan de hardcore wetenschappelijke sessies. Opleiding en wetenschap zijn onlosmakelijk verbonden en zullen naast elkaar worden gepresenteerd.



Het gebruik van databases in onderzoek

DRS. RONALD WESSELINK, ANESTHESIOLOOG

Een database is een digitaal archief, ingericht met het oog op flexibele raadpleging en gebruik. Deze definitie is gegoogled uit Wikipedia. Dankzij Google lijkt het World Wide Web één grote database van meer of minder nuttige informatie. Er is echter een verschil: informatie op het internet is wel raadpleegbaar, maar het is lukraak bij elkaar gezet, zonder structuur. Dat is enerzijds haar charme, anderzijds belemmert het zinvolle verbanden te leggen. Ons EPD is vergelijkbaar met internet. Er is heel veel klinische informatie digitaal vastgelegd. Deze informatie is ook heel goed vindbaar. Kwantificeerbare verbanden zijn echter onmogelijk te vinden. Vragen als "Hoe vaak komt het voor dat het Hb van een patiënt na een heupoperatie lager dan 5 is" is niet te beantwoorden. Als de informatie niet tevoren in een relationele database is vastgelegd wordt het raadplegen een lastig karwei.

Het systematisch vastleggen van klinische informatie biedt onuitputtelijke mogelijkheden om zinnige uitkomsten en verbanden vast te leggen. Tegenwoordig wordt dat ook van zorgverleners verwacht in het kader van de maatschappelijke verantwoordelijkheid: verslag doen van wat gedaan wordt met behulp van welke middelen en wat de resultaten voor de patiënt precies zijn. Zo zijn er inmiddels vele databestanden van verschillende afdelingen waar de productie wordt gemeten en de resultaten of complicaties worden gekwantificeerd. In de groene zone is dat 30 jaar geleden begonnen met de "intensive care database". Het destijds jonge staflid Hans Leusink begon met het systematisch verzamelen van gegevens van patiënten die in de IC werden opgenomen. De opzet was niet anders dan jaarlijks verslag te

kunnen leggen van hoeveel patiënten welke problemen hadden ondervonden in de IC. En hoeveel er waren overleden. Met deze openheid was hij zijn tijd ver vooruit. In de eerste 15 jaar zijn zo gegevens van 30.000 patiënten in ongewijzigd format verzameld. Een volgende stap was om met een aantal ziekenhuizen hetzelfde te doen, dezelfde definities te gebruiken en zo de lokale resultaten te benchmarken aan een landelijk gemiddelde. Vanuit die gedachte is de NICE ontstaan, Nationale Intensive Care Evaluatie. Inmiddels wordt van vrijwel alle IC patiënten in Nederland een minimale dataset van ongeveer 150 parameters verzameld en in niet-tot-de-patiënt herleidbare records aan de nationale database aangeleverd. De definities zijn ontleend aan het APACHE-ziektezwaarte-systeem die voor elke patiënt in combinatie met de opnamediagnose een kans op overlijden berekent. Zo ontstaat er een

nauwkeurige gemiddelde voorspelde kans op overlijden van een cohort patiënten, bijvoorbeeld van een jaar of een bepaalde opname-categorie. En tegelijkertijd is de werkelijke sterfte bekend. Deze op elkaar gedeeld geeft de Standardized Mortality Ratio, een keiharde benchmark voor de over- of ondersterfte die op onze eigen afdeling plaatsvindt. In de huidige web 2.0 omgeving is de gehele database online beschikbaar voor de deelnemers. Wij kunnen direct zien wat onze ziektezwaarte-gecorrigeerde mortaliteit is in 450 opname-categorieën ten opzichte van andere IC's. De omvang van dit databestand begint groteske vormen aan te nemen. Jaarlijks komen er 60.000 records bij. Totaal zijn er nu bijna een half miljoen IC-patiënten volgens de NICE definities geregistreerd. Een stroom wetenschappelijke artikelen en proefschriften is hieraan ontleend (www.stichting-nice.nl/publications.jsp).

GESPOT

CASUS

Een 64-jarige vrouw presenteert zich met pijnklachten laag in de rug en in het linker been. De voorgeschiedenis vermeldt tweemaal een operatie voor hernia nuclei pulposi. Er wordt een X-LWK vervaardigd (figuur 1 en 2).

VRAAG

Wat ziet u op de foto's?

HET ANTWOORD OP DEZE VRAAG
VINDT U OP PAGINA 27

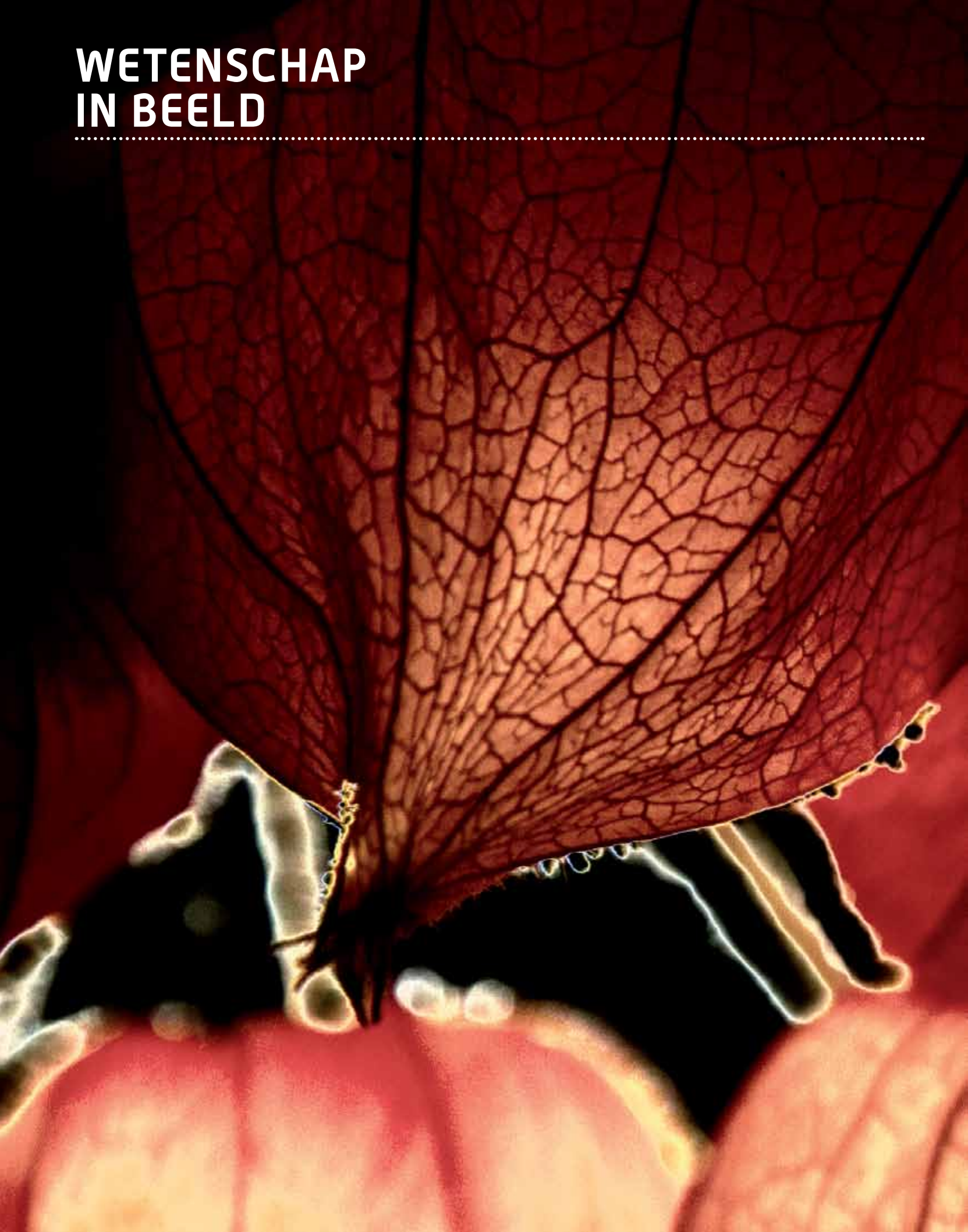


figuur 1



figuur 2

WETENSCHAP IN BEELD





Strategieën om de behandeling van een longontsteking te verbeteren.

SABINE MEIJVIS,
AIOS INTERNE
GENEESKUNDE

Achtergrond

De behandeling van een longontsteking wordt de laatste jaren steeds moeilijker door onder andere een ouder wordende bevolking en een toename van het aantal patiënten met een immuunstoornis. In dit proefschrift werd onderzocht welke mogelijkheden er zijn om de kwaliteit van de zorg rondom een longontsteking te verbeteren.

Risicomodulatie

In de afgelopen jaren zijn er verschillende studies verschenen waarin werd gesuggereerd dat proton pomp remmers (PPI's) het risico op een longontsteking verhogen. Een verklaring ontbreekt. In dit proefschrift werden 435 pneumonie patiënten gematcht met 1720 controle patiënten en werd bevestigd dat het risico op een longontsteking inderdaad verhoogd was tijdens het gebruik van PPI's. Ook werd bevestigd dat het risico het hoogst was binnen 15 dagen na de start van de behandeling. In de huidige literatuur worden vaak protopathic bias (een patiënt krijgt een PPI voor de eerste verschijnselen van een longontsteking) of een veranderde microbiële flora in de maag genoemd als oorzaken voor dit verschijnsel. Uit ons onderzoek bleek dat protopathic bias niet de verklaring kon zijn voor dit effect. Verder konden we aantonen dat bij patiënten die PPI's gebruikten geen andere verwek-

kers voorkwamen (bv. een micro-organisme dat gastro-intestinaal voorkomt) dan bij de patiënten met een longontsteking zonder PPI gebruik. Mogelijk hebben PPI's een interactie met het immuunsysteem waardoor micro-organismen minder goed geklaard kunnen worden.

Biomarkers

De zorg voor patiënten met een pneumonie kan verbeterd worden als er beter voorspeld kan worden welke patiënten een gecompliceerd beloop van hun pneumonie zullen hebben. In dit proefschrift werd de incidentie en de voorspellende waarde van proteïnurie als biomarker voor het beloop van een longontsteking bestudeerd. De voorspellende waarde van proteïnurie tijdens een acute ziekte-episode is nooit onderzocht. Proteïnurie kan een vroege maat voor nierschade zijn en van nierschade is bekend dat het ongunstig is voor het beloop van de longontsteking. Tweeënzestig procent van de patiënten bleek proteïnurie te hebben. Proteïnurie tijdens opname was geassocieerd met een langere opnameduur en een hogere mortaliteit in het ziekenhuis.

Additionele behandeling

De ernst van een longontsteking wordt mede bepaald door de hoeveelheid ontstekingscellen die worden gevormd. Daarom is het

interessant om te zoeken naar additionele (niet-antibiotische) ontstekingsremmende medicatie voor patiënten met een longontsteking. In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie werd onderzocht wat het effect is van het toevoegen van dexamethason, een corticosteroïd, aan antibiotica op de opnameduur in het ziekenhuis tijdens een longontsteking. De mediane opnameduur was 6,5 dagen voor de patiënten in de dexamethason groep en 7,5 dagen voor de placebo groep ($p=0,048$). Patiënten in de interventie groep hadden vaker last van hyperglykemie, maar ernstige bijwerkingen waren zeldzaam en de frequentie verschilde niet in beide groepen. Een post hoc analyse toonde aan dat het effect van dexamethason groter is in patiënten met een longontsteking van Pneumonia Severity Index (PSI) klasse IV of V. In deze groep is de mediane reductie in opnameduur zelfs 3 dagen (7,5 vs. 10,5 dagen; $p=0,023$).

Aanwijzingen voor de praktijk

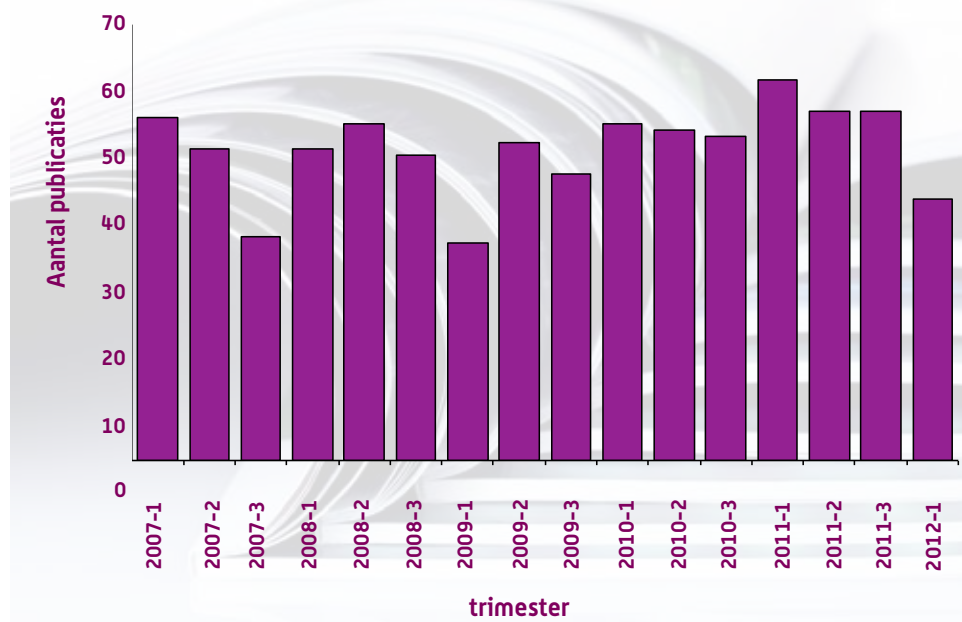
Corticosteroïden kunnen mogelijk in de toekomst een plaats krijgen bij de behandeling van een pneumonie. Echter, eerst is het nodig dat de bevindingen van dit onderzoek bevestigd worden in een tweede studie. Verder moet worden onderzocht welke patiënten het meeste baat hebben bij de behandeling met corticosteroïden. **Q**

IN HET NIEUWS

PUBLICATIETHERMOMETER

Om u een snel overzicht te geven van het aantal publicaties¹ 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 trimester waren in termen van aantal publicaties.

¹ Tot en met 2010 zijn alle publicaties meegenomen waarvan de eerste of tweede auteur een aanstelling in het St. Antonius Ziekenhuis had. Vanaf 2011 worden alleen publicaties meegenomen, waarbij het St. Antonius Ziekenhuis als affiliatie van de eerste of tweede auteur is opgegeven.



Oratie Bas Weusten

In Augustus 2011 is Bas Weusten benoemd tot buitengewoon hoogleraar aan de Universiteit van Amsterdam. Zijn leerstoel draagt de naam Innovatieve Gastro-intestinale Endoscopie.

Bas Weusten is vanaf 2002 als MDL-arts verbonden aan het St. Antonius Ziekenhuis. Vanaf 2005 is er een intensieve samenwerking tot stand gekomen tussen hem en prof. Jacques Bergman, MDL-arts in het AMC. Deze samenwerking kreeg vorm op het gebied van patiëntenzorg en vooral ook rondom het doen van wetenschappelijk onderzoek. Centraal in het onderzoek staat de detectie en de behandeling van vroege vormen van kanker van de slokdarm en maag. Op dit gebied is de laatste paar jaar veel bereikt: patiënten die vroeger voor een beginnende vorm van slokdarmkanker een slokdarmresectie moesten ondergaan met aanleggen van een buismaag, kunnen nu minimaal-invasief worden behandeld met endoscopische resectie en aanvullende ablatie (verhitten of bevriezen van het slijmvlies).

In zijn onderzoek houdt Bas Weusten zich bezig met het ontwikkelen van nieuwe methodes voor endoscopische resectie en ablatie, en het verder doorontwikkelen van bestaande technieken.

Hiertoe zijn er nauwe contacten met (vooral Amerikaanse) ontwikkelbedrijven. Samen met het AMC is een netwerk opgebouwd met internationaal gerenommeerde centra, zoals de Mayo-Clinics (VS) en meerdere Duitse en Engelse centra.

Bijzonder is ook de wetenschappelijke samenwerking met het Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CICAMS) in Beijing. Minstens één maal per jaar gaat Bas Weusten daar enkele dagen naar toe om in studieverband lokale patiënten te behandelen voor vroege vormen van slokdarmkanker. Ook worden studies verricht in Japan, in samenwerking met Keio University Tokyo.

Bas Weusten heeft vanuit het AMC samen met prof. Bergman Europese collega-MDL-artsen opgeleid voor endoscopische resectie en ablatietechnieken. Volgend jaar zullen prof. Bergman en Weusten samen een internationale cursus opzetten voor endoscopische submucosale dissectie, een nieuwe techniek die in West Europa nog nauwelijks wordt beheerst.

Dr. Mark Stolk, Maag, Darm, Leverarts

GROOT SUCCES WETENSCHAPSAVOND

St. Antonius Ziekenhuis

Op donderdag 28 juni 2012 vond de St. Antonius wetenschapsavond plaats. Deze informatieve avond was het resultaat van een samenwerking tussen de afdeling Research and Development van ons ziekenhuis en de arts-assistenten vereniging 'de Antoniaan'. Daardoor is de wetenschapsavond qua opzet en aantal deelnemers flink gegroeid ten opzichte van vorig jaar. De call for abstracts leverde dan ook veel inzendingen op vanuit veel verschillende specialismen.

Onder het toezien oog van een volle Maarten Rook zaal en de zevenkoppige jury onder leiding van juryvoorzitter Dr. Joost Vermaat, werden zes mondelinge voordrachten en drie case report presentaties gegeven. Het publiek werd toegesproken door dagvoorzitter en tevens hoofd R&D Dr Willem-Jan Bos, die de levendige discussie na elke voordracht in goede banen leidde. De winnaar van de mondelinge presentaties was Cecile Marie Boots van de afdeling pathologie. Haar onderzoek naar DNA clonaliteits-test bij lymfomen middels cytologische punctie gooide hoge ogen wegens het innovatieve gebruik van een reeds bestaande test waardoor patiënten een operatie bespaard kan blijven. Cecile Marie Boots zal het St. Antonius Ziekenhuis gaan vertegenwoordigen op de Santeon wetenschapsdag, op 28 september in het OLVG. De tweede en derde prijs werden gewonnen door Hilde Remmelts van Interne geneeskunde en Niels Claessens van Longziekten. Zij zullen op de Santeon wetenschapsdag namens ons ziekenhuis een poster presenteren. Dit jaar was er ook een ronde met Case Report presentaties. Hierbij werd door drie arts-assistenten een bijzondere uiting van een ziekte, een bijzondere nieuwe behandeling en een bijzonder ziektebeeld

besproken. Deze uiteenlopende verhalen vielen goed bij de jury en het publiek. De winnares van de Case Report ronde was Sjanna Besteman van de afdeling Kindergeneeskunde, zij kreeg een prijs aangeboden namens "de Antoniaan".

Naast voordrachten was er voorafgaand aan het programma en in de pauzes gelegenheid om de tien geselecteerde posters te bekijken onder het genot van een hapje en een drankje. Sander Smits van de afdeling pathologie kreeg de prijs voor de beste posterpresentatie.

De wetenschapsavond is, ondanks het warme weer en de halve finale van

het EK, zeer goed bezocht. Volgend jaar zal de wetenschapsavond zeker weer plaatsvinden. De organisatie zal in het najaar de wetenschapsavond evalueren zodat we volgend jaar tot een wetenschapsbijeenkomst kunnen komen waar zoveel mogelijk disciplines vertegenwoordigd zullen zijn. De wetenschapsavond van het St. Antonius Ziekenhuis is een mooie manier om onderzoek van verschillende afdelingen te kunnen zien en om onderlinge samenwerking te stimuleren.

Renske Vorselaars, onderzoeker longziekten

SANTEON WETENSCHAPSDAG: 28 september 2012

Mede namens de Raden van Bestuur van de 6 Santeon ziekenhuizen nodigt de Santeon projectgroep Onderzoek u van harte uit om wetenschap en innovatie bij elkaar te brengen tijdens de tweede editie van de Santeon Wetenschapsdag op vrijdag 28 september 2012. Het thema 'De impact van onderzoek' is het uitgangspunt voor inspirerende keynotes. We organiseren een masterclass 'Vragenlijsten' en talloze andere workshops o.a. 'Databases rondom pharma' en 'Verpleegkundig onderzoek'. Winnaars van de Wetenschapsdagen die in de Santeon ziekenhuizen hebben plaatsgevonden, houden een presentatie voor de felbegeerde titel 'Santeon Wetenschapsprijs 2012'. De tweede en derde prijswinnaars van de Wetenschapsdagen presenteren een poster en dingen mee naar de Santeon Posterprijs 2012.

WANNEER? Vrijdag 28 september 2012. Deelname is kosteloos.

WAAR? Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam.

VOOR WIE? Medisch specialisten, bedrijfskundige managers, raden van bestuur, onderzoekers, arts assistenten, nurse practitioners, physician assistants, managers kwaliteit, verpleegkundigen, beleidsmedewerkers, co-assistenten/ studenten/ stagiaires en overige geïnteresseerden van de Santeon ziekenhuizen.

WAAROM DE MOEITE WAARD?

- Ideeën opdoen.
- Netwerken: leren kennen van Santeon collega's.
- Leren kennen van andere initiatieven.
- Verkennen van gezamenlijke onderzoeksinitiatieven.



Inter-observer betrouwbaarheidsbepaling van de belastbaarheid van het Patiënt Mobiliseer Frame

CEES CASTELEIJN,
FYSIOTHERAPEUT

Patiënten die langdurig op de Intensive Care (IC) verblijven hebben fysieke en psychische problemen tijdens hun verblijf op de IC. Bedlegerigheid en inactiviteit hebben negatieve gevolgen op functies en structuren van diverse orgaansystemen. Hierbij valt in eerste instantie het bewegingsapparaat op, met als gevolg spierkrachtverlies en deconditionering. Vroeg-mobilisatie vermindert de negatieve fysiologische en psychosociale gevolgen van langdurige immobilisatie op de neuromusculaire, cardiorespiratoire en de psychosociale conditie van de patiënt. In de praktijk blijkt het lastig om deze patiënten de juiste trainingsprikkel op het juiste moment toe te dienen. Oorzaken hiervan zijn de instabiele ziekte, de mate van ziek zijn en de zeer wisselende geestelijke gesteldheid van de patiënt. Er is geen objectieve reproduceerbare score, die bepaalt in welke mate de patiënt in zijn kritieke wisselende ziekteverloop kan worden gemobiliseerd. Het Patiënt Mobiliseer Frame (PMF) is een model om een objectieve inschatting van de (on)mogelijkheden voor het vroeg mobiliseren te kunnen maken. Het PMF is een algoritme, dat ontwikkeld is door Cees Casteleijn, fysiotherapeut op de IC van het St. Antonius Ziekenhuis. Dit afsprakenmodel voor artsen, verpleegkundigen en fysiotherapeuten is enerzijds gebaseerd op de mate van bewustzijn en anderzijds op de belastbaarheid van de patiënt. Bewustzijn en belastbaarheid bepalen samen binnen dit frame de mobiliseeractiviteit van de patiënt.

Bewustzijn

In het PMF worden 4 bewustzijnsniveaus onderscheiden die betrekking hebben op de instrueerbaarheid of het medewerkingsniveau van de patiënt.

Belastbaarheid

De belastbaarheid wordt bepaald door de ernst van de ziekte. Alle patiënten maken een aantal fasen van ziek-zijn door tijdens hun verblijf op de IC:

- een fase van ernstig ziek zijn (fase A),
- een fase van stabilisatie c.q. licht herstel bij ernstig ziek zijn (fase B),
- en een fase van verdergaand herstel (fase C).

De arts bepaalt de mate van de belastbaarheid voor de individuele patiënt in fase A, B of C op basis van (bio)medische criteria zoals ventilatoire, circulatoire, biochemische en infectieuze parameters.

Deze belastbaarheidsindeling is een belangrijk diagnosticum voor het

toepassen van het PMF- systeem. Dit onderzoek beoogde dan ook de inter-observer betrouwbaarheid van de belastbaarheidsindeling in A, B of C bij patiënten op de IC vast te stellen.

Methode en materiaal


Er werd een prospectieve observationele studie opgezet door mevr. M. Vogel ter bepaling van de inter-observer betrouwbaarheid van de belastbaarheidsindeling. Geïnccludeerd werden alle patiënten die langer dan 3 dagen op de ic verbleven. Geëxcludeerd werden de patiënten met een abstinierend beleid. Drie artsen (2 stafleden intensivisten, dr P. Bruins en dr. A. Meinders) en een assistent anesthesiologie i.o. (mevr. M.Vogel) bepaalden blind de belastbaarheid bij dezelfde patiënt, waarbij alle waarnemingen zijn gescoord op dezelfde tijd en datum. De inter-observer betrouwbaarheid werd bepaald door de mate van overeenkomst uitgedrukt in kappa. Een kappa groter dan

0,6 wordt beschouwd als een belangrijke overeenkomst met voldoende mate van inter-observer betrouwbaarheid

Resultaat

In totaal werden 82 patiënten beoordeeld door de drie waarnemers. Kappa waarnemer 1 en 2 is 0,93; Kappa waarnemer 1 en 3 is 0,71; Kappa waarnemer 2 en 3 is 0,73.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat de inter-observer betrouwbaarheid van de bepaling van de belastbaarheid tussen waarnemer 1, 2 en 3 voldoende is gebleken, zodat gesteld kan worden dat het PMF een betrouwbaar instrument is om de belastbaarheid voor de individuele patiënt vast te stellen. Hierdoor wordt het mogelijk dit dagelijks in te zetten als diagnosticum voor het vroegtijdig mobiliseren van de patiënt op de IC volgens Casteleijn's PMF. 



ANOEK VERSCHUUR-MAES,
PROMOVENDUS PATHOLOGIE

Columnar cell lesions of the breast

De ontwikkeling van borstkanker is een complex proces waarbij tumor ontstaat vanuit normaal borstweefsel, via mogelijke voorloperafwijkingen zoals atypische ductale hyperplasie (ADH), atypische lobulaire neoplasie en ductaal carcinoma in situ (DCIS). In de laatste jaren zijn ook cilindercel laesies (CCLs) geïdentificeerd als mogelijke voorloperafwijkingen van met name de minder agressieve soort borstkanker. CCLs zijn uitgezette klierbuisjes, aan de binnenzijde bekleed door cilindrisch gevormde cellen (met of zonder atypie) met vaak secreet en/of microcalcificaties in de buisjes (zie Figuur 1 en 2). Bij het promotieonderzoek zijn het klinische belang en de moleculaire achtergrond van CCLs onderzocht om een beter begrip van de afwijkingen te krijgen en te komen tot goed onderbouwde adviezen voor de beste behandeling.


In de radiologie heeft een aantal jaar geleden digitale mammografie de plaats ingenomen van analoge mammografie, waarbij ook microcalcificaties beter gezien worden. Net als ADH en DCIS, worden CCLs op een mammogram vaak herkend als microcalcificaties. Bij een vergelijking van 3437 mamma naaldbipten tussen de digitale en de analoge mammografie, bleken meer CCLs in de bipten (10.8% versus 4.9%) aanwezig te zijn en dit was gerelateerd aan het hogere aantal naaldbipten dat verricht was vanwege microcalcificaties. Met name CCLs zonder atypie werden meer gevonden in deze laatste periode.

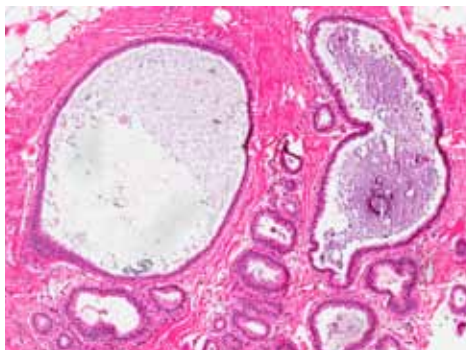
Voor het bepalen van het onderschattingsrisico van tumor nabij een CCL en het progressierisico van CCLs op borstkanker, werd een studie verricht naar naaldbipten met de

diagnose CCL gevolgd door chirurgische excisiebipten. Tevens werd een systematische review uitgevoerd over dit onderwerp. Het 'gepoelde' risico voor patiënten gediagnosticeerd met CCL zonder atypie, CCL met atypie en ADH-CCL (een verdere stap in de progressieroute van CCL naar ADH) was respectievelijk 1.5%, 9% en 20%. Vanwege de relatief hoge risico's op tumor voor patiënten met CCL met atypie of ADH-CCL, werd een chirurgische resectie geadviseerd. Of als alternatief, om niet overbodig te opereren, complete verwijdering van alle microcalcificaties door grote bipten, zoals met multi-pele vacuum assisted bipten of de (vrij nieuwe) Intact BLES-procedure, alhoewel meer onderzoek naar de resultaten en follow-up hiervan nodig is. Voor CCLs zonder atypie werd alleen follow-up geadviseerd,

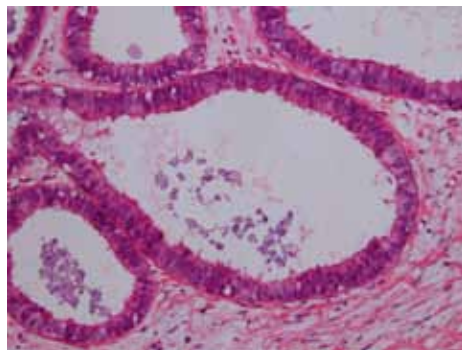
vanwege de beperkte kans op latere tumorvorming. Naast de inactivering van tumor suppressor genen en het activeren van oncogenen kan ook methylering een rol spelen bij het ontstaan en de groei van kanker. Vijftig verschillende genen werden onderzocht, waarbij methylering significant toenam van normaal borstweefsel, naar CCL, naar DCIS en borstkanker. Methylering lijkt dus een rol te spelen in the progressie van CCL naar kanker. Daarnaast werd de incidentie van de slijmvormende variant van CCLs beschreven in naaldbipten van de borst: in totaal 0,5% van alle 4164 bestudeerde borst naaldbipten. Slijmvormende CCLs zijn mogelijke voorloperafwijkingen van slijmvormend borstkanker, hoewel meer studies nodig zijn om dit te bevestigen. Tenslotte werd bestudeerd of CCLs aanwezig zijn in mannelijke borsten, wat niet het geval bleek te zijn.

Op dit moment wordt vervolgonderzoek gedaan met immunohistochemische kleuringen om een beter onderscheid te kunnen maken tussen CCLs met of zonder atypie, aangezien dit behandelingsconsequenties heeft. Daarnaast worden meerdere genen op chromosoom 16q onderzocht op CCL, DCIS en invasief carcinoom; dit chromosoom is vaak afwijkend bij laaggradige tumoren (inclusief voorloperafwijkingen).

Concluderend is er meer bewijs geleverd voor de rol van CCLs als eventuele voorloperafwijking van borstkanker. 



Figuur 1. Overzicht van een cilindercel laesie van de borst zonder atypie, met microcalcificaties in de buisstructuren.



Figuur 2. Cilindercel laesie van de borst met hyperplasie met atypie, waarbij de kernen onregelmatig gerangschikt zijn en vormafwijkingen vertonen. Ook hier zijn microcalcificaties zichtbaar, centraal in de lumina.



British Journal of Psychiatry 2012; 200(4):275-281

Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis.

JM Hegeman, RM Kok, RC van der Mast, EJ Giltay

TOELICHTING

ANNETTE HEGEMAN, PSYCHIATER

Voor depressie op oudere leeftijd wordt een andere fenomenologie gesuggereerd dan op jongere volwassen leeftijd. Men veronderstelt onder andere dat depressieve ouderen minder vaak somberheid uiten, en dat lichamelijke klachten van een depressie en apathie vaker voorkomen bij depressieve ouderen. Mogelijk spelen leeftijdsgerelateerde socio-culturele, psychologische en biologische factoren daarbij een rol. Een voorbeeld daarbij is dat het voor de huidige generatie ouderen minder gewoon is om sombere gevoelens te bespreken, en zij vooral de lichamelijke klachten die bij een depressie horen uiten. Een andere mogelijke verklaring is dat op oudere leeftijd de onderliggende oorzaak van depressie verschilt van die bij jongere volwassenen, zoals vasculair lijden. Echter, overlap van somatische symptomen van een depressie en somatische comorbiditeit verklaart mogelijk ook een

andere presentatie van depressie op oudere leeftijd. Er is nog maar weinig onderzoek gedaan naar de invloed van leeftijd op de symptomen van depressie, en de onderzoeken die zijn gedaan laten soms tegenstrijdige resultaten zien.

In deze meta-analyse van 11 studies is het effect van leeftijd op de fenomenologie van depressie onderzocht. Ouderen met een depressieve stoornis vertoonden meer agitatie, hypochondriasis, gastro-intestinale en algemene lichamelijke klachten, maar minder schuldgevoelens en verlies van seksuele interesse. Tegen onze verwachting in was er geen verschil in somberheid tussen depressieve oudere en jongere volwassenen. Kortom, de resultaten tot nu toe suggereren dat de symptomen van depressie op oudere leeftijd gedeeltelijk verschillen van depressie op jongere leeftijd.

BACKGROUND

Late-life depression may differ from early-life depression in its phenomenology.

AIMS

To investigate the effect of age on the phenomenology of major depression.

METHOD

A systematic search was conducted in PubMed, Embase and PsycINFO for all studies examining the relation between age and phenomenology of major depression according to RDC, DSM and ICD criteria. Studies were included only if the age groups

were compared at the single-item level using the 17-, 21- or 24-item versions of the Hamilton Rating Scale for Depression; a meta-analysis was done for each item of the 17-item scale.

RESULTS

Eleven papers met the inclusion criteria. Older depressed adults, compared with younger depressed adults, demonstrated more agitation, hypochondriasis and general as well as gastrointestinal somatic symptoms, but less guilt and loss of sexual interest.

CONCLUSIONS

The phenomenology of late-life depression differs only in part from that of early-life depression. Major depression in older people may have a more somatic presentation, whereas feelings of guilt and loss of sexual function may be more prevalent in younger people.



TUSSEN KUNST EN WERKELIJKHEID

JULES SCHAGEN VAN LEEUWEN,
GYNAECOLOOG

'De duivel schuilt in het detail' zei mijn opa terwijl hij me schaakmat zette. 'Maar beseft dat het detail alleen betekenis heeft, als je oog houdt voor het geheel' Als beloning voor het schaken mocht ik mee naar het Maurits-huis, naar zijn favoriete schilderij 'het gezicht op Delft' van Vermeer. Onder een bewolkte hemel bescheen de zon de stad op gele stukjes muur, de witte stippen op een boot die in het water weerspiegelde. Hij wees me op talloze details die steeds in dienst van het geheel stonden.

Goed observeren en creatief zijn vormen de basis van kunst en wetenschap. Gelukkig groeien de mogelijkheden om op een wetenschappelijk verantwoorde wijze te genezen. Maar daarmee mag de kunst om te observeren, de anamnese, en het lichamenlijk onderzoek niet verdwijnen. En vooral niet het vermogen om met de patiënt in dialoog te treden. Want de objectieve wetenschappelijke feiten kennen voor iedere patiënt een andere subjectieve waarheid. En er zijn waarheden waartoe de weg der wetenschap ons moeilijk kan brengen. Kunst en poëzie kunnen je helpen je in een ander te verplaatsen. Wetenschap is reproduceerbaar. Een reproductie benadrukt de uniciteit van het kunstwerk.

Als ik nu een jonge dokter nodig heb zoek ik hem nog maar zelden op zaal. Als ik niet tegen hem op bots als hij in zijn smartphone opgaat, vind ik hem achter een beeldscherm. De vraag hoe het met een patiënte gaat wordt beantwoord met laboratoriumwaarden en röntgenfoto's. Veel dokters meten zich een mening aan over patiënten die ze nooit

hebben gezien of gesproken, maar alleen 'kennen' van data uit de computer. Maar schijn bedriegt Bestaan ze meerminnen? In zijn logboek uit 1493 schreef Columbus met volle overtuiging dat hij 'een oogverblindende mooie jonge vrouw uit zee had zien opdoemen met enorm grote borsten en tepels zo groot als duimen'. Nu weten we dat het een zeekoe was. Foto's en labwaarden krijgen pas klinische betekenis in de context van de patiënt.

Patiënten en kunst kunnen ook lastig toegankelijk zijn. Het laatste schilderij van Piet Mondriaan 'Victory Boogie Woogie' is door de Nederlandsche Bank aan de Staat der Nederlanden geschonken, als zichtbare herinnering aan de gulden. Nooit ontstond er zo veel ophef over de aankoop van een kunstwerk. Was het niet gewaagd om maar liefst 40 miljoen dollar te betalen voor zomaar wat geschilderde blokjes; was het schilderij niet gewoon onaf? Maar kijk eens naar die kleine gele vlakjes en vraag je af waarom het schilderij moeilijk toegankelijk is.

Mondriaan wilde de natuur en de zichtbare werkelijkheid uit zijn kunst verbannen. Hij wilde de illusie vermijden en beschouwde het platte vlak van ieder schilderij als het gebied van een nieuwe en meest zuivere esthetiek; in zijn eigen woorden: 'ik construeer op een plat vlak lijnen en kleurcombinaties met 't doel algemeene schoonheid zoo bewust mogelijk uit te beelden. Ik wil de waarheid zo dicht mogelijk benaderen en daarom alles abstraheren tot ik tot het fundament der dingen kom. Ik vermeen dat 't mogelijk is door horizontale en verticale lijnen, geconstrueerd bewust maar niet berekenend te komen tot een kunstwerk even sterk als

waar'. Toen Mondriaan voor het eerst kleine gekleurde blokjes in vierkanten aanbracht, protesteerde een bevriende kunstenaar: 'maar Mondriaan, dat is in strijd met je theorie'. Hij antwoordde: 'maar het werkt en je mag niet vergeten dat het schilderij op de eerste plaats komt, en dat de theorie uit het schilderij volgt'.



Bovenstaande kindertekening stond in de JAMA. Een meisje van 7 tekent het bezoek van haar zusje aan de dokter. Haar ouders zitten in een stoel. De moeder houdt nog een broertje vast. De dokter zit met zijn rug naar het patientje en haar ouders. Hij is bezig met de computer. Daar ligt in tijd en aandacht steeds meer de nadruk. De registratiedruk om transparant te werken is groot. Langzaam wordt de zorg zo transparant dat niemand de dokter meer ziet staan. Zoals de roker in rook opgaat, schuilend in het transparante hokje dat het ziekenhuis hem buiten ter beschikking stelt. Zou het niet tijd worden dat er op het verwijsbriefje van de huisarts, analoog aan het pakje sigaretten, komt te staan dat zoeken naar zorg dodelijk voor je gezondheid kan zijn?



Bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: biomarkers for inflammation and fibrogenesis

LISANNE TACKEN-KASTELIJM, AIOS LONGZIEKTEN

Longtransplantatie is de laatste behandeling die mogelijk is voor patiënten met eindstadium longlijden. Echter, de overleving na een longtransplantatie is beperkt: 50 tot 60% van de patiënten is vijf jaar na de transplantatie nog in leven. De belangrijkste oorzaak van dit hoge sterftecijfer is de ontwikkeling van chronische afstoting, genaamd bronchiolitis obliterans syndroom (BOS).

Doel promotie

De ontwikkeling van BOS kenmerkt zich door schade aan het epitheel van de longen, onder andere door infectie en reflux, waardoor een ontstekingsreactie ontstaat welke uiteindelijk leidt tot fibrose en obliteratie van de luchtwegen.

De diagnose BOS wordt gesteld door middel van een achteruitgang in de longfunctie die niet veroorzaakt mag worden door infectie, acute afstoting of problemen van de naad. Op het moment dat de diagnose BOS wordt gesteld, is het proces van chronische afstoting vaak al in een vergevorderd en irreversibel stadium en zijn de behandelingsopties beperkt. Dit benadrukt het belang van diagnostische mogelijkheden die het proces van afstoting vaststellen voordat de achteruitgang in longfunctie plaatsvindt. In dit promotieonderzoek is gezocht naar biomarkers, die de ontwikkeling van BOS kunnen voorspellen.

Cytokines en genetische polymorfismen

In dit onderzoek werden serumconcentraties van verschillende cytokines, matrix

metalloproteïnase (MMP)-7 en MMP-9 gemeten. Daarnaast werd de verdeling van genetische polymorfismen in de genen van MMP7, MMP9 en in de genen van verschillende Toll-like receptoren (TLR's) bepaald.


De exacte rol van de verschillende cytokines in het proces van afstoting of acceptatie van de getransplanteerde long is onduidelijk. Dit onderzoek liet zien dat T helper 2 cytokines, zoals interleukine (IL)-4, IL-5 en IL-13, direct na transplantatie andere niveaus bereikten in de patiënten die BOS ontwikkelden dan in patiënten die geen BOS ontwikkelden. TLR's zijn van belang bij de activatie van het aangeboren immuunsysteem door herkenning van pathogenen en hebben invloed op het proces van acceptatie van een donororgaan. Dit onderzoek liet zien dat bepaalde genetische polymorfismen in TLR2, TLR4 en TLR9 kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van BOS, mogelijk door verhoogde secretie van pro-inflammatoire cytokines, die schade aan het epitheel veroorzaken waardoor BOS zich kan ontwikkelen.

Fibrose

Na beschadiging van het epitheel is een adequaat herstelmechanisme nodig om ontwikkeling van fibrose en BOS te voorkomen. Fibrose ontstaat door een langdurige immunologische reactie waarin inflammatie, weefsel remodeling en herstel naast elkaar voorkomen. Dit voortdurende proces leidt tot aantrekking en proliferatie van fibroblasten, die de vorming van

extracellulaire matrix induceren, wat leidt tot obliteratie van luchtwegen en daling in de longfunctie. MMP's zijn enzymen die verantwoordelijk zijn voor de turnover en afbraak van de extracellulaire matrix doordat zij matrixeiwitten kunnen afbreken. MMP-9 draagt daarnaast ook bij aan de migratie van ontstekingscellen. MMP-7 is voornamelijk betrokken bij het herstel van de long door het faciliteren van migratie van cellen en re-epithelisatie en door het reguleren van de ontstekingsreactie. Patiënten die BOS ontwikkelden lijken een gestoord herstelmechanisme te hebben vergeleken met patiënten die geen BOS ontwikkelden vanwege een ander genetisch profiel van MMP7 en tevens lagere serum concentraties van MMP-7. Daarnaast is er in de patiënten die BOS ontwikkelden sprake van een toegenomen afbraak van het epitheel van de long, wat blijkt uit een verhoogd MMP-9 in serum.

Conclusie

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat verschillende biomarkers in serum en DNA samenhangen met de ontwikkeling van BOS. Deze biomarkers zouden verwerkt kunnen worden in een profiel voor een risico-inschatting op de ontwikkeling van BOS. Risico-inschatting op basis van een dergelijk risicoprofiel zou kunnen leiden tot aanpassing van de behandeling, hetgeen de uitkomst na longtransplantatie kan verbeteren. 

Ann Surg. 2012 May;255(5):840-5.

Hemorrhoidal artery ligation procedure with or without Doppler transducer in grade II and III hemorrhoidal disease: a blinded randomized clinical trial

Schuurman JP, Borel Rinkes IH, Go PM

TOELICHTING

JAAP-PETER SCHUURMAN, AIOS CHIRURGIE

Hemorroïden kunnen sinds enkele jaren behandeld worden met een chirurgische Doppler geleide ligatie procedure. Middels een speciaal ontwikkelde proctoscoop kunnen de toevoerende eindtakjes van a. rectalis superior in het distale rectum worden gelocaliseerd en vervolgens ook worden onderbonden met een ligatie. In de praktijk blijkt het echter zeer lastig om de Doppler signalen van de toevoerende arteriën daadwerkelijk te doen laten verdwijnen door middel van ligaties. Desondanks blijkt uit vrijwel alle klinisch studies dat patiënten een duidelijke klachtenverlichting ervaren na de ligatieprocedure. Naar aanleiding hiervan en eerder anatomisch onderzoek naar het corpus cavernosum recti in het distale rectum rees de vraag of het gebruik

van de Doppler transducer ondersteunend is in de ligatieprocedure of dat dit technische hulpmiddel eventueel weggelaten zou kunnen worden. Hiervoor hebben we in de periode van 2008-2010 een enkelzijdig geblindeerd gerandomiseerde studie verricht in het Antonius ziekenhuis, waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen een ligatieprocedure met en zonder de Doppler transducer. De resultaten laten zien dat de patiënten uit de non-Doppler groep niet onderdoen voor de patiënten uit de Doppler groep en zelfs beter scoren op het gebied van prolapsreductie. We concluderen dan ook dat de Doppler transducer geen toegevoegde waarde heeft in de behandeling van hemorroïden middels de ligatieprocedure.

OBJECTIVE

The aim of this study was to compare the outcome of the hemorrhoidal artery ligation procedure for hemorrhoidal disease with and without use of the provided Doppler transducer.

BACKGROUND

Hemorrhoidal artery ligation, known as HAL (hemorrhoidal artery ligation) or THD (transanal hemorrhoidal dearterialization) procedure, is a common treatment modality for hemorrhoidal disease in which a Doppler transducer is used to locate the supplying arteries that are subsequently ligated. It has been suggested that the use of the Doppler transducer does not contribute to the beneficial effect of these ligation procedures.

METHODS

The authors conducted a single-blinded randomized clinical trial and assigned a total of 82 patients with grade II and III hemorrhoidal disease to undergo either a HAL/THD procedure without use of the Doppler transducer (non-Doppler group, 40 patients) or a conventional HAL/THD procedure (Doppler group, 42 patients). Primary endpoint was improvement of self-reported clinical parameters after both 6 weeks and 6 months. This study is registered at trialregister.nl and carries the ID number: NTR2139.

RESULTS

After 6 weeks and 6 months in both the non-Doppler and the Doppler group, significant improvement was observed with regard to blood loss, pain, prolapse, and problems with

defecation ($P < 0.05$). The improvement of symptoms between both groups did not differ significantly ($P > 0.05$), except for prolapse, which improved more in the non-Doppler group ($P = 0.047$). There were more complications and unscheduled postoperative events in the Doppler group ($P < 0.0005$). After 6 months, 31% of the patients in the non-Doppler group and 21% in the Doppler group reported completely complaint free ($P = 0.313$).

CONCLUSIONS

The authors' findings confirm that the hemorrhoidal artery ligation procedure significantly reduces signs and symptoms of hemorrhoidal disease. The authors' data also show that the Doppler transducer does not contribute to this beneficial effect.



J Trauma Acute Care Surg. 2012 Apr;72(4):1093-7

Treatment of torus fractures in the forearm in children using bandage therapy

Vernooij CM, Vreeburg ME, Segers MJ, Hammacher ER

TOELICHTING

MARLEEN VREEBURG, SEH-ARTS

Bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar betreft 35% van de fracturen een fractuur van de onderarm. Vanwege de hoge mate van elasticiteit van het kinderskelet betreft dit vaak een "geïmpacteerd greenstick"- of "torus"- fractuur. Deze fracturen kenmerken zich door een zekere mate van stabiliteit. De gangbare behandeling van een dergelijke fractuur is repositie indien nodig, gevolgd door immobilisatie door middel van een gipsspalk. Nadelen hiervan zijn het ongemak en functieverlies. Gezien de intrinsieke stabiliteit van de fractuur en de nadelen van gipsverband is een behandeling van fracturen waarvoor geen repositie noodzakelijk is door middel van alleen een drukverband een elegant alternatief en veilige behandeling gebleken in de eerder uitgevoerde "Greenstick Trial". Patiënten konden eerder terug keren tot hun normale dagelijkse activiteiten, hadden minder discomfort en hadden niet significant meer pijn ten opzicht van een gipsverband. In dat onderzoek weigerde echter 29% van de patiënten met een ge-

impacteerd greenstickfractuur deel te nemen aan het onderzoek. De vraag was of dit juist de kinderen zijn, die, bijvoorbeeld door gedrag, meer risico hebben op complicaties indien zij worden behandeld met een drukverband. Het doel van de huidige studie was het valideren van het gewijzigde protocol. Alle kinderen die zich presenteerden op de SEH in een periode van een half jaar met een geïmpacteerd greenstick fractuur werden behandeld met een drukverband. Na inclusie werden secundaire angulatie (primair eindpunt) en pijnscore (secundair eindpunt) na 1 en 4 weken geregistreerd. In totaal werden 49 patiënten geïncludeerd. Er trad bij geen van de patiënten secundaire angulatie op. Vier patiënten hadden additionele pijnstilling nodig, maar overall was de Visual Analog Score (VAS) lager dan in eerdere studies. Concluderend kunnen we stellen dat een drukverband inderdaad een veilig en comfortabel alternatief is voor gipsimmobilisatie bij patiënten met een geïmpacteerd greenstickfractuur.

BACKGROUND

In a torus fracture, there is an intact cortex at the side of the fracture which gives more intrinsic stability than in greenstick fractures, where one side of the cortex is disrupted. Two previously done studies compared soft bandage therapy (BT) with cast therapy in the treatment of torus forearm fractures in children and showed this is safe and does not cause any complications. The aim of our study was to validate these studies by treating all patients presenting to emergency department with a torus fracture with BT and investigate whether any complications occur.

METHODS

At a single-center from January 2009 to June 2009, all patients with an impacted greenstick fracture of the distal radius and/or ulna without exception were treated using BT. Primary endpoint was secondary angulation; secondary endpoint was pain on Visual Analog Score.

RESULTS

Seven patients were misdiagnosed as torus fractures but were actually greenstick fractures and had to be excluded. A total of 49 patients with a torus fracture were included in statistical analysis. No

fracture displacement was seen. Four patients needed an additional nonsteroidal antiinflammatory drug or an analgic plaster cast. The overall Visual Analog Score of the patients was lower than in previous studies.

CONCLUSIONS

Soft BT is safe in all children without risk of further angulation and with a pain score equal to cast therapy. Important is that misdiagnosis of the torus fracture at initial presentation should be minimized.

American Journal of Gastroenterology 2012; 107(4):627-631

Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy vs. standard care in children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome



Vlieger AM, Rutten JM, Govers AM, Frankenhuis C, Benninga MA

TOELICHTING

ARINE VLIEGER, KINDERARTS

In 2007 hebben we een studie verricht bij 52 kinderen met chronische buikpijn ten gevolge van prikkelbare darmen of functionele buikpijn, waarbij we darm-gerichte hypnotherapie (HT) vergeleken met standaard medische zorg (SMT). Hypnotherapie bleek veel effectiever dan de conventionele behandeling van de kinderarts, bestaande uit medicatie en ondersteunende gesprekken. We waren benieuwd hoe lang de effecten van hypnotherapie aan zouden houden en stuurden daarom alle deelnemers aan de oorspronkelijke studie 4 tot 5 jaar na de therapie opnieuw een buikpijndagboek en een aantal vragenlijsten.

Alle 27 HT en 22 van de 25 SMT patiënten namen deel aan deze vervolgstudie. De gemiddelde follow-up duur was 4.8 jaar en HT bleek nog altijd veel effectiever dan conventionele behandeling: 68% was

nog altijd in remissie versus slechts 20% in de controle groep. Ook bleek er een verschil in andere lichamelijke klachten, gemeten door middel van somatisatiescores. Er werd geen verschil gevonden in kwaliteit van leven, bezoek aan dokters en school- of werkabsentie.

De studie toont aan dat de therapeutische effecten van hypnotherapie zeer lang aanhouden, waardoor het een waardevolle therapie lijkt te zijn bij kinderen met prikkelbare darmen en functionele buikpijn. Momenteel participeert het Antonius ziekenhuis in de Fantasia studie, een multicenter trial naar de kosten en effectiviteit van 2 soorten hypnotherapie bij 260 kinderen met chronische buikpijn. De eerste resultaten hiervan worden eind 2013 verwacht.

OBJECTIVE

We previously showed that gut-directed hypnotherapy (HT) is highly effective in the treatment of children with functional abdominal pain (FAP) and irritable bowel syndrome (IBS). Aim of this follow-up study was to investigate the long-term effects of HT vs. standard medical treatment plus supportive therapy (SMT).

METHODS

All 52 participants of our previous randomized controlled trial (RCT) were invited to complete a standardized abdominal pain diary, on which pain frequency and pain intensity were scored. Furthermore, the Children's Somatization

Inventory (CSI) and a general quality of life (QOL) questionnaire were filled out. Clinical remission was defined as > 80% improvement in pain scores compared with baseline.

RESULTS

All 27 HT patients and 22 out of 25 SMT patients participated in this study. Two patients of the SMT group were lost to follow-up and one refused to participate. After a mean duration of 4.8 years follow-up (3.4-6.7), HT was still highly superior to conventional therapy with 68 vs. 20% of the patients in remission after treatment ($P = 0.005$). Pain intensity and pain frequency scores at follow-up were 2.8 and 2.3,

respectively, in the HT group compared with 7.3 and 7.1 in the SMT group ($P < 0.01$). Also, somatization scores were lower in the HT group (15.2 vs. 22.8; $P = 0.04$). No differences were found in QOL, doctors' visits, and missed days of school or work between the two groups.

CONCLUSIONS

The beneficial effects of gut-directed HT are long lasting in children with FAP or IBS with two thirds still in remission almost 5 years after treatment, making it a highly valuable therapeutic option.

Subsidioloog

Even voorstellen



Mijn naam is Kim Vereijken en ik ben werkzaam als adviseur bij Berenschot. Sinds een paar maanden ben ik iedere dinsdagmiddag in het Antonius te vinden bij Research en Development (F1) om onderzoekers te ondersteunen bij het zoeken naar en benutten van subsidiemogelijkheden voor onderzoeken. In korte tijd heb ik al kennis gemaakt met de grote verscheidenheid aan onderzoeken binnen het Antonius waar met veel passie en toewijding aan wordt gewerkt. Ik vind het erg leuk om me in deze onderzoeken vast te bijten en op zoek te gaan naar mogelijkheden voor extra financiële middelen. Om aanvullende financieringsmogelijkheden te identificeren is het belangrijk om goed op de hoogte te zijn van de projecten binnen het ziekenhuis, daarvoor ga ik graag met onderzoekers in gesprek. Op het moment dat

zich een aanvraagmogelijkheid voordoet, kan de onderzoeker ook op mijn ondersteuning rekenen bij het aanvragen en verantwoorden van de subsidie. Mijn ondersteuning bestaat echter niet alleen uit het zoeken naar en aanvragen van aanvullende financiering maar ook uit het informeren over interessante actuele mogelijkheden. Denk hierbij aan middelen van ZonMw, de Europese Commissie, Zorgverzekeraars, Goede doelen en patiëntenverenigingen maar ook aan fiscale regelingen, prijsvragen, beurzen, regionale middelen, innovatiecontracten en interessante financieringsconstructies. De eerste e-mail nieuwsbrief is hiervoor inmiddels verstuurd. Heb je belangstelling voor deze nieuwsbrief of wil je graag persoonlijk kennis maken, dan hoor ik het graag: k.vereyijken@antoniusziekenhuis.nl

STELLINGEN

Stelling Sabine Meijvis

Onderzoek doen heeft veel gemeen met een zwangerschap: Je bent er continu mee bezig, het kost een hoop energie, je wordt er dik van en de uitkomst is onzeker.



JAMA 2012; 307(10):1053-1061

Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial

Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, Geskus RB, Besselink MG, **Bollen TL**, van Eijck CH, Fockens P, Hazebroek EJ, Nijmeijer RM, Poley JW, **van Ramshorst B**, Vleggaar FP, Boermeester MA, Gooszen HC, **Weusten BL**, **Timmer R**.

OLAF BAKKER, ARTS-ONDERZOEKER
EN AIOS CHIRURGIE (UMCU)

Nieuwe techniek leidt tot beter herstel bij ernstige necrotiserende pancreatitis

Recent onderzoek toont aan dat endoscopische transgastrische necrosectomie een kleinere ontstekingsreactie veroorzaakt dan chirurgische necrosectomie bij patiënten met necrotiserende pancreatitis. Deze nieuwe techniek verhoogt daardoor de kans op herstel van deze levensbedreigende aandoening. Dit blijkt uit een recent onderzoek uitgevoerd door de Pancreatitis Werkgroep Nederland in het St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein, UMC Utrecht, AMC Amsterdam en Erasmus MC Rotterdam.

In 2010 heeft de PANTER studie aangetoond dat drainage de eerste stap van de behandeling moet zijn bij patiënten met geïnfecteerde necrotiserende pancreatitis. Indien drainage, percutaan of transgastrisch, onvoldoende resultaat geeft, is een necrosectomie geïndiceerd. Een chirurgische necrosectomie (via een lumbotomie of laparotomie) is de standaard behandeling. Sinds een aantal jaren is het ook mogelijk om endoscopisch transgastrisch (door de

maagwand heen) een necrosectomie uit te voeren. Dit is een vorm van NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). Voordeel van de nieuwe techniek is dat het minder invasief is en er geen algehele narcose noodzakelijk is.

Voor het eerst is een NOTES techniek in een gerandomiseerde klinische studie toegepast. De PENGUIN trial heeft de nieuwe endoscopische techniek vergeleken met de chirurgische behandeling. In eerdere onderzoeken werden slechts geselecteerde patiënten met endoscopie behandeld. Uit de resultaten blijkt dat endoscopie een kleinere ontstekingsreactie veroorzaakt dan chirurgie. De ontstekingsreactie is na de interventie gemeten aan de hand van cytokine bepalingen. Het primaire eindpunt van de studie was de post-interventie Interleukine-6 reactie. De afname in ontstekingsreactie ging gepaard met een afname in het optreden van orgaanfalen. Na chirurgische necrosectomie ontwikkelde de helft van de patiënten orgaanfalen. Na endoscopische behandeling ontwikkelde geen van de patiënten orgaanfalen. Orgaanfalen is de belangrijkste oorzaak van sterfte bij necrotiserende pancreatitis.

De MDL-artsen van het St. Antonius Ziekenhuis zijn pioniers op het gebied van NOTES en de toepassing van de transgastrische necrosectomie bij necrotiserende pancreatitis. Dr. Robin Timmer en dr. Bas Weusten hebben de PENGUIN trial geïnitieerd. Inmiddels wordt de endoscopische techniek in een groeiend aantal ziekenhuizen toegepast. Maar necrotiserende pancreatitis is een ziekte waar meerdere specialismen nauw bij betrokken zijn. In het St. Antonius Ziekenhuis zijn chirurg Bert van Ramshorst en radioloog Thomas Bollen sinds jaren experts op het gebied van necrotiserende pancreatitis.

De studie werd uitgevoerd binnen het multidisciplinaire samenwerkingsverband Pancreatitis Werkgroep Nederland. Hierin wordt door chirurgen, maag darm lever-artsen, radiologen en intensivisten, ervaring en expertise gedeeld. Dit is noodzakelijk omdat een individueel ziekenhuis slechts enkele patiënten per jaar met deze zeldzame maar levensbedreigende vorm van acute pancreatitis behandelt. Het St. Antonius ziekenhuis is een van de meest actieve deelnemers binnen dit samenwerkingsverband en hofleverancier van patiënten voor de verschillende studies.



Individualiseren van bloedplaatjesremmende therapie

HELEEN BOUMAN, PROMOVEDA CARDIOLOGIE & KLINISCHE CHEMIE


Het geneesmiddel clopidogrel (Plavix) is belangrijk in de bescherming tegen stenttrombose. Helaas werkt clopidogrel in 1 op 3 patiënten onvoldoende. In mijn proefschrift werd onderzocht waarom clopidogrel bij sommige patiënten beter werkt dan bij anderen en hoe dit het best gemeten kan worden.

Een ernstige complicatie van een dotterbehandeling is stenttrombose. Hierbij ontstaat een bloedstolsel in de geplaatste stent met als gevolg een hartaanval en overlijden van 1 op de 10 patiënten. Behandeling met clopidogrel verlaagt het aantal trombotische complicaties na een dotterbehandeling. Een gemiddelde verbetering betekent echter niet dat elke persoon evenveel baat heeft bij het gebruik van clopidogrel. Hoewel 70% van de behandelde patiënten voldoende reageert, werkt clopidogrel bij 30% onvoldoende. Nieuwe bloedplaatjesremmers (prasugrel, ticagrelor) onderdrukken de bloedplaatjesreactiviteit sterker dan clopidogrel, wat het aantal trombotische complicaties verder verlaagt. Dit gaat echter ten koste van de veiligheid door een verhoogde kans op bloeding, de belangrijkste bijwerking van bloedplaatjesaggregatieremmers. Het is daarom belangrijk te weten welke patiënten baat hebben bij behandeling met een van deze sterkere remmers.

Het eerste deel van het proefschrift laat zien dat clopidogrel minder goed werkt bij patiënten die een stenttrombose kregen dan bij patiënten die wel gedotterd waren maar geen stenttrombose kregen. De werking van clopidogrel wordt gemeten met bloedplaatjesfunctietesten. Hiervan zijn vele soorten beschikbaar, maar niet elke test is even geschikt. In deel 2 van het proefschrift zagen we dat bloedplaatjesfunctietesten gebaseerd op bloedplaatjesaggregatie geschikt zijn omdat het testresultaat overeenkomt met de concentratie actieve metaboliet van clopidogrel in het bloed en tevens het optreden van trombotische complicaties voorspelt. Naast het meten van de werking van clopidogrel, is het van belang de oorzaak van de variabele respons op clopidogrel op te sporen. In deel 3 van het proefschrift werd duidelijk dat genetische variatie in het aangrijpingspunt van clopidogrel – de P2Y12-receptor op bloedplaatjes – gerelateerd is aan het effect van clopidogrel, gemeten met bloedplaatjesfunctietesten. Omdat er geen verband was met trombotische complicaties is deze factor minder belangrijk voor de klinische praktijk.

Omzetting van clopidogrel naar een actieve metaboliet is vereist voor de werking van clopidogrel. De verantwoordelijke enzymen worden gezien als de primaire bron van variatie in de werking van clopidogrel.

Vooral het leverenzym CYP2C19 staat in de aandacht. Uit het proefschrift blijkt dat naast genetisch polymorfisme van CYP2C19, klinische factoren bijdragen aan het effect van clopidogrel. Het proefschrift sluit af met een uitgebreide studie naar het metabolisme van clopidogrel, welke aantoont dat het enzym paraoxonase-1 belangrijke is in de vorming van de actieve metaboliet van clopidogrel.

Het is belangrijk in kaart te brengen of een persoon voldoende baat heeft bij clopidogrel of wellicht een sterker geneesmiddel nodig heeft. De afdelingen cardiologie, klinische chemie en klinische farmacie werken samen om in de dagelijkse praktijk de respons op clopidogrel te bepalen. Op basis van een risicoscore wordt beslist welke patiënten veilig behandeling met clopidogrel krijgen of een sterkere remmer nodig hebben. Een team van specialisten en promovendi werkt aan vervolgonderzoek naar oorzaken van stenttrombose en optimalisering van deze risicoscore. 



Eerste hulp bij statistische knelpunten

ELLEN TROMP, METHODOLOOG

Na het verzamelen van interessante patiëntgegevens en het formuleren van verschillende onderzoeksvragen lijkt het vaak een kleine moeite om als onderzoeker door te stomen naar de statistische analyses. Niets is minder waar. Want welke statistische bewerkingen zijn eigenlijk nodig om de onderzoekshypothese te toetsen? Veel onderzoekers worstelen met deze vraag. In deze column wil ik puntsgewijs doorlopen wat je als onderzoeker kunt doen om te voorkomen vast te lopen op de statistische analyses.

Medische literatuur

Het is handig om te beginnen met het door nemen van artikelen die onderzoek met een soortgelijke vraagstelling hebben uitgevoerd. De statistische analyses die gedaan zijn worden in de medische literatuur meestal uitgebreid beschreven in de methode sectie. Deze beschrijvingen kunnen je op ideeën brengen. Laat je als beginnend onderzoeker echter niet te snel uit het veld slaan door de statistische termen die in zo'n sectie gebezigd worden. Sommige toetsen doen eerder denken aan een Russisch Wodka-merk (Kolmogorov-Smirnoff) of een swingende popband (Mann-Whitney U) dan aan de verlossende toets waar je naar op zoek bent.

Statistiek websites

Statistische termen die je niet goed begrijpt, zijn altijd op te zoeken op internet. Je kunt grofweg de termen googlen of rechtstreeks

naar specifieke websites gaan. Een voorbeeld van zo'n site is Wiki Statistiek, ontwikkeld door het AMC. Deze site is een soort routekaart voor het vinden van de geschikte analyse-methode en geeft daarbij antwoord op vragen waar veel onderzoekers op vastlopen. Daarnaast linkt de wiki door naar handige websites waar meer toegankelijke uitleg over biostatistiek te vinden is [zie WIKI Statistiek of www.os1.amc.nl/mediawiki/index.php].

Epidemiologische ondersteuning en statistiekadvies

Soms kan het voorkomen dat de hierboven beschreven zoekstrategieën juist meer vragen genereren dan beantwoorden. In het hoofd van de onderzoeker is statistische chaos ontstaan. Mijn advies is: zoek het persoonlijk contact met een klinisch epidemioloog. Als onderzoeker heb je geluk als de chaos op een dinsdag of woensdag optreedt, want in de Antonius Academie (tegenover de bibliotheek) kun je dan direct terecht bij Hans Kelder (op woensdag) en Ellen Tromp (op dinsdag)*. Naast hulp geven bij het uitvoeren van statistische analyses, kunnen deze epidemiologen ook meedenken over de opzet van een onderzoek, het opzetten van databestanden, en indien nodig meelesen met conceptartikelen.

Luctor et emergo

Ik wil niet ontmoedigen maar de eerste stappen in de wereld van de biostatistiek kunnen een worsteling zijn. Als laatste tip voor de beginnende onderzoeker: maak gebruik van handboeken over de biosta-

tistiek. Een boek dat ik speciaal onder de aandacht wil brengen is 'Inleiding in de toegepaste biostatistiek' van Jos Twisk. Dit boek is vooral geschreven voor de gebruiker. Dit betekent dat wiskundige afleidingen tot een minimum zijn beperkt en dat de nadruk ligt op het goed interpreteren van de resultaten van statistische analyses. Wat vooral handig is, is dat iedere uitgevoerde analyse in het boek wordt vergezeld van computeroutput, gegenereerd door het statistische software programma SPSS (voor meer info, zie www.jostwisk.nl)

** Afspraken zijn te maken via het secretariaat Medische Opleidingen E.medischeopleidingen@antoniusakademie.nl of T 088 - 320 87 50) of direct met Ellen Tromp E.e.tromp1@antoniuziekenhuis.nl) of Hans Kelder E.keld01@antoniuziekenhuis.nl).*

CASE REPORT



Journal of Vascular Surgery 2012;55:1150-2.

Endovascular retrieval of a dislodged femoral arterial closure device with Alligator forceps.

Doeke Boersma, Marco J. van Strijen, Geoffrey T. L. Kloppenburg, Danyel A. F. van den Heuvel and Jean-Paul P. M. de Vries.

Doeke Boersma, AIOS heekunde

In dit case report werd een 70 jarige man besproken, die 6 dagen eerder een percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) met stentplaatsing had ondergaan. De procedure was verricht via rechter liesarterie en na de procedure werd de punctieplaats gesloten met een Angioseal®. Hij meldde dat hij, na de procedure, pijn kreeg in het rechter been tijdens het lopen: zijn loopafstand was beperkt tot minder dan 50 meter. Bij lichamelijk onderzoek was de enkel-arm index aan de aangedane zijde 0,45 (contralateraal 0,90). Er was geen sprake van uitval van motoriek of gevoel. Angiogram toonde een occlusie van de distale arteria femoralis superficialis (AFS) rechts. Er werd intra-arteriële trombolyse middels urokinase 90.000IE/h gestart. Na 24 uur was de trombus in de AFS verdwenen, maar bestond een persisterende occlusie van de arteria poplitea (fig1a). Bij een poging tot mechanische trombosuctie werd vervolgens de draad van de Angioseal® geaspireerd. Er werd geconcludeerd dat de Angioseal® gedислоceerd was en de obstructie veroorzaakte. Bij deze cardiaal belaste patient was een endovasculaire behandeling absoluut te verkiezen boven chirurgische exploratie. Middels een 3.3F flexibele Alligator Tooth Retrieval Forceps® catheter kon gedurende angiografie, de gehele Angioseal verwijderd worden (fig1b/c).

Afsluitende DSA toonde open femoropopliteale arteriën zonder reststenose en goede flow tot in de voet. Enkel-arm index was 1,0 en claudicatielachten waren verdwenen. Poliklinisch werd een MRangiogram verricht en toonde geen recidief stenosering (fig1d).

Discussie:

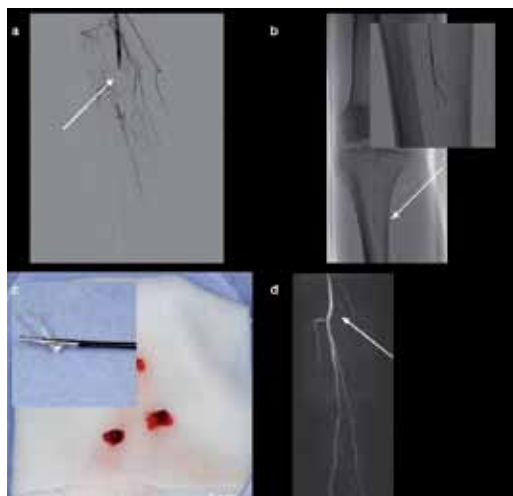
In het laatste decennium is het gebruik van percutane "femoral artery closure devices" (FACDs), zoals de Angioseal®, om hemostase te verkrijgen na arteriele catherisatie toenemend populair geworden. De voordelen van FACDs boven manuele compressie zijn toegenomen comfort voor patiënt en behandelaar, toegenomen efficiëntie, vlottere mobilisatie en kortere opnameduur. Ernstige complicaties, zoals symptomatische stenosering en dislocatie met distale embolisatie en acute ischemie zijn beschreven, maar erg zeldzaam (0.1% - 0.2%). Het voornaamste doel van de behandeling van acute ischemie, al dan niet veroorzaakt door dislocatie van een FACD, is snel herstel van adequate arteriële doorbloeding ten einde (irreversibele) ischemische schade te minimaliseren. Zowel trombolyse als chirurgische behandeling na distale embolisatie door FACDs zijn beschreven. Ernstige cardiovasculaire comorbiditeit

kan een relatieve contra-indicatie zijn voor chirurgische exploratie en een endovasculaire behandeloptie is dan welkom.

De Alligator Tooth Retrieval Forceps® is een flexibele cystourethoscopische paktang ontworpen voor het verwijderen van stenen in de urinewegen. Deze catheter is goed te manoeuvreren, heeft een stevige grip en is zichtbaar tijdens doorlichting. Deze eigenschappen maken het een extra "tool" in de endovasculaire gereedschapskist bij het verwijderen van vaste materialen, leidend tot arteriële occlusie in AFS en a. poplitea.

Conclusie:

Het off-label gebruik van de Alligator Tooth Retrieval Forceps® kan een zeer nuttige bail-out procedure zijn bij het endovasculair verwijderen van gedислоceerde FACDs bij hoog risico patiënten, ten einde chirurgische exploratie te voorkomen.



Legenda figuur 1 a - d:

Figuur 1a; Index angiografie toont een occlusie in de distale AFS (pijl). 1b; Fluoroscopie: openen van Alligator forceps in a. poplitea. 1c; Angioseal en trombus verwijderd / Geopende Alligator forceps (inzet). 1d; Magnetic resonance angiografie toont een patente a. poplitea (pijl).



Excellente Zorg en Verpleegkundigen

Dewi Stalpers, promovendus Excellente zorg, IC verpleegkundige

Het verpleegkundig onderzoek wordt steeds belangrijker in de hedendaagse ziekenhuiszorg. Niet alleen vormen verpleegkundigen de grootste groep gezondheidsmedewerkers in een ziekenhuis, maar ze nemen ook een steeds prominentere plek in binnen het multidisciplinaire proces rondom een patiënt (McClure & Hinshaw, 2002). De verpleegkundige krijgt daardoor steeds meer taken en verantwoordelijkheden toegeschoven. Dit is een goede ontwikkeling, want het draait in de zorg al lang niet meer om puur medische zorg. Een arts kan een patiënt nog zo goed behandelen, maar de verpleegkundige is degene die de patiënt 24 uur per dag observeert. Elke verpleegkundige handeling heeft gevolgen voor het welzijn van de patiënt. De kwaliteit van de verpleegkundige zorg wordt hiermee steeds belangrijker. We willen graag de beste of zelfs meest excellente patiëntenzorg bieden. In het kader hiervan hebben de Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) en de Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) in 2008 het concept van Excellente Zorg naar Nederland gehaald (NPCF/V&VN, 2008). In Amerika wordt er al sinds de jaren '80 volgens het Magnet concept (zoals Excellente Zorg in Amerika heet) gewerkt (McClure et al., 1983). Veel andere landen waaronder Canada, Engeland, Australië en Nieuw Zeeland zijn dit voorbeeld reeds gevolgd. De Santeon Groep, met o.a. het St. Antonius, zijn in Nederland de ziekenhuizen die volgens het Excellente Zorg concept willen werken.

Het idee achter Excellente Zorg is dat bepaalde factoren in de werkomgeving van de verpleegkundigen essentieel zijn voor (de mate van) hun functioneren. In Amerika worden deze factoren 'Essentials of Magnetism' genoemd en eerder onderzoek onder verpleegkundigen heeft uitgewezen dat acht factoren van belang zijn (Kramer & Schmalenberg, 2004). Het gaat om: 1) patiëntgerichte zorg; 2) zeggenschap over de beroepsuitoefening; 3) goede relatie tussen

verpleegkundigen en artsen; 4) voldoende verpleegkundig personeel; 5) werken met vakbekwame collega's; 6) opleidingsmogelijkheden; 7) ondersteuning van leidinggevenden; 8) eigen deskundigheid/ autonomie. De interessante vraag is natuurlijk in hoeverre deze noodzakelijk geachte factoren ook daadwerkelijk het gedrag en prestatie van verpleegkundigen beïnvloeden. En daaruit voortvloeiend hoe dit zijn effect heeft op de kwaliteit van zorg.

In Amerika is veel onderzoek gedaan naar excellente zorg waarbij positieve effecten zijn gevonden zoals lagere mortaliteit, meer tevredenheid, verbeterde patiëntveiligheid (Aiken et al., 1999; Friese, 2005). Veel onderzoek is echter cross-sectioneel en observationeel van aard en daarmee ontbreekt het vaak aan harde 'bewijzen'. Het doel van mijn promotieonderzoek is om causale verbanden te vinden tussen kenmerken van de verpleegkundige werkomgeving en de kwaliteit van zorg. Het laatste is een heel breed begrip. Ik ga mij vooral richten op de verpleegsensitieve indicatoren, zoals decubitus, delirium, valincidenten, pijn en ondervoeding. Dit zijn objectieve maten die iets zeggen over de zorg waar met name verpleegkundigen verantwoordelijk voor zijn.

Mijn persoonlijke doel is om door middel van onderzoek verpleegkundigen te laten inzien dat we bepalend zijn in het zorgproces van een patiënt. Als we ons als verpleegkundigen goed willen profileren, moeten we weten hoe goed de kwaliteit is die we leveren en moeten we ons er ook echt verantwoordelijk voor voelen.



CLINICAL PHARMACOKINETICS 2012; 51(5):277-304
IMPACT OF OBESITY ON DRUG METABOLISM AND ELIMINATION IN ADULTS AND CHILDREN.
BRILL MJ, DIEPSTRATEN J, VAN RONGEN A, VAN KRALINGEN S, VAN DEN ANKER JN, KNIBBE CA.

Door verschillende (patho)fysiologische veranderingen heeft obesitas effect op de farmacokinetiek van geneesmiddelen. In dit overzichtsartikel zijn de beschikbare gegevens over de invloed van obesitas op de klaring van geneesmiddelen systematisch verzameld. Uit het overzicht blijkt dat de invloed van obesitas sterk afhankelijk is van de specifieke metabole en eliminerende route. De activiteit van het CYP3A4 blijkt doorgaans verminderd te zijn in vergelijking tot patiënten met een normaal gewicht. UGT, glomerulaire filtratie en tubulair gemedieerde klaring, xanthine oxidase, N-acetyltransferase en CYP2E1 lijken juist verhoogd. Helaas zijn er op dit moment nog onvoldoende studies die kijken naar de farmacokinetiek bij obese kinderen.



JOURNAL OF INFECTION 2012; 65(1):25-31
BIOMARKERS DEFINE THE CLINICAL RESPONSE TO DEXAMETHASONE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA.
REMMELTS HH, MEIJVIS SC, HEIJLIGENBERG R, RIJKERS GT, OOSTERHEERT JJ, BOS WJ, ENDEMAN H, GRUTTERS JC, HOEPELMAN AI, BIESMA DH.

Recent is in een in het St Antonius ziekenhuis uitgevoerde studie aangetoond dat de toevoeging van dexamethason bij de behandeling van patiënten met een buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie de opnameduur kan bekorten. In een secundaire analyse van deze OVIDIUS studie werden patiënten opgedeeld in groepen met een hoge of een lage pro-inflammatoire cytokine respons en patiënten met bijbehorende hoge of lage cortisol spiegels. Het gunstige effect van dexamethason op een gecombineerd eindpunt, bestaande uit sterfte of opname op de ICU, was veruit het sterkst in de groep met een sterke pro-inflammatoire respons maar een achterblijvende cortisol spiegel.



MINIMALLY INVASIVE THERAPY & ALLIED TECHNOLOGIES 2012; 21(3):241-248.
NAVIGATED LAPAROSCOPY - LIVER SHIFT AND DEFORMATION DUE TO PNEUMOPERITONEUM IN AN ANIMAL MODEL.
ZIJLMANS M, LANGØ T, HOFSTAD EF, VAN SWOL CF, RETHY A.

Bij laparoscopische leverresecties is het van groot belang dat de precieze anatomie (zoals van bloedvaten en tumoren) bekend is. Hiervoor kan preoperatieve beeldinformatie gebruikt worden, die gecombineerd kan worden met intraoperatieve echografie en navigatietechnologie. Om de accuratesse van deze navigatietechnologie te valideren onderzochten Zijlmans et al. in een diermodel de invloed van het aanleggen van een pneumoperitoneum op de exacte positie van een tumor in de lever. Door het aanleggen van een pneumoperitoneum verschoof de tumorpositie maximaal 28 mm. Zij concluderen dat er een correctie moet plaatsvinden op de preoperatief verkregen beeldinformatie om deze tijdens de operatie te kunnen gebruiken.



CELLULAR ONCOLOGY 2012 ; EPUB AHEAD OF PRINT
EGFR AND KRAS MUTATIONS IN LUNG CARCINOMAS IN THE DUTCH POPULATION: INCREASED EGFR MUTATION FREQUENCY IN MALIGNANT PLEURAL EFFUSION OF LUNG ADENOCARCINOMA.
SMITS AJ, KUMMER JA, HINRICHS JW, HERDER GJ, SCHEIDEL-JACOBSE KC, JIWA NM, RUIJTER TE, NOOIJEN PT, LOOIJEN-SALAMON MG, LIGTENBERG MJ, THUNNISSEN FB, HEIDEMAN DA, DE WEGER RA, VINK A.

Doel is het vóórkomen van EGFR en KRAS mutaties te bepalen bij patiënten met niet kleincellig longcarcinoom in een Nederlandse populatie. EGFR mutaties zijn bij 9.1% van de patiënten waargenomen. Vaker bij adenocarcinomen (10.6%) en bij vrouwen (13.4%) tov mannen (5.5%). KRAS mutaties werden bij 33.3% van de patiënten gevonden. Bij de groep patiënten met maligne pleura/pericard vocht is een significant verhoogd percentage EGFR mutaties (26.5%; OR 2.80, 95%CI: 1.22-6.41) en een significant verlaagd percentage KRAS mutaties (18.8%; OR 0.35, 95%CI: 0.14-0.86) waargenomen. De frequentie van EGFR mutaties komt overeen met eerder beschreven frequenties in Noord-Amerika. De frequentie van KRAS mutaties ligt beduidend hoger dan in eerder beschreven populaties.



De POPular Risk Score – Van theorie naar praktijk

PAUL JANSSEN, ARTS-ONDERZOEKER CARDIOLOGIE

De theorie

Patiënten die een geplande dotterbehandeling (PCI) met stentplaatsing ondergaan, worden behandeld met acetylsalicylzuur en clopidogrel. Deze middelen remmen de bloedplaatjes en verminderen de kans op het optreden van atherotrombotische events (m.n. hartinfarcten, stenttrombose en overlijden). Ondanks deze medicatie blijft de incidentie van nieuwe hartinfarcten in het jaar na een PCI ongeveer 6% en de mortaliteit 5%.

Er zijn verschillende testen beschikbaar om de plaatjesreactiviteit, en daarmee de werking van clopidogrel, te bepalen. Uit deze testen blijkt dat de mate van bloedplaatjesremming onder patiënten variabel is en dat sommige patiënten ondanks behandeling met clopidogrel een hoge plaatjesreactiviteit (HPR) hebben. HPR is geassocieerd met het optreden van artherothrombotische events na PCI.

Clopidogrel wordt in de lever onder meer door het CYP2C19-enzym omgezet in zijn actieve metaboliet. Dit enzym wordt gecodeerd door het gelijknamige gen dat verschillende defecte polymorfismen heeft, waarvan de loss-of-function CYP2C19*2 en CYP2C19*3 allelen de meest voorkomende zijn. Er is een duidelijke relatie tussen de aanwezigheid van deze allelen en HPR onder behandeling met clopidogrel.

De nieuwere bloedverduuners prasugrel en ticagrelor werken krachtiger dan clopidogrel, waardoor minder atherotrombotische events optreden. De keerzijde is echter een toename in bloedingcomplicaties. Daarnaast zijn prasugrel en ticagrelor ongeveer 6 tot 7,5 keer duurder dan clopidogrel, omdat de middelen niet generiek verkrijgbaar zijn.

De POPular Risk Score (PRiS)

Het doel van de PRiS is om de plaatjesremmende behandeling aan te passen op het atherotrombotische risico van de individuele PCI-patiënt. De score is gebaseerd op factoren waarvan uit de literatuur bekend is dat zij atherotrombotische events kunnen voorspellen. De score bestaat uit een point-of-care plaatjesfunctietest (VerifyNow® P2Y12-assay), bepaling van het CYP2C19-genotype en verschillende klinische risicofactoren. Per item worden er punten gegeven en bij een score van ≥ 2 punten is er sprake van een verhoogd risico. In dat geval adviseren wij om prasugrel of ticagrelor voor te schrijven in plaats van clopidogrel. We proberen zo het optreden van trombotische events te verminderen en bloedingen te voorkomen.


De PRiS is gevalideerd op een cohort van de POPular Study [Breet, JAMA 2010] door de score retrospectief te bepalen in 1008 electieve PCI-patiënten. Er werd een gecombineerd atherotrombotisch eindpunt

gebruikt bestaande uit hartinfarct, beroerte, stenttrombose en dood. Een score van 2 punten bleek de beste afkapwaarde voor de score. Na 1 jaar hadden patiënten met een score van ≥ 2 (38,2% van alle 1008 patiënten) een event rate van 12% voor het gecombineerde eindpunt tegenover een event rate van 6,6% voor patiënten met een score < 2 punten ($p=0,003$). Hieruit concluderen wij dat de PRiS een onderscheid kan maken tussen patiënten met een hoog en een laag atherotrombotisch risico.

De praktijk

Van juli 2010 tot juni 2012 is de PRiS bepaald bij 1133 patiënten. Van deze patiënten hadden er 363 (32%) een score ≥ 2 . Zij kregen vervolgens prasugrel of ticagrelor voorgeschreven in plaats van clopidogrel. Bij 98% van de patiënten was de score binnen 24 uur bekend en is zo nodig de medicatie aangepast.

Conclusie

Met de POPular Risk Score kan een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met een hoog versus een laag atherotrombotisch risico. Deze score, die bestaat uit een plaatjesfunctietest, een genetica-bepaling en een aantal klinische risicofactoren, is goed uitvoerbaar in de dagelijkse praktijk. Follow-up van de patiënten bij wie de score werd toegepast, zal eind 2013 beschikbaar zijn. 



Verbeteren van medicatiegebruik bij patiënten met chronische niet-oncologische pijn

LEON TIMMERMAN, ANESTHESIOLOOG

Ongeveer twee miljoen Nederlanders hebben dagelijks pijn. Een belangrijk deel van de patiënten, 60 % in de eerste lijn en 80 % in de tweede lijn, wordt behandeld met medicatie om de pijn te verminderen. Het effect van de behandeling laat echter vaak te wensen over. Een van de redenen is dat patiënten de medicatie niet of niet goed gebruiken. Veertig procent van de patiënten met chronische pijn gebruikt het medicijn niet zoals voorgeschreven. Voor veel chronische ziekten is de positieve relatie tussen therapietrouw en effect van de behandeling vastgesteld. Pas in dit jaar gebeurde dat ook voor de chronische pijn.


In een rapport van de wereldgezondheidsraad 'Adherence to long-term therapies: evidence for action' wordt het belang van het verbeteren van medicatiegebruik aangegeven. 'Verkeerd medicatiegebruik heeft een negatief effect op de behandeling, vergroot de morbiditeit en mortaliteit van de behandeling en de kosten voor de gezondheidszorg. Om deze reden zal het vergroten van de effectiviteit van interventies die therapietrouw verbeteren een veel grotere impact hebben op de gezondheid van een populatie dan enige verbetering in een specifieke medische behandeling'.

De belangrijkste factor die geassocieerd is met therapietrouw van patiënten met chronische pijn is vertrouwen in de medicamenteuze behandeling. Vooroordelen of zorgen over medicatie, zoals angst voor gebruik van morfine, kunnen de therapietrouw nadelig beïnvloeden. De arts-patiënt relatie, de bereikbaarheid van de zorgverlener, kennis over de aandoening en de behandeling, en leeftijd (jonge patiënten zijn minder therapietrouw) zijn andere factoren die invloed kunnen hebben op gebruik van het voorgeschreven medicijn.

In samenwerking met het Centrum voor pijngeneeskunde van de Erasmus MC (Frank Huygen, hoogleraar pijngeneeskunde) is op de afdeling pijnbestrijding mijn promotieproject gestart waarbij de therapietrouw van patiënten wordt bijgehouden en variabelen worden gemeten die een rol kunnen spelen bij therapietrouw. Het belangrijkste doel van het onderzoek is het beoordelen van interventies op hun geschiktheid om het medicatiegebruik te verbeteren. Recent is op de polikliniek Pijnbestrijding gestart met de eerste gerandomiseerde studie, waarin de patiënt gestandaardiseerde informatie over het medicijn krijgt via een instructievideo en op papier. Het effect op kennis, therapietrouw

en behandelresultaat wordt vergeleken met een controlegroep.

Een tweede interventie, die op het moment wordt ontwikkeld, is een elektronisch feedbacksysteem dat afwijkingen van een realistisch behandelplan waarneemt en doorgeeft aan de behandelaar. Om het behandelverloop te voorspellen zal gebruik gemaakt worden van patiëntmodellen. In de praktijk zal de patiënt, door middel van internet of een app, iedere week een beperkte vragenlijst over behandelresultaat en medicatiegebruik invullen. Indien de patiënt afwijkt van een patroon dat vooraf, met de patiënt, bepaald is zullen er aanvullende maatregelen volgen.

We hopen met dit onderzoek aan te tonen dat behandeling van chronische pijn met analgetica meer is dan het schrijven van een recept, en hopen praktische interventies te vinden die het gebruik en het effect van analgetica verbeteren. 

Films kijken tijdens je wetenschappelijke stage



THEA GODSCHALK EN DIONNE VAN KESSEL

In het kader van de 6e-jaars geneeskunde wetenschapsstage vanuit het UMC klopte Dionne van Kessel tijdens haar co-schap Cardiologie aan bij Thea Godschalk met de vraag of er nog een onderzoeksplek beschikbaar was binnen 'de plaatjesgroep'. Deze onderzoeksgroep houdt zich vooral bezig met de bloedplaatjesfunctie bij patiënten met coronair lijden en de werking van medicatie op bloedplaatjes. Dionne heeft gedurende 12 weken Thea geholpen met haar promotieonderzoek op het gebied van coronaire stenttrombose. Stenttrombose is een zeldzame, maar serieuze complicatie die bij 1%-4% van de patiënten voor komt na coronaire stentplaatsing, ondanks bloedverdünnende therapie. Een specifiek deel uit dit onderzoek werd door Dionne onderhanden genomen, namelijk het onderzoek naar angiografische voorspellers voor stenttrombose. Tot dusver bestond er een database met ongeveer 65 patiënten die in het AZN behandeld zijn vanwege stenttrombose. Deze patiënten zijn vergeleken met controlepatiënten bij wie ook een coronaire stent is geplaatst, maar bij wie geen stenttrombose is opgetreden.

Dit heeft er toe geleid dat zij samen bijna 200 angiografiefilms hebben beoordeeld op angiografische kenmerken. Aan samenwerking tussen student en begeleider was bij dit duo dan ook geen gebrek! Definitieve resultaten zijn er nog niet, omdat de database nog steeds aangevuld wordt met nieuwe patiënten om nog beter de voorspellende factoren te kunnen aantonen. Voorlopige resultaten laten wel zien dat bifurcatie stenting (OR 3.48), een geoccludeerde zijtak van groter dan 2 mm (OR 2.97) en een te kleine stent (undersizing) (OR 2.68) angiografische voorspellers zijn op het krijgen van een stenttrombose. Naast deze duidelijk omschreven voorspellers heeft zich in de ogen van de onderzoekers ook een nieuw fenomeen voorgedaan. Het fenomeen wat nu gekscherend het 'van Kesseltje' genoemd wordt. Dit -nog moeilijk te duiden- fenomeen toont tijdens het plaatsen van de stent, waarin later de stenttrombose optreedt, een opheldering tussen de stent en de vaatwand op de angiografische film. Gedacht wordt dat in deze ruimte stolling op kan treden, wat als trigger werkt voor het ontstaan van stenttrombose. Wat het ook

moge zijn, we zullen het tot op de bodem gaan onderzoeken!

Thea Godschalk, Onderzoeker Cardiologie
Dionne van Kessel, ondertussen ANIOS
Cardiologie

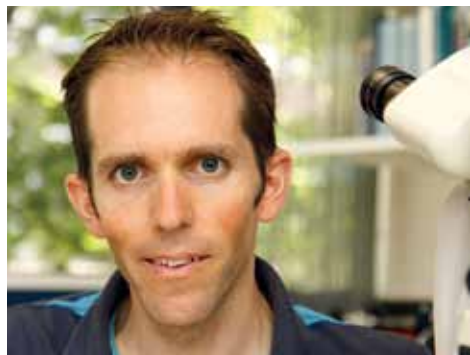
STAGEPLAATSEN WETENSCHAP

De afdeling medische opleidingen van de Academie zet samen met de afdeling Research & Development een centraal informatiepunt op voor wetenschappelijke stages. Momenteel wordt er een inventarisatie gemaakt van stagemogelijkheden binnen het ziekenhuis voor lopende wetenschappelijke onderzoeken en voor onderzoeken die van start zullen gaan. Tijdens de stagemarkt begin van het jaar heeft een aantal studenten aangegeven interesse te hebben in een wetenschappelijk onderzoekstage in het St. Antonius Ziekenhuis. Een lijst van geïnteresseerde studenten ligt op de Academie ter inzage.

Een delegatie van onderzoekers uit ons ziekenhuis kan in het najaar studenten werven op de stagemarkt in het UMCU. Heeft u interesse in deze stagemarkt, dan kunt u contact opnemen met onderstaande personen. Heeft u nog geen concrete onderzoeksonderwerpen, maar wilt u in de toekomst wel studenten begeleiden, meldt u dan aan.

Voor verdere informatie kunt u contact opnemen met Elise Roerdink [stafmedewerker Academie] of met Noortje Koppelman [stafmedewerker R&D].

Twee veelgebruikte TTF-1 antilichamen zijn even bruikbaar voor een betrouwbare diagnose adenocarcinoom van de long, maar alleen als het juiste afkappunt wordt gebruikt



SANDER SMITS, ARTS-ASSISTENT PATHOLOGIE

Inleiding

Longkanker behoort tot de meest dodelijke soorten kanker, mede doordat de ziekte vaak in een vergevorderd stadium ontdekt wordt, waarbij er geen curatieve behandelopties zijn. Patiënten zijn dan aangewezen op palliatieve chemo- of radiotherapie. In het verleden was voor de behandeling alleen het onderscheid tussen kleincellig en niet-kleincellig longcarcinoom van belang, omdat alle soorten niet-kleincellig longcarcinoom met dezelfde middelen behandeld werden. De laatste jaren zijn er echter steeds meer specifieke therapieën beschikbaar gekomen, waarbij onderscheid tussen de verschillende subtypen niet-kleincellig longcarcinoom (met als hoofdgroepen adenocarcinoom (ADC) en plaveiselcelcarcinoom (PCC)) wel van essentieel belang is. De beter gedifferentieerde tumoren zijn door de patholoog op basis van hun morfologie goed te classificeren als ADC of PCC. Voor slechter gedifferentieerde tumoren is dit niet het geval, en hierbij zijn immunohistochemische (IHC) kleuringen nodig om een betrouwbaar onderscheid te maken. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van monoclonale

antilichamen gericht tegen het kerneiwit Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), dat tot expressie komt in het merendeel van de ADC van de long, maar niet in PCC. Daarnaast wordt het antilichaam gebruikt om bij een metastase buiten de long een eventuele pulmonale origine aan te tonen. Ook dit is zeer belangrijk voor de verdere behandeling. Van het TTF-1 antilichaam zijn verschillende kloons verkrijgbaar. Het doel van de huidige studie was het vergelijken van twee veelgebruikte antistoffen tegen TTF-1: 8G7G3/1 en SPT24, om te bepalen welke van deze kloons het meest geschikt is voor een betrouwbare diagnose.

Materialen & methoden

In totaal werden 263 preparaten (68 primair long ADC, 40 primair long PCC, 16 longmetastasen van extrapulmonale tumoren, 36 extrapulmonale metastasen van long ADC, 103 niet-pulmonale tumoren) gekleurd met zowel de 8G7G3/1 als de SPT24 kloon van het TTF-1 antilichaam. De aankleuring van tumorcellen werd gescoord in categorieën <1%, 1-5%, 6-25%, 26-50%, 51-75%, en 76-100% kernaankleuring. Vervolgens werd

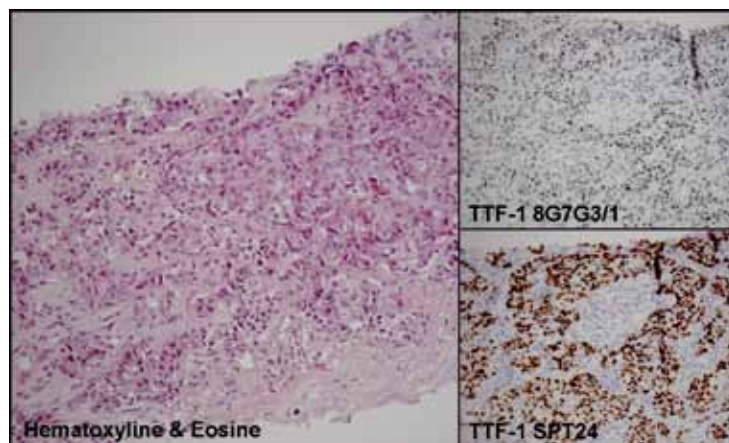
voor beide kloons het optimale afkappunt voor positiviteit berekend.

Resultaten

Als hetzelfde afkappunt voor positiviteit werd gehanteerd voor beide kloons, was er voor elk van de afkappunten een significant verschil tussen de kloons ($p < 0,001$). Als echter voor elk van de kloons afzonderlijk het optimale afkappunt werd gehanteerd (gedefinieerd als het minimale aantal "foute" uitslagen, dus TTF-1 negatieve gevallen van long ADC en TTF-1 positieve gevallen van ander type tumoren), was er geen verschil. De optimale afkappunten verschilden hierbij wel aanzienlijk, namelijk >5% nucleaire aankleuring voor 8G7G3/1 en >75% voor SPT24.

Conclusie

Het toepassen van verschillende afkappunten bij de 2 veel gebruikte TTF-1 kloons 8G7G3/1 en SPT24 maakt het mogelijk om tot een nauwkeuriger typering van het longcarcinoom te komen. Dit is van essentieel belang voor een juiste therapiekeuze.



Leverbiopt waarin een metastase adenocarcinoom van de long met zwakke aankleuring voor TTF-1 kloon 8G7G3/1 in 6-25% van de tumorcellen en sterke aankleuring voor TTF-1 kloon SPT24 in >75% van de tumorcellen.

ANTWOORD

DAVID MEEK, AIOS RADIOLOGIE

Naast de degeneratieve afwijkingen laaglumbaal is er een ronde hyperdense laesie ter plaatse van het wervelkanaal te zien, ter hoogte van S1 (zie figuur 1 en 2 op pag. 3). Deze afwijking is een Lipiodol-rest.

Toelichting

Lipiodol of Ethiodol is een op olie gebaseerd contrastmiddel en werd in het verleden gebruikt voor myelografie.

Na het toedienen van Lipiodol in het wervelkanaal werden conventionele opnamen in meerdere richtingen gemaakt. Op deze manier kon bijvoorbeeld myelumcompressie als gevolg van intervertebrale discussherniatie beoordeeld worden.

Onderzoeken hebben aangetoond dat het injecteren van contrastmiddel in het wervelkanaal gepaard kan gaan met een aseptische arachnoiditis. Deze reactie kan op zijn beurt leiden tot een verlittekening van de caudale zenuwwortels. De wortels plakken dan als het ware aan elkaar. Dit kan, maar hoeft niet te leiden tot (pijn)



figuur 3



figuur 4



figuur 5

klachten van het verzorgingsgebied van de caudale zenuwwortels. Deze mogelijke complicaties en de introductie van CT en MRI hebben ertoe geleid dat dit onderzoek nagenoeg obsoleet is geworden.

Beeldvorming

Op het T1-gewogen sagittale MRI beeld is de Lipiodol-rest duidelijk te zien (figuur 3). De sagittale T2-gewogen opname laat zien dat er sprake is van verlittekening van

de caudale zenuwwortels ter hoogte van niveau L3-L4 (figuur 4). De axiale T2-opname laat zien dat de wortels aan elkaar zijn vastgeplakt en niet centraal door de durazak lopen (figuur 5). Bij MRI onderzoek bleek er ook een versmalling van het neuroforamen op niveau L5-S1 links te bestaan hetgeen de verklaring vormde voor het (huidige) klinische beeld (hier niet afgebeeld).

COLOFON

HOOFDREDACTIE

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

REDACTIE

Dr. E.M.W. van de Garde
Mevr. Dr. G.J. Herder
Drs. M. van Iterson
Dr. J.A. Kummer
Mevr. Ir. C.P.M. Sloof
Dr. M.F.J. Stolk

Mevr. dr. E. Tromp

Mevr. A. van der Veen MScN

Dr. B.J.M. Vlamincx

Mevr. dr. M.M.J. van der Vorst

FOTOGRAFIE

Afdeling Fotografie van Antonius
Academie

VORMGEVING

Repro St. Antonius Ziekenhuis

DRUK EN VERZENDING

Koro Print BV

REDACTIEBUREAU

Antonius Academie
Afdeling Medische Opleidingen, F 1
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM NIEUWEGEIN

Loupe-redactie@antoniusziekenhuis.nl

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

Plannen

De afgelopen maand ben ik verhuisd. Bovendien ben ik gaan samenwonen en 30 geworden. Gebeurtenissen, die de ultieme uitnodiging zijn tot zelfreflexie. Confronterend was met name het grote verschil in planvaardigheid tussen mij en mijn vriend. Waar hij geneigd is alles tot in detail van te voren uit te werken, om zich daarna ook precies aan het plan te houden, ga ik van nature iets anders te werk.

Regelmatig schoten er vragen door mijn hoofd als: "Hoezo moet eerst werkelijk al het houtwerk geschuurd en daarna pas geschilderd?", "Is schuren überhaupt wel nodig?", "Een meetlat gebruiken om de lamp exact boven tafel te krijgen, dat kun je toch ook op het oog zien?". Ik kwam tot de conclusie dat ik nogal resultaatgericht ben. Ik neem het liefst onmiddellijk de kwast ter hand, en nog liever de roller, om meteen grote oppervlakten muur, vensterbank of kast van een vers kleurtje "bloesemwit" te voorzien.

Plannen doe ik minder vanzelfsprekend, maar eigenlijk was dat niet zo'n openbaring. Tijdens mijn onderzoek liep ik regelmatig tegen het probleem aan, dat mijn proeven dusdanig "ambitieuw" opgezet waren, dat ik tot diep in de avond,

in een verlaten lab, met de muziek keihard aan, meezingend, een eindeloze hoeveelheid vloeistof van het ene buisje in het andere aan het pipetteren was, af en toe opschrikkend van de beveiligingsmeneer die even kwam kijken welke idioot nog zo laat en luidruchtig bezig was.

Door niet tot in detail te plannen, kom je wel eens, of liever gezegd met grote regelmaat, voor verrassingen te staan. Dat maakt je dan ook zeer vernuftig in het oplossen van problemen. Een zeer handige bijkomstigheid, ook bij het werken in de kliniek. Echter of het gebrek aan planvaardigheid nu ook het meest efficiënt werkt, betwijfel ik. Want ook tijdens mijn stages op de afdelingen was ik met grote regelmaat tot diep in de avond, in een verlaten artsenkamer, zonder muziek en niet meezingend, de cursussen van de dag nog aan het uitwerken, af en toe opschrikkend van een verpleegkundige die nog even van je aanwezigheid gebruikt maakt om snel wat te vragen. En de eerlijkheid gebied mij toe te geven, dat alles van te voren schuren bloesemwit een stuk fleuriger maakt. Ik hoop dus dat de kunst om te plannen met de leeftijd komt, ik ben er klaar voor.