

LOUPE

OVER WETENSCHAP IN HET
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Bereidingsrobot voor monoklonale
antilichamen

Effecten pneumokokkenvaccinatie

Promoties van Iterson, de Jong-Pleij
en Schuurman

JAARGANG 8 | NUMMER 1 | april 2013



INHOUD LOUPE



3 BELICHT | 4 WETENSCHAP IN BEELD | 5 GEPROMOVEERD | 6 IN HET NIEUWS | 7 PUBLICATIE | 8 GESPOT | 9 GEPROMOVEERD | 10 PUBLICATIE | 11 ONDER DE LOUPE | 12-14 PUBLICATIE | 15 ONDERZOEKSFONDS | 16 IMPACT | 17 GEPROMOVEERD | 18 PLAATJESONDERZOEK | 19 R&D | 20-21 PUBLICATIES KORT | 22 CASE REPORT | 24-25 LOPEND ONDERZOEK | 28 DE JONGE ONDERZOEKER

REDACTIONEEL

Het jaar 2013 is nog maar net begonnen, maar we verkeren in diepe crisis. Dat het economisch slecht ging wisten we al, maar de crisis breidt zich uit naar andere terreinen. In januari probeerde Lance Armstrong tevergeefs te redden wat er van zijn beschadigde imago te redden viel. Een kleine maand later maakte Europol bekend dat - net zoals het professioneel wielrennen - ook het betaald voetbal tot op het bot verrot is. Erger zelfs. Naast doping wordt er in de voetballerij ook op grote schaal aan 'match-fixing' gedaan. Grote gokbedrijven, vooral uit Azië, kopen voetballers, trainers en scheidsrechters om. Als klap op de vuurpijl kregen we de nationalisatie van SNS-Reaal te verwerken, waarbij premier Rutte voor het eerst sprak over mismanagement.

De crisis lijkt door te dreunen in de wetenschappelijke output van ons ziekenhuis. Waar er de laatste jaren sprake was van een geleidelijke groei in het aantal publicaties, blijkt nu dat er in 2012 evenveel is gepubliceerd als in 2006. Het aantal publicaties met een Antoniaan als eerste of tweede auteur is gedaald van 160 in 2011 naar 120 in 2012 (zie ook de publicatiethermometer op pag. 6).

Op het eerste gezicht een zorgwekkende ontwikkeling, maar ik ben een optimistisch mens en geen cijfer-fetisjist. Een publicatie wordt pas gecategoriseerd als 'Antonius-werk' als een aanzienlijk deel van het onderzoek is uitgevoerd door een Antoniaan. Door de intensieve samenwerkingsverbanden kan werk buiten de Loupe criteria vallen. Geen ramp, het zijn maar cijfertjes. Samenwerking loont, zoals ook gesteld werd in het STZ rapport van vorig jaar.

In deze zware tijden waarin het uiterste gevraagd wordt van ons al onder druk staande time-management, kiezen onderzoekers voor kwaliteit in plaats van kwantiteit. Geen salami- of dubbelpublicaties. Nee, liever grote 'comprehensive' onderzoeken, gepubliceerd in 'high impact' tijdschriften. Voor de lijstjes-fetisjisten onder ons lastige materie.



VRE: een blik in de toekomst

THIJS TERSMETTE, ARTS-MICROBIOLOOG

Het St. Antonius Ziekenhuis kampt sinds bijna 1 jaar met een ongenode gast: de vancomycine-resistente enterokok. Infecties met deze bacterie, resistent tegen alle beta-lactams en een of meer glycopeptiden zijn niet meer te behandelen met conventionele antibiotica. Enterokokken zijn dikke darmcommensalen, die patiënten langdurig bij zich kunnen dragen. Ziekenhuis VRE-klonen wijken genetisch duidelijk af van enterokokken buiten het ziekenhuis door het bezit van virulentie- en resistentiegenen die als mobiele genetische elementen ook aan andere bacteriën kunnen worden overgedragen. Zo is het vancomycine-resistentie-inducerende vanA gen incidenteel ook aangetroffen bij methicilline-resistente stammen van *S. aureus*, met een pan-resistente VRSA als gevolg. Als Gram-positieve bacterie handhaaft een enterokok zich ook buiten het lichaam van de patiënt. De bacterie wordt vooral overgedragen via handcontact en toiletgebruik, maar ook via kleding van medewerkers, stuwbanden of stethoscopen

In Nederland waren ziekenhuisverheffingen van VRE tot 1,5 jaar geleden zeldzaam. Nu speelt de problematiek in tenminste 10 ziekenhuizen. In ons ziekenhuis is verspreiding van 3 verschillende klonen aangetoond. In de VS zijn VRE-stammen al jaren endemisch in ziekenhuizen als gevolg van overmatig vancomycinegebruik, noodzakelijk vanwege het aldaar veelvuldig voorkomen van MRSA infecties. In de VS wordt ca. 30% van de invasieve enterokokkeninfecties veroorzaakt door VRE, met een 2,5 keer zo hoge kans op overlijden als bij infecties met een vancomy-

cine-gevoelige stam. Endocarditis, medias-tinitis, lijninfecties bij dialysepatiënten en neutropene koorts zijn niet of zeer lastig te behandelen.

Nederland kent nog geen landelijk beleid t.a.v. VRE-verheffingen. Gezien het top-klinisch profiel van ons ziekenhuis, aangetoonde snelle verspreiding van VRE bij te late detectie, en het feit dat VRE zelden van buiten het ziekenhuis wordt geïntroduceerd, is in ons ziekenhuis gekozen voor een search-and-destroy aanpak zoals bij MRSA, met vroegdetectie van VRE dragerschap door wekelijkse screening van langer opgenomen patiënten. Daarmee lijkt het probleem nu goed onder controle. De toekomst zal moeten leren of het ziekenhuis geheel VRE-vrij kan worden.

Voor een nog effectievere aanpak van VRE is nog veel onderzoek naar de karakteristieken van onze epidemische VRE-klonen noodzakelijk. Denk bijvoorbeeld aan risicofactoren voor het oplopen van VRE kolonisatie, duur van VRE dragerschap, het voorkomen van dragerschap onder de detectiegrens en de betekenis daarvan, en de invloed van antibioticumgebruik.

Zeker is dat strikte hygiënemaatregelen noodzakelijk blijven om VRE verspreiding tegen te gaan. In het belang van onze patiënten moet goede basishygiëne een vanzelfsprekend onderdeel van verpleegkundig en medisch handelen worden en blijven. Succesvolle behandeling van infectieziekten is nu de gewoonste zaak van de wereld. Bijzonder resistente

micro-organismen (BRMO) komen echter ieder jaar meer voor. Zij worden overgedragen via (een deel van) dezelfde transmissieroutes als VRE en bevordert door dezelfde omstandigheden. Een ziekenhuis dat de verspreiding van VRE weet te controleren is daarom het best voorbereid op een toekomst waarin succesvolle behandeling van infecties steeds minder vanzelfsprekend zal worden.

Referenties:

1. *Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study.* Karki S, Houston L, Land G, Bass P, Kehoe R, Borrell S, Watson K, Spelman D, Kennon J, Harrington G, Cheng AC. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012 Oct 8;1(1):31.
2. *Enterococcal bacteraemia: factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization.* Cheah AL, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden BP, Spelman D, Grayson ML, Nation RL, Kong DC. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jan 17. doi: 10.1111/1469-0691.12132. [Epub ahead of print]
3. *Ignaz Semmelweis:* nl.wikipedia.org/wiki/Ignaz_Semmelweis

WETENSCHAP IN BEELD



Hemorroïd arterie ligatie in de behandeling van hemorroïden


JAAP-PETER SCHUURMAN, AIOS CHIRURGIE

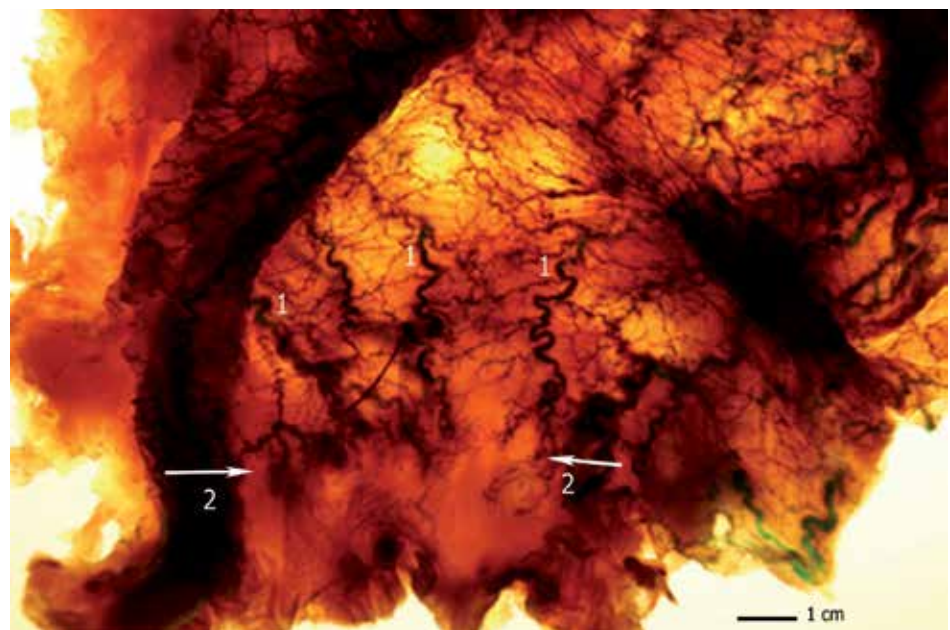
Hemorroïden worden veroorzaakt door het niet goed functioneren van vaat- en bindweefsel structuren in het laatste deel van het rectum. In de afgelopen decennia zijn er met wisselend succes veel behandelmodaliteiten ontwikkeld. Een voorbeeld is de hemorroïd arterie ligatie procedure waarvan het werkingsmechanisme in dit proefschrift onder de loep wordt genomen.

Deze operatieve behandeling is vooral bekend onder de naam HAL (hemorroïd arterie ligatie) of THD (transanale hemorroïd dearterialisatie). Het achterliggende idee van HAL is om de toevoerende arteriën naar het hemorroïdweefsel te onderbinden middels een hechting, met als gevolg het kleiner worden van het hemorroïdweefsel en vermindering van bloedverlies en prolaberig. Voor de plaatsbepaling van de hechtingen kan tijdens de operatie gebruikt gemaakt worden van een proctoscoop met een Doppler transducer. We onderzochten of het gebruik van de Doppler transducer een toegevoegde waarde heeft in het reduceren van klachten. Vooraleerst werd de vasculaire anatomie van het gebied waaruit hemorroïden ontstaan (corpus cavernosum recti of plexus hemorroïdalis) in beeld gebracht. In deze anatomische studie werd door middel van een speciale methode met vloeibaar plastic getoond hoe de vascularisatie in het laatste deel van het rectum verloopt. We concludeerden dat er tal van kleine arteriën vlak onder het slijmvlies verlopen zonder dat deze gebonden zijn aan een vaste locatie. Ook zagen we dat de arteriën waarschijnlijk niet goed bereikbaar zijn voor de hechtingen die geplaatst worden met de proctoscoop. Deze bevindingen hebben een breder licht geworpen op de vaatanatomie van het

rectum welke van belang is voor chirurgische behandeling in dat gebied.

Vervolgens werden de behandelresultaten van patiënten die werden behandeld met Doppler-geleide plaatsing van hechtingen (Doppler groep) en van patiënten bij wie er op willekeurige plaatsen hechtingen in het hemorroïdweefsel werden gezet zonder het gebruik van de Doppler transducer (non-Doppler groep) vergeleken. De resultaten laten zien dat in beide groepen een vermindering van klachten (bloedverlies, pijn, prolaberig, ontlastingsproblemen en ongemak in het dagelijkse leven) werd bereikt. In de non-Doppler groep was er echter een significant betere vermindering van de prolapsklachten dan in de Doppler groep. Ook bleek dat de patiënten in de non-Doppler

groep minder postoperatieve complicaties hadden. Daarnaast bleken de patiënten uit de non-Doppler groep (hoewel niet statistisch significant) meer tevreden met de resultaten dan de patiënten die met Doppler transducer waren behandeld. Zonder hier specifiek verder onderzoek naar te hebben gedaan verwachten we dat het positieve effect van het plaatsen van hechtingen is gerelateerd aan de druk die wordt uitgeoefend op microvascularisatie in het hemorroïdweefsel. De plaats waar deze druk wordt uitgeoefend lijkt niet uit te maken. Concluderend stelden we vast dat het plaatsen van hechtingen een effectieve methode kan zijn, maar dat de Doppler transducer geen toegevoegde waarde heeft in de behandeling van hemorroïden. 



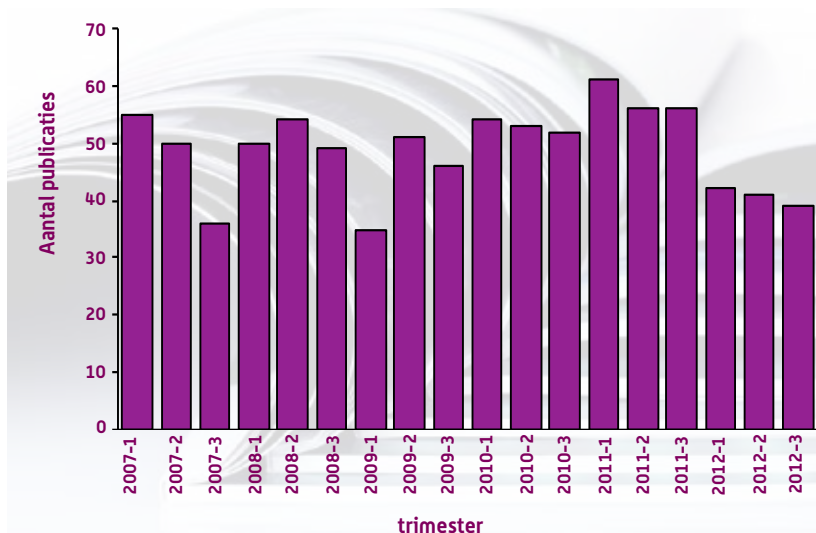
Figuur 1: Visualisatie van de plexus hemorroïdalis in het laatste deel van het rectum waarin de met plastic gevulde arteriën submucosaal verlopen tot aan de linea dentata.

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.

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.



SCORINGSPERCENTAGE VAN 75% VOOR ST. ANTONIUS BINNEN ZONMW PROGRAMMA GOED GEBRUIK GENEESMIDDELEN

Het ZonMw programma Goed Gebruik Geneesmiddelen heeft als doel het effectiever en veiliger inzetten van beschikbare geneesmiddelen. Van de in totaal 79 voor dit programma uitgewerkte subsidieaanvragen is aan 29 subsidie toegekend. Drie van deze projecten komen uit de koker van het St Antonius. Daarmee is drie van de vier vanuit het Antonius ingediende aanvragen goedgekeurd, een hele mooie score.

Het gaat om de volgende projecten:

- Characterisation of the influence of (morbid) obesity on CYP3A-mediated clearance and oral absorption using midazolam as a model drug: towards evidence-based dosing in obesity (Catherijne Knibbe hoofdonderzoeker en Margreke Brill, projectleider en uitvoerend onderzoeker Klinische Farmacie).
- Low-dose dexamethason in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis (Ingrid Korenromp, post-doc onderzoeker Longziekten, co-workers: Roeland Vis, Ewoudt van de Garde, Anke Höffels en Jan Grutters).
- Ticagrelor and prasugrel versus clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome and a high bleeding risk: optimization of antiplatelet treatment in high-risk elderly (Vera Deneer, Klinisch Farmacoloog).

Het sarcoïdose onderzoek heeft naast de subsidie van ZonMw ook een bijdrage ontvangen van Achmea en de patiëntenvereniging (SBN). Onlangs zijn voor de tweede ronde ook weer twee aanvragen ingediend. We hopen uiteraard dat deze aanvragen ook worden gehonoreerd.



Journal of the American College of Cardiology 2012; 60(20):2032-2040

Reduction in platelet reactivity with prasugrel 5 mg in low-body-weight patients is noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight patients: results from the FEATHER trial

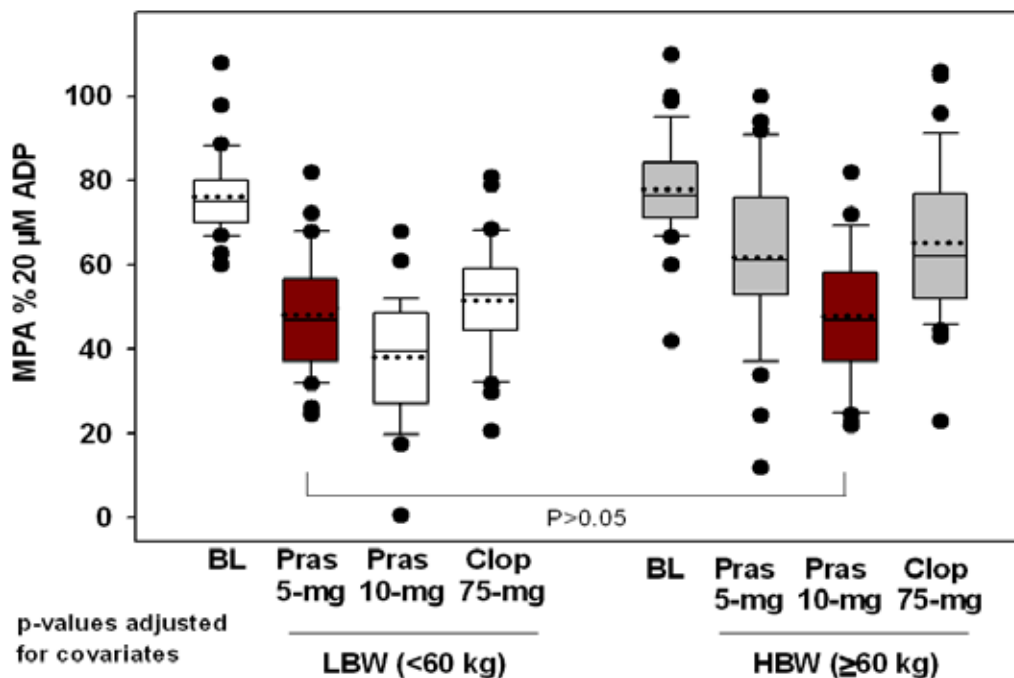
Erlinge D, **ten Berg J**, Foley D, Angiolillo DJ, Wagner H, Brown PB, Zhou C, Luo J, Jakubowski JA, Moser B, Small DS, **Bergmeijer T**, James S, Winters KJ

TOELICHTING

THOMAS BERGMEIJER, ARTS-ONDERZOEKER CARDIOLOGIE

Duale plaatjesremmende therapie, bestaande uit ascal plus een ADP-receptorantagonist (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor), speelt binnen de cardiologie een belangrijke rol in het voorkomen van trombotische events na een acuut coronair syndroom of dotterbehandeling. Bij de keuze van deze middelen moet echter steeds een afweging worden gemaakt tussen het beschermende effect op trombotische complicaties [o.a. myocardinfarct en stenttrombose] en de bijwerking: het optreden van bloedingen. In de TRITON-TIMI 38 studie, de landmarkstudie voor de introductie van prasugrel, bleek deze balans bij mensen met een lichaamsgewicht <60kg door te slaan naar een hoger bloedingsrisico, waarschijnlijk verklaard door een grotere beschikbaarheid van de actieve metabooliet van prasugrel bij

deze patiënten. Sindsdien adviseert de fabrikant voor mensen <60kg het gebruik van een halve dosering, maar dit is niet in klinische studies onderzocht. In de FEATHER studie werd de bevestiging gezocht dat het halveren van de onderhoudsdosering in patiënten <60kg tot minder blootstelling aan de actieve metabooliet van prasugrel zou leiden, zonder aan werkzaamheid (plaatjesremmend effect) in te leveren. Deze bevestiging werd inderdaad gevonden. Ondanks dat het primaire eindpunt van deze studie bestond uit metingen van de actieve metabooliet en plaatjesfunctietesten in plaats van harde klinische eindpunten (zoals dood en myocardinfarct), lijkt het resultaat een duidelijke bevestiging dat deze dosisaanpassing veilig en voldoende werkzaam is voor gebruik bij mensen met een lichaamsgewicht <60kg. ◻



abstract: z.o.z.

vervolg van pag. 7

ABSTRACT

OBJECTIVES

The aim of this study was to confirm prior modeling data suggesting that prasugrel 5 mg in low-body-weight (LBW) patients would be noninferior to prasugrel 10 mg in higher-body-weight (HBW) patients as assessed by maximal platelet aggregation (MPA).

BACKGROUND

Prasugrel 10 mg reduced ischemic events compared with clopidogrel 75 mg but increased bleeding, particularly in LBW patients.

METHODS

In this blinded, 3-period, crossover study in stable patients with coronary artery disease (CAD) taking aspirin, prasugrel 5 and 10 mg and clopidogrel 75 mg were administered to LBW (56.4 ± 3.7 kg; $n = 34$) and HBW patients (84.7 ± 14.9 kg; $n = 38$). Assays included light transmission aggregometry (LTA), VerifyNow P2Y12 (VN), and vasodilator-associated stimulated phosphoprotein (VASP) level measured pre-dose and after each 12-day treatment.

RESULTS

Median MPA by LTA for prasugrel 5 mg in LBW patients was noninferior to the 75th percentile for prasugrel 10 mg in HBW patients (primary endpoint) and mean MPA was similar, but active metabolite exposure was lowered by 38%. Within LBW patients, prasugrel 5 mg lowered MPA more than clopidogrel [least squares mean

difference [95% confidence interval]: -3.7% [-6.72% , -0.69%] and resulted in lower rates of high on-treatment platelet reactivity (HPR). Within HBW patients, prasugrel 10 mg lowered MPA more than clopidogrel [-16.9% [-22.3% , -11.5%]]. Similar results were observed by VN and VASP. Prasugrel 10 mg in LBW patients was associated with more mild to moderate bleeding (mainly bruising) compared with prasugrel 5 mg and clopidogrel.

CONCLUSIONS

In aspirin-treated patients with CAD, prasugrel 5 mg in LBW patients reduced platelet reactivity to a similar extent as prasugrel 10 mg in HBW patients and resulted in greater platelet inhibition, lower HPR, and similar bleeding rates compared with clopidogrel.

GESPOT

CASUS

Een 39-jarige vrouw wordt door de huisarts ingestuurd naar de SEH ivm acute klachten van pijn op de borst. De pijn zit links op de borst en veroorzaakt dyspnoe. De voorgeschiedenis is blanco. Het lichamelijk onderzoek, met name aan hart en longen toont geen bijzonderheden. Lab: leukocytengetal 11,4 (iets verhoogd), CRP 12 (iets verhoogd), past bij ontsteking. Het D-dimeer is dusdanig laag dat een longembolie niet waarschijnlijk is. Er wordt een thoraxfoto gemaakt:



VRAAG

Wat is de oorzaak van de klachten?

HET ANTWOORD OP DEZE VRAAG
VINDT U OP PAGINA 26



Contribution of clinical chemistry in the diagnostic procedure of deep venous thrombosis

MAT VAN ITERSON,
ANESTHESIOLOOG-INTENSIVIST

Resuscitatie van een verbloeding is uiteindelijk gericht op het herstel van de zuurstofvoorziening naar organen, door het verbeteren van de perfusie en oxygenatie van de microcirculatie. In de huidige klinische praktijk worden richtlijnen voor reanimatie voornamelijk bepaald door het bewaken van macrocirculatoire parameters zoals arteriële bloeddruk, hartslag en hartminuutvolume en systemische metabole en oxygenatie parameters, zoals plasma lactaat en veneuze zuurstofsaturatie. Idealiter wordt de effectiviteit van de resuscitatie bewaakt door meting van de regionale oxygenatie, omdat het van sepsis bekend is, dat macro- en microvasculaire parameters niet vanzelfsprekend aan elkaar gerelateerd zijn.

Resultaten

In mijn proefschrift wordt de heterogeniteit van de zuurstofvoorziening tijdens verbloeding en resuscitatie onderzocht op de relatie tussen micro- en macrovasculaire parameters en bovendien op de relatie tussen en binnen organen. We hebben ons gericht op de oxygenatie van het hart als een vitaal orgaan en de dunne darm als een niet-vitaal orgaan. Regionale oxygenatie werd gemeten door de Pd-porphyrine fosforescentie techniek. Deze meetmethode is echter niet toepasbaar bij de mens, zodat onze experimenten werden uitgevoerd in varkens onder anesthesie. Verbloeding in alle experimenten werd

bewerkstelligd door afname van een vast volume van het circulerende bloedvolume. Resuscitatie werd uitgevoerd na een korte periode van verbloeding. De effecten van resuscitatie met autoloog bloed en met 2 verschillende zuurstofdragers op basis van hemoglobine (HBOCs) worden beschreven in 4 dierexperimentele studies. Als alternatieve oplossingen voor bloed in de behandeling van een verbloeding leveren deze verbindingen niet alleen volume en zuurstof, maar zijn ook direct of indirect van invloed op de vasculaire tonus. Wij onderzochten wat de som van deze effecten zijn voor het transport en de distributie van zuurstof naar de verschillende weefsels, tijdens en na de resuscitatie van een verbloeding.

De beschreven experimenten tonen aan dat tijdens verbloeding en resuscitatie met bloed, heterogeniteit van de regionale oxygenatie naar het hart en de darm in relatie tot systemische hemodynamiek beperkt is. Heterogeniteit na resuscitatie met een HBOC is echter aanzienlijk. Dus om de effectiviteit te onderzoeken van resuscitatie met HBOC voor verbloeding is het noodzakelijk te kijken op niveau van de microcirculatie van verschillende organen. We toonden tevens aan dat resuscitatie met HBOC na verbloeding, hoewel zij aanzienlijke effecten hebben op het vasculaire systeem, resulteert in een

verbetering van de regionale oxygenatie van het hart en de darmen.

Relevantie en toekomst

Terwijl de effectiviteit op zuurstoftransport door HBOCs in onze en andere studies is aangetoond, is een product voor klinische toepassing op dit moment niet beschikbaar. Aangezien de behoefte aan een alternatief voor bloed als resuscitatievloeistof nog steeds actueel is, zijn nieuwe kunstmatige zuurstofdragers in ontwikkeling. Ontwikkeling van deze HBOCs is gericht op het vermijden van vasoactiviteit en verbetering van de bindingskarakteristieken van het hemoglobine voor zuurstof. Het is duidelijk dat, alvorens een nieuwe HBOC klinisch kan worden geëvalueerd, deze producten moeten worden onderzocht op hun effecten op de systemische hemodynamiek en microvasculaire oxygenatie van verschillende organen. En hoewel er momenteel geen HBOC is goedgekeurd, heeft de ontwikkeling van HBOCs zeker bijgedragen aan onze toename van kennis over het gedrag van de microcirculatie in gecompromiteerde circulatoire omstandigheden. Bovendien heeft dit onderzoek bijgedragen aan de ontwikkeling van klinisch toepasbare technieken voor het bestuderen van de microcirculatie, zoals SDF-imaging. 



mAbs 2013;5:162-170

Validation of an automated method for compounding monoclonal antibody patient doses: Case studies of Avastin® (bevacizumab), Remicade® (infliximab) and Herceptin® (trastuzumab)


Peters BJ, Capelle MA, Arvinte T, van de Garde EM

TOELICHTING

BAS PETERS, ZIEKENHUISAPOTHEKER I.O.

Monoklonale antilichamen (mAbs) therapie is kostbaar en drukt zwaar op het budget geneesmiddelen. De huidige werkwijze bij de afdeling Klinische Farmacie en de verschillende dagbehandelingen is gericht op het clusteren van patiënten om het dagelijks verspillen van restanten te voorkomen. GMP-technisch is het niet mogelijk deze restanten te gebruiken. Ondanks alle inspanningen om verspilling te voorkomen wordt ruim 100.000 euro per jaar verspild alleen al voor de drie in het St. Antonius meest frequent toegepaste mAbs: bevacizumab, infliximab en trastuzumab.

Recentelijk zijn bereidingsrobots zoals de I.V. Station op de markt gekomen om volledig geautomatiseerd infusen klaar te maken. In samenwerking met de fabrikant Health Robotics zijn we een ontwikkelingstraject gestart om de robot in staat te laten zijn restanten onder GMP omstandigheden te bewaren voor hergebruik. Hierdoor

kan de verspilling van infliximab, bevacizumab en trastuzumab sterk worden gereduceerd. Naast een economisch aspect omvatte het ontwikkelingstraject ook een belangrijk kwaliteitsaspect. mAbs zijn delicate formuleringen en dienen als dusdanig behandeld te worden. Conform bijsluiters dienen mAbs (indien poeder) zwenkend in oplossing gebracht te worden en rustig opgetrokken te worden in een spuit om eiwitaggregatie te voorkomen. Wij hebben in dit onderzoek een protocol ontwikkeld en laten zien dat het gerobotiseerd gereedmaken van mAbs een reproduceerbaar farmaceutisch hoogwaardig product oplevert. Daarmee is het St. Antonius het eerste ziekenhuis ter wereld dat geautomatiseerd mAbs voor toediening gereed maakt. Ook met het oog op de toekomst biedt de robot kansen aangezien er steeds meer mAbs op de markt komen en het aantal behandelingen met mAbs toeneemt. De I.V. Station biedt de kans deze geneesmiddelen efficiënt en met de gewenste kwaliteitsstandaard toe te passen. 

ABSTRACT

Automation robots have recently come to the market as an alternative for manual compounding of drugs for intravenous administration. Our aim was to assess whether robotic compounding can be performed with monoclonal antibodies (mAbs) without influencing the aggregation state of the proteins. Three frequently used mAbs were studied: infliximab (Remicade, Janssen Biotech) and trastuzumab (Herceptin, Roche) in lyophilised form, and bevacizumab (Avastin, Roche) as a liquid formulation stored at 2°C to 8°C. The effects of different procedures to prepare the patient doses on antibody

aggregation were evaluated. Remicade and Herceptin were reconstituted both manually and by a robotic arm (i.v.STATION, Health Robotics). Additionally, the influence of vigorous shaking during reconstitution was investigated. The effects of rapid aspiration and dispensing on antibody aggregation were investigated for all three mAbs. Aggregation state was assessed by UV-Vis absorbance, 90° light scatter, fluorescence spectroscopy, Nile red fluorescence microscopy, and field flow fractionation without cross and focus flow. Robotic reconstituted samples showed similar findings compared with manual reconstitution if performed exactly

according to the summary of product characteristics (SPC). Vials that were vigorously shaken showed a significant increase in aggregates. Similarly, rapid aspiration/dispense cycles resulted in a strong increase in the number and sizes of aggregates for all three mAbs; this result was observed after just one rapid aspiration/dispense cycle. Our study showed that robotic compounding of mAbs is feasible if the robot is exactly programmed according to the SPC, indicating that robotic compounding can be used to achieve reproducible high-quality compounding for delicate formulations.



ZONDER DOOD VERDIEN JE ALS DOKTER GEEN DROOG BROOD

JULES SCHAGEN VAN LEEUWEN, GYNAECOLOOG

„Töten Sie mich - oder Sie sind ein Mörder!“ met deze woorden verlangde Franz Kafka van zijn arts de hem beloofde morfinespuit, toen zijn lijden onverdraaglijk werd. Mijn eerste patiënte, op de eerste dag van mijn eerste baan, leed ook ondragelijk. Uitgezaaide borstkanker had geleid tot botbreuken van ribben en dijbeen. Elke ademhaling was een marteling. Elke poging haar te verschonen een kwelling. Zelfs op de gang, buiten haar kamer, was de pijn hemeltergend tastbaar. De chirurg die me op de afdeling introduceerde, zei: 'morgen wil ik dit niet meer horen'. Hij stelde me aan de hoofdzuster voor. Ik kreeg de sleutel van de morfinekast. Die nacht kwam ik in mijn herinnering talloze malen met een morfinespuit naar haar ziekbed. En ik leerde dat morfine geen goede methode is om iemand te laten inslapen. Haar dochter zat die hele nacht naast haar. Om een uur of 4 keek ze me aan en zei 'zelfs doodmaken kunnen jullie niet'. Dodelijker feedback heb ik nooit gehad. Eindelijk verstomde de Cheyne Stokes ademhaling in definitieve apneu. De dochter troostte me.

Euthanasie was destijds nog onbespreekbaar. Medische macht bestond wellicht nog te kort om de ethiek te beïnvloeden. Hoewel; nog steeds zijn mensen meer verontrust over hun opvattingen over dingen, dan over de dingen zelf. Dat heet cultuur. Om dat te ervaren kun je het beste je onderdompelen in een heel andere samenleving. Dus reed ik met een Lada door de Sahara naar Ghana. Het ziekenhuis waar ik de komende 6 jaar zou gaan werken maakte bij aankomst een desolate indruk. Twee doodskistenmakers hadden zich strategisch bij de poort gevestigd. Het dak van het ziekenhuis zat vol gieren. De dood

was alom. Waar in het westen de dood uit het straatbeeld is verbannen, wordt in Ghana overal en altijd wel ergens een 'funeral' gevierd. Met uren durende publieke ceremonies in karakteristieke kleding, dansen, drank en keiharde muziek. Het aanzien dat je in die samenleving hebt, hangt niet zozeer af van geld en status, maar van het aantal mensen dat je begrafenis bezoekt. Daar moet je dus anticiperend op leven. Alleen onverschilligheid maakt de dood tot gif voor hen die achterblijven. De dood alom.

Meer uitdaging kun je als jonge dokter niet hebben. Het doel was duidelijk; minimaal moesten de gieren van het dak af, en op termijn ging toch minstens één begrafenisondernemer bezwijken onder mijn kennis en kunde. Vol energie vroeg ik het lokale management wat hun prioriteiten waren voor de komende jaren. Dat had ik op de tropencursus geleerd. Je moest uitgaan van lokale behoeften, en niet je eigen normen en waarden opdringen. Maar na hun suggestie om een nieuw mortuarium met 24 uur koeling te bouwen, was het wel even doodstil.

Stilstaan bij een vraag hoeft niet altijd oponthoud te betekenen, maar kan soms een investering zijn in goed doorwerken. Na de bouw van het mortuarium konden de funerals uitgesteld worden. Konden meer mensen op de feestelijke herdenkingen komen en werd alles beter planbaar en betaalbaar. Met de opbrengst van het mortuarium is uiteindelijk het ziekenhuis opgeknapt. En kwam op de plaats van een van de doodskistenmakers de 'Why Worry Bar'. Motto: 'Stress is not what happens to you, but how you take it'. Niet

dat verdriet en zorgen geen plaats kennen in Ghana. Integendeel. Maar onpeilbaar leed voedt vooral het besef dat de macht om invloed op je levensloop uit te oefenen, beperkt is. De dood tarten met een feest en de band bevestigen met de voorouders zijn, naast de lach, wellicht de enige altijd beschikbare wapens in de strijd tegen de dood.

In Ghana was mijn bijnaam 'No time to die'. Probeer mijn naam buiten dit kikkerlandje maar eens uitgesproken te krijgen... Welwillend werd mijn inzet getolereerd en soms ook wel gewaardeerd. 'Never say die, until the bones are rotten' zei een verpleegster toen ik in de weer was met een doodziek kind dat in haar ogen geen kans had. Wanneer ben je een goede dokter? Als je op tijd ophoudt? Als een patiënt je een presentje geeft? Je waant je even waanzinnig gewaardeerd. Maar toch; als je iets krijgt is het meestal na een matige voorstelling. Virtuoso niets doen wordt zelden herkend. Bovendien, een cadeau brengt ook een verplichting met zich mee. In Ghana kreeg ik eens een kalkoen. Lichte paniek bekwam me toen ik het grote levende dier kreeg. Gauw riep ik de jongen die ons huis schoonmaakte. Blij dat hij het dier aannam, vertrouwde ik hem toe dat ik het sowieso niet aandurfde om het beest voor een feest te slachten. Komend uit een land van voorverpakte kipfilet...Nooit zal ik de uitdrukking van zijn gezicht vergeten; 'doctor, doctor, but you are killing people everyday in the operation room'?! Soms moet je even afstand nemen om dichter bij jezelf te komen.... Zonder dood geen droog brood.



Heart 2013; 99(3):188-194

Hybrid myocardial perfusion SPECT/CCTA and invasive coronary angiography in patients with stable angina pectoris lead to similar treatment decisions

Schaap J, de Groot JA, Nieman K, Meijboom WB, Boekholdt SM, Post MC, van der Heyden JA, de Kroon TL, Rensing BJ, Moons KG, Verzijlbergen JF

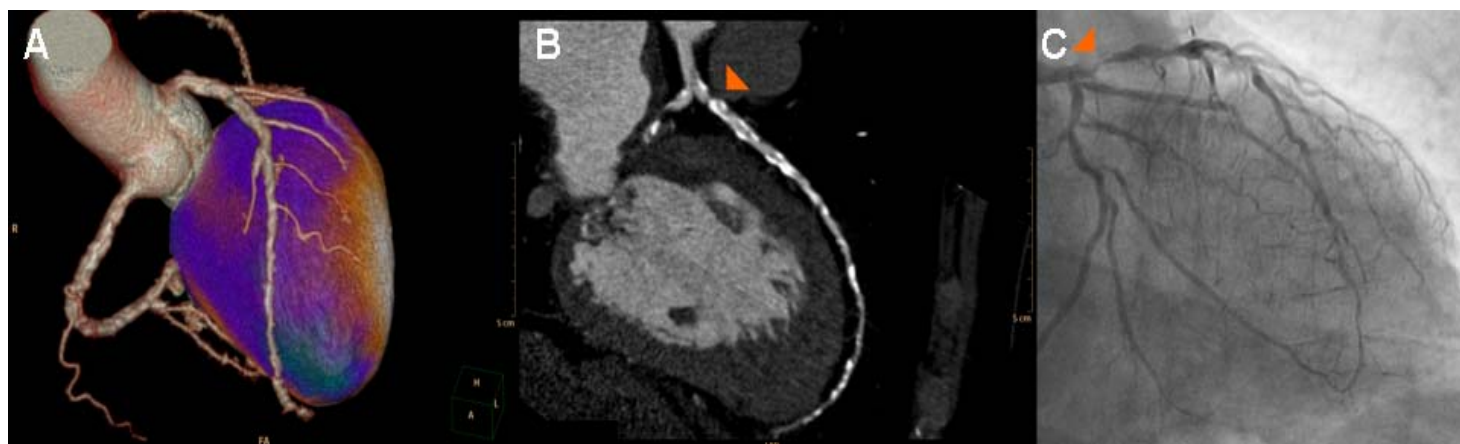
TOELICHTING

JEROEN SCHAAP, CARDIOLOOG

Wij hebben onderzocht of op basis van hybride myocard perfusie SPECT (SPECT) en coronaire CT angiografie (CCTA) therapeutische beslissingen kunnen worden genomen voor patiënten met stabiele angina pectoris. Op dit moment wordt het besluit of een patiënt in aanmerking moet komen voor medicamenteuze therapie, percutane coronaire interventie (PCI) of coronaire bypass chirurgie (CABG) genomen op basis van een invasief coronair angiogram (CA). Met behulp van hybride SPECT/CCTA kan zeer nauwkeurig de ernst van coronairlijden worden vastgesteld; de vraag of dit ook zou leiden tot een accuraat therapeutisch besluit stond nog open.

Honderdzeven patiënten (gemiddelde leeftijd 62.8 jaar en 69% man)

met stabiele angina pectoris en een intermediaire tot hoge voorafkans op coronairlijden werden prospectief geïncludeerd. Bij alle patiënten werd hybride SPECT/CCTA en invasieve coronaire angiografie verricht. Het eindpunt was het behandelingsbesluit gecategoriseerd als geen-revascularisatie (medicamenteuze therapie) of revascularisatie (PCI of CABG). Behandelingsbesluiten werden genomen door een panel van twee interventiecardiologen en één thoraxchirurg in twee afzonderlijke stappen: eerst op basis van de resultaten van hybride SPECT/CCTA, in tweede instantie op basis van SPECT en CA. Het percentage overeenkomende besluiten op basis van beide diagnostische strategieën werd bepaald voor alle patiënten en




Figuur 1: 71-jarige patient met typische angina pectoris en een ernstig reversibel perfusie defect anterior en apicaal op myocard perfusie SPECT (SPECT) (Panel A, stress SPECT). Coronaire CT angiografie (CCTA) was zeer lastig beoordeelbaar door calcificaties (calciumscore 2279). Alhoewel de suggestie van een ernstige stenose in de proximale LAD sterk was (Panel B). De ernstige stenose in de proximale LAD werd bevestigd door het invasieve coronairangiogram (CA) (Panel C). Op basis van zowel hybride SPECT/CCTA en CA werd door het panel de indicatie tot percutane coronaire interventie gesteld.

ook voor de categorieën van patiënten met een gematched, niet-gematched en normaal hybride SPECT/CCTA resultaat.

Revascularisatie werd op basis van CA en SPECT geïndiceerd in 54 (50%) patiënten. Het percentage overeenkomende besluiten op basis van hybride SPECT/CCTA over de noodzakelijkheid van revascularisatie met de besluiten op basis van SPECT en CA was 92%. Het percentage overeenkomende besluiten in patiënten met een gematched,

niet-gematched en normaal hybride SPECT/CCTA resultaat was respectievelijk 95%, 84% and 100%.

We concludeerden dat panel evaluaties laten zien dat de indicatie tot revascularisatie op basis van hybride SPECT/CCTA accuraat kan worden gesteld. 

ABSTRACT

Objectives

To evaluate to what extent treatment decisions for patients with stable angina pectoris can be made based on hybrid myocardial perfusion SPECT (SPECT) and CT Coronary Angiography (CCTA). It has been shown that hybrid SPECT/CCTA has good performance in the diagnosis of significant coronary artery disease (CAD). The question remains whether these imaging results lead to similar treatment decisions as compared to standalone SPECT and invasive coronary angiography (CA).

Design

We prospectively included 107 patients (mean age 62.8 ± 10.0 years, 69% male) with stable anginal complaints and an

intermediate to high pre-test likelihood for CAD. Hybrid SPECT/CCTA was performed prior to CA in all patients.

Main outcome measures

The study outcome was the treatment decision categorized as: no revascularization, percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG). These treatment decisions were made by a panel of two interventional cardiologists and one cardio-thoracic surgeon in two steps: first based on the results of hybrid SPECT/CCTA, and on a second occasion based on SPECT and CA. Percent agreement of treatment decisions based on both diagnostic strategies were calculated in all patients, including patients with matched, unmatched and normal hybrid SPECT/CCTA findings.

Results

Revascularization (PCI or CABG) was indicated in 54 (50%) patients based on SPECT and CA. Percent agreement of treatment decisions in all patients based on hybrid SPECT/CCTA versus SPECT and CA on the necessity of revascularization was 92%. Percent agreement of treatment decisions in patients with matched, unmatched and normal hybrid SPECT/CCTA findings was 95%, 84% and 100% respectively.

Conclusions

Panel evaluation shows that patients could be accurately indicated for and deferred from revascularization based on hybrid SPECT/CCTA.



Emerging Infectious Diseases 2012; 18(11):1729-1737

Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands


van Deursen AM, **van Mens SP**, Sanders EA, **Vlaminckx BJ**, de Melker HE, Schouls LM, de Greeff SC, van der Ende A

TOELICHTING

SUZAN VAN MENS, AIOS MEDISCHE MICROBIOLOGIE

De pneumokok is een belangrijke verwekker van meningitis bij kinderen en van pneumonie bij ouderen. Sinds juni 2006 worden kinderen in Nederland gevaccineerd met een 7-valent pneumokokken-vaccin (PCV7) via het Rijksvaccinatieprogramma. Dit vaccin beschermt tegen zeven van de 92 bestaande pneumokokken-serotypen. In samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en het Wilhelmina Kinderziekenhuis onderzochten wij de effecten van de invoering van dit vaccin op het vóórkomen van invasieve pneumokokken ziekte (IPD) in Nederland; ziekte waarbij de pneumokok uit bloed of liquor wordt gekweekt.

Negen microbiologische laboratoria, verdeeld over het land, sturen sinds 2004 alle uit bloed of liquor gekweekte pneumokokken naar een nationaal referentielaboratorium, waar de bacteriën worden geserotypeerd. Deze negen laboratoria 'bedienen' samen ongeveer 25% van de Nederlandse bevolking. Met behulp van bevolkingsdata van het Centraal Bureau voor de Statistiek kunnen nationale IPD incidentiecijfers worden berekend. Klinische data van patiënten werden retrospectief uit medische dossiers gehaald. Wij vergeleken de periode juni 2008 tot juni 2010 (post-vaccin-implementatie periode) met de periode juni 2004 tot juni 2006 (pre-vaccin-implementatie

periode). Zowel bij gevaccineerde kinderen jonger dan 2 jaar als bij ouderen ≥ 65 jaar daalde de landelijke incidentie van IPD significant. Dit komt doordat kinderen, die de bacterie vaak asymptomatisch bij zich dragen in de nasopharynx, de belangrijkste bron van pneumokokken zijn voor de rest van de bevolking. Door hen te vaccineren kan er 'groepsimmunitet' optreden bij ongevacineerde individuen. Vooral bij ouderen werd een flinke daling in het vóórkomen van vaccin-serotype-IPD gedeeltelijk teniet gedaan door een stijging van ziekte veroorzaakt door niet in het vaccin opgenomen serotypen. De mortaliteit van IPD is sinds de invoering van het pneumokokken-vaccin gedaald van 16% naar 12%. Het percentage immuungecompromiteerde ouderen met IPD is toegenomen. Mogelijk is dit het gevolg van de optredende verschuivingen in serotypen, veroorzaakt door de invoering van het vaccin. Sinds april 2011 is PCV7 in het Rijksvaccinatieprogramma vervangen door PCV10, een vaccin dat tien pneumokokken-serotypen bevat in plaats van zeven. Het is belangrijk de effecten van pneumokokken-vaccinatie te blijven volgen omdat verschuiving in serotypen onverwachte consequenties kan hebben op de incidentie en het beloop van IPD. 

ABSTRACT

In the Netherlands, the national immunization program includes 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) for all newborns born after April 1, 2006. We compared the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) and patient and disease characteristics before PCV7 introduction (June 2004–June 2006) with

those after PCV7 introduction (June 2008–June 2010). Culture-confirmed IPD cases were identified by 9 sentinel laboratories covering 25% of the Dutch population. Significant declines in overall IPD incidence were observed in children < 2 (60%) and in persons ≥ 65 (13%) years of age. A trend toward gradual increases in non-PCV7 serotype IPD infections was observed in

all age groups; the largest increases were among persons 50–64 (37%) and ≥ 65 (25%) years of age. In adults, the proportion of immunocompromised persons increased among IPD patients. Overall, deaths from IPD decreased from 16% to 12% because of a lower case-fatality rate for persons with non-PCV7 serotype IPD.



Snelle en accurate identificatie van 2e primaire longtumoren


BARBARA KNIPSCHEER, AIOS LONGZIEKTEN

mede namens Judith Herder, Longarts en Alain Kummer, Klinisch Patholoog

Subsidie toegekend 2012

Uit historisch onderzoek blijkt dat de prevalentie van meerdere primaire longtumoren tussen de 1 en 10% ligt. Er is een groot verschil tussen de 2-jaars overleving van patiënten met twee primaire longtumoren en patiënten met een primaire tumor met een metastase van respectievelijk 52% en 9% [Pairalero et al]. Met de huidige pathologie technieken is het moeilijk onderscheid te maken tussen twee primaire tumoren of 1 primaire tumor met een metastase dan wel een lokaal recidief. Dit onderscheid is echter wel van groot belang voor de behandelstrategie en overleving.

We gaan gebruik maken van next generation sequencing. Dit is een methode waarbij in relatief korte tijd veel genetische informatie van een tumor in kaart gebracht kan worden, welke we vergelijken met de bestaande technieken waarbij de diagnose is gesteld op basis van histologisch onderzoek en doormiddel van p53 en LOH mutatie. We verwachten dat we met deze nieuwe techniek een snellere en betere diagnose kunnen stellen waardoor de behandeling van longkanker zal verbeteren. Eerst zullen we retrospectief kijken naar tumoren van reeds behandelde patiënten. Indien dit positieve

resultaten oplevert zullen wij prospectief onderzoek verrichten en kijken hoe we dit kunnen implementeren in de huidige praktijk. Dankzij het St. Antonius Onderzoeksfonds kunnen wij dit onderzoek uitvoeren, dat verricht wordt in samenwerking met de afdeling longziekten en pathologie van het St Antonius ziekenhuis en met de afdeling pathologie van het VUmc. 



Verlaagt trombocytenrijk plasma het re-ruptuur risico na arthroskopisch rotatorcuff herstel?


Petra Flikweert, AIOS orthopedie

mede namens Frans Breuking, radioloog; Jacco Zijl, orthopedisch chirurg; Gie Auw Yang, orthopedisch chirurg

Subsidie toegekend 2011

Een ruptuur in de rotatorcuff, een groep van vier essentiële spieren in de schouder, heeft een ernstig gestoorde schouderfunctie als gevolg en risico op degeneratie van het gewricht. Arthroskopische rotatorcuff repair is een bewezen effectieve behandelstrategie, waarbij er echter een risico bestaat op een re-ruptuur. De hypothese van onze studie is dat toevoeging van PRP (platelet rich plasma) resulteert in een significante reductie van het re-ruptuur risico na arthroskopische rotatorcuff repair. PRP is een autoloog product, verkregen door het afdraaien van bloed waarbij plasma met een hoge concentratie trombocyten gescheiden

wordt van de overige bloedproducten. Door het activeren van deze trombocyten, worden hoge concentraties groeifactoren uitgescheiden. In een dubbelblind prospectief placebo-gecontroleerde RCT wordt de korte en lange termijn effectiviteit van PRP tijdens arthroskopische cuff repairs beoordeeld op basis van klinische en radiologische uitkomsten, waarbij we met de verkregen gelden van het Antonius onderzoeksfonds één jaar postoperatief een echo maken om een eventuele re-ruptuur vast te stellen. De benodigde 54 patiënten zijn inmiddels geïncludeerd, waarvan we 36 patiënten

gezien hebben op de één-jaars controle, 15 patiënten volgen nog (drie patiënten zien af van verdere deelname). Komend najaar vindt de één-jaars controle plaats van de laatst geïncludeerde patiënt, waarna we het percentage rotatorcuff re-rupturen en de relatie tot de PRP behandeling en de klinische resultaten kunnen bestuderen. Indien het re-ruptuur risico verlaagd kan worden door de implementatie van groeifactoren in de vorm van PRP, kunnen de klinische resultaten op lange termijn bij de behandeling van deze invaliderende aandoening mogelijk verbeterd worden. 



JAMA 2013 Jan 9;309(2):149-54


Effect of intravenous paracetamol on postoperative morphine requirements in neonates and infants undergoing major noncardiac surgery: a randomized controlled trial.

Ceelie I, de Wildt SN, van Dijk M, van den Berg MM, van den Bosch GE, Duivenvoorden HJ, de Leeuw TG, Mathôt R, **Knibbe CA**, Tibboel D

CATHERIJNE KNIBBE, ZIEKENHUISAPOTHEKER - KLINISCH FARMACOLOOG

In deze dubbelblinde klinische trial werden kinderen jonger dan een jaar op de kinder intensive care van het Erasmus MC/Sophia gerandomiseerd naar intermitterende behandeling met intraveneus paracetamol of continu intraveneus morfine na grote chirurgie. Door gestandaardiseerde meting van de pijn met behulp van een voor kinderen gevalideerde pijnschaal, werd vastgesteld of de pijnmedicatie aanpassing behoefde. Rescue pijnstilling vond plaats met morfine intraveneus als bolusinjectie of infuus volgens een vooraf bepaald schema. De resultaten laten zien dat in beide armen evenveel rescue medicatie nodig was, zowel in aantallen kinderen als de dosis. Vanzelfsprekend was hiermee de totale blootstelling aan morfine veel lager in de paracetamolarm terwijl pijnscores vergelijkbaar waren. De bijdrage vanuit het St Antonius ziekenhuis was gelegen in het feit dat in deze studie een geïndividualiseerd doseerregime voor morfine is toegepast, dat is ontwikkeld op basis van geavanceerde statistische modellen (Knibbe et al 2009, Clin Pharmacokinet. 2009;48(6):371-85, Krekels et al, Clin Pharmacokinet. 2011 Jan;50(1):51-63). Uit deze modellen bleek dat afbraak van morfine bij jonge kinderen sterk verminderd was, waardoor niet in mg/kg maar exponentieel gedoseerd moet worden. Tevens werd gevonden dat de dosering moet worden gehalveerd als het een pasgeborene jonger dan 10 dagen

betreft (tabel 1). Met deze dosering zouden jonge kinderen dezelfde morfine spiegels als oudere kinderen krijgen, terwijl bij het traditionele doseerschema bij jonge kinderen veel hogere morfine spiegels verwacht konden worden dan bij oudere kinderen. Inmiddels is een analyse van de morfine-arm van deze studie in bewerking voor publicatie waarin specifiek het geïndividualiseerde doseerregime wordt geëvalueerd. Duidelijk is geworden dat de jongste kinderen goed uitkomen met de lagere morfinedosering

terwijl oudere kinderen ondanks de hogere startdosering nog vaak moesten worden bijgedoseerd. Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een lagere gevoeligheid voor morfine bij oudere kinderen wat in een vervolganalyse gekarakteriseerd zal worden. Daarmee is een evidence-based doseerregime voor morfine in kinderen verkregen wat zal leiden tot een voorspelbaar effectiviteit- en veiligheidsprofiel van morfine voor ieder individueel kind. 

Lichaams-gewicht [kg]	Geïndividualiseerd doseerregime		Tov traditioneel doseerregime [10 ug/kg/uur]%
	[ug/uur]	[ug/kg/ uur]	
Jonger dan 10 dagen			
1	2,5	2,5	-75 %
2	7,0	3,5	-65 %
4	20,0	5,0	-50 %
Ouder dan 10 dagen			
1	5,0	5,0	-50 %
2	14,1	7,1	-29 %
3	26,0	8,7	-13 %
4	40,0	10,0	0 %
6	73,5	12,2	+23 %
8	113,1	14,1	+41 %
10	158,1	15,8	+58 %

Tabel 1. Geïndividualiseerde doseertabel voor initiële onderhoudsdosis van intraveneuze morfine. Pasgeborenen jonger dan 10 dagen krijgen 2.5 ug * lichaamsgewicht tot de macht 1.5 per uur en kinderen in de leeftijd tussen 10 dagen en 1 jaar krijgen 5 ug * lichaamsgewicht tot de macht 1.5 per uur.



Echografie van het foetale gezicht in het tweede en derde trimester van de zwangerschap


ELS DE JONG-PLEIJ, ARTS-ECHOGRAFISTE

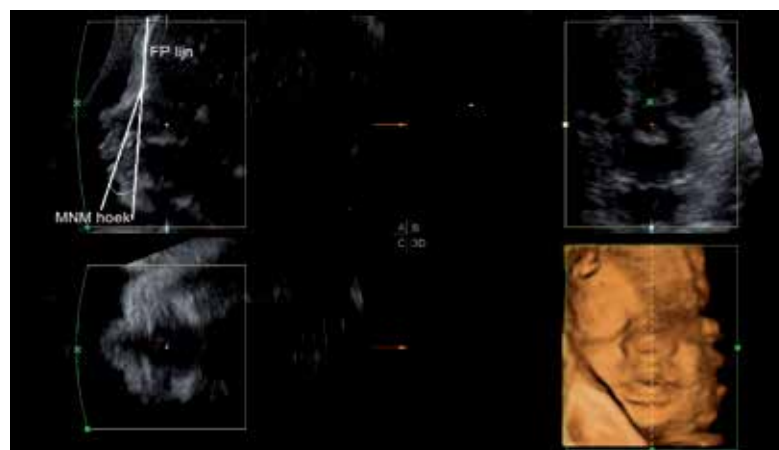
Het foetale gezicht herbergt veel medische informatie. Sommige gezichtsafwijkingen, zoals micrognathie (te kleine kin) of anophthalmie (afwezigheid oog), zijn op zichzelf al klinisch relevant, maar daarnaast kan het gezicht ook kenmerken vertonen die wijzen op een onderliggend syndroom. Tot nu toe wordt het foetale gezicht subjectief beoordeeld en veel afwijkingen worden pas laat of helemaal niet prenataal ontdekt.

In mijn proefschrift wordt een aantal aspecten van de driedimensionale (3D) echografie beschreven die voor de evaluatie van het foetale profiel van betekenis zijn. Het eerste deel vergeleek 3D multiplanar echografie (figuur 1) met tweedimensionale (2D) echografie. Het bleek dat met 3D echografie veel nauwkeuriger het exacte profiel wordt afgebeeld, waardoor de reproduceerbaarheid van metingen verbetert en structuren vaker meetbaar zijn. Vooral onderkaak gerelateerde metingen lijken te profiteren van 3D multiplanar echografie. Het bleek vooral lastig om met 2D echografie het exact profiel rond de y as van het kind te vinden. Het tweede deel introduceerde twee objectieve maten waardoor met 3D echografie het profiel beoordeeld kan worden: de maxilla-nasion-mandibula hoek en de profiel lijn (figuur 1a). Deze maten lijken veelbelovend om profielkenmerken of afwijkingen zoals retrognathie, een plat gezicht en voorhoofdsafwijking (bossing- en sloping forehead) eerder en beter te identificeren.

Objectieve maten bieden ook de mogelijkheid om wetenschappelijk onderzoek uit te voeren. Zo werd met behulp van de maxilla-nasion-mandibula hoek aangetoond dat in bijna alle gevallen van een schisis de premaxilla (voorste gedeelte van bovenkaak waarin de 4 snijtanden zich bevinden) de neiging heeft zich naar voren te verplaatsen. De invloed van 3D echografie op het meten van drie gezichtsmarkers voor trisomie 21 (te weten 'nasal bone length (NBL)', 'prenasal thickness (PT)' en de 'frontomaxillary facial (FMF) angle') werd in het derde deel geëvalueerd. In opgeslagen echo volumens bleken NBL en PT eenvoudig te meten, terwijl het meten van de FMF hoek veel lastiger was. NBL werd systematisch kleiner gemeten dan in eerdere op 2D echo gebaseerde publicaties. We introduceerden de NBL/PT ratio. Deze ratio bleek een uitermate goede en

gevoelige marker voor trisomie 21.

Tenslotte werd het effect onderzocht van het zien van echo-beelden van het foetale gezicht op de moeder-foetus binding. We toonden aan dat er een positief effect was na het zien van 3D echo-beelden. Dit effect was echter niet significant groter dan na 2D echo-beelden. Geruststellend was dat als de moeder de 3D echo-beelden niet als een positieve ervaring beschouwde, dit geen negatief effect had op de moeder-foetus binding. Er is veel belangstelling voor de in dit proefschrift geïntroduceerde objectieve maten. Verder prospectief onderzoek is echter nodig om de exacte sensitiviteit en specificiteit van deze meetinstrumenten vast te stellen. Een tweede promotietraject is al opgestart om onder andere de toepasbaarheid van de objectieve maten met 2D echografie te bepalen. 



Figuur 1: Driedimensionale weergave van het foetale gezicht met behulp van de multiplanar mode. Hierbij worden drie loodrecht op elkaar staande doorsneden tegelijk afgebeeld. In box a (links boven) staan de maxilla-nasion-mandibula (MNM) hoek en de foetale profiel (FP) lijn afgebeeld. In box d (rechtsonder) het samengestelde 3D beeld.



Coronaire stenttrombose en antiplaatjes therapie op persoonlijke basis

THEA GODSCHALK, ONDERZOEKER CARDIOLOGIE

Introductie

Coronaire stenttrombose is een geduchte complicatie na een dotterbehandeling. Met een incidentie van 1-4% is stenttrombose zeldzaam, maar de consequenties voor de patiënt zijn groot, met het optreden van een myocardinfarct bij 80% en sterfte bij 40% van de patiënten. Bovendien is de kans op recidief stenttrombose 15-20%. Vele factoren zijn betrokken bij het ontstaan van stenttrombose, waaronder inadequate remming van bloedplaatjes. Een hoge plaatjesreactiviteit (HPR), ondanks behandeling met het oudere clopidogrel of de nieuwere middelen prasugrel of ticagrelor (zie vorige artikelen collega Paul Janssen), heeft als gevolg dat de patiënt 'at risk' is voor trombotische complicaties, waaronder recidief stenttrombose. In een poging om het hoge risico op recidief stenttrombose te verlagen, hebben wij de stenttrombose polikliniek (ST-poli) in het leven geroepen.

Stenttrombose polikliniek

Patiënten met een doorgemaakte stenttrombose, worden opgeroepen voor onze ST-poli voor een persoonlijk advies van de antiplaatjes therapie. Bloed wordt afgenomen voor verschillende bloedplaatjesfunctie testen met vastgestelde afkapwaarden voor HPR. Wanneer HPR wordt geconstateerd met tenminste twee van de drie testen (licht transmittance aggregometry, VASP, VerifyNow P2Y12

assay), wordt er een sterkere antiplaatjes therapie voorgeschreven. Bij optimalisering van de antiplaatjes therapie wordt ook rekening gehouden met klinische factoren van de patiënt. Een patiënt met HPR die in het verleden een TIA heeft gehad, kan bijvoorbeeld niet overgezet worden naar prasugrel, maar wel naar ticagrelor.

Op deze manier wordt op persoonlijke basis de antiplaatjes therapie voorgeschreven. Zo krijgen patiënten die onvoldoende beschermd zijn tegen trombotische complicaties een sterker antiplaatjes middel en patiënten die voldoende reageren op hun antiplaatjes therapie worden niet onnodig blootgesteld aan het hogere bleedingsrisico dat geassocieerd is met het gebruik van de sterkere antiplaatjes middelen.

Daarnaast worden er ook extra tests uitgevoerd (o.a. voor inflammatiefactoren) voor het verzamelen van wetenschappelijke informatie over het ontstaan van stenttrombose.


Bezoekers ST-poli

Sinds januari 2010 hebben 92 patiënten onze ST-poli bezocht. Van deze patiënten gebruikten er 52% clopidogrel, 34% prasugrel en 13% ticagrelor. In totaal waren er 27 patiënten met HPR, waarvan 22 patiënten clopidogrel en 5 patiënten prasugrel gebruikten. Vrijwel alle patiënten

met HPR op clopidogrel werden omgezet naar prasugrel, en met HPR op prasugrel naar ticagrelor. Patiënten werden na de medicatieswitch nogmaals opgeroepen voor controle van de bloedplaatjesfunctie. Twee patiënten hadden nog steeds HPR en voor één patiënt werd de medicatie nogmaals aangepast. Omdat ticagrelor pas sinds juli 2011 beschikbaar was, hebben we uiteindelijk bij drie patiënten HPR moeten accepteren, voor hen was op dat moment geen alternatief beschikbaar.

Tot nu toe heeft geen van de 92 patiënten een recidief stenttrombose doorgemaakt na het bezoeken van de ST-poli. Dit ziet er dus beduidend beter uit dan de eerder geobserveerde 15-20% kans op recidief stenttrombose voor de start van de ST-poli.

Conclusie

Met een bezoek aan de ST-poli kan voor bijna alle patiënten HPR worden verholpen met het optimaliseren van de antiplaatjes therapie. Patiënten met een doorgemaakte stenttrombose hebben hierdoor minder kans op trombotische complicaties. Recidief stenttrombose wordt veel minder gezien na de start van de ST-poli. Er valt echter niet uit te sluiten dat ook andere factoren die veranderd zijn in de loop van de tijd, zoals een betere behandeling op het acute moment, een rol spelen in deze vermindering van recidieven. 

VERPLEEGKUNDIG ONDERZOEKERS PLATFORM

Het St. Antonius Ziekenhuis probeert voorop te lopen als het aankomt op onderzoek en innovatie. Naast medisch specialistisch onderzoek levert ook verpleegkundig onderzoek een belangrijke bijdrage aan het verbeteren van de patiëntenzorg. Het verpleegkundig onderzoek is in opkomst, maar vraagt in het St. Antonius nog extra stimulans. In het kader van Excellente Zorg en Evidence-Based Practice wordt het belang van verpleegkundig onderzoek steeds weer onderstreept. Voorbeelden van verpleegkundig onderzoek in het St. Antonius zijn pijnbestrijding bij CABG-patiënten, implementatiewijze van nieuw beleid binnen de verpleegkunde, relatie tussen werkomgeving en kwaliteit van zorg.


Om het verpleegkundig onderzoek op de kaart te zetten binnen het St. Antonius en daaruit voortvloeiend een vaste plaats te creëren binnen het wetenschappelijk onderzoek, is een Verpleegkundig Onderzoekers Platform (VOP) opgericht. Hierin hebben ca. 40 verpleegkundigen (waarvan een deel al wetenschappelijk is opgeleid) zitting die onderzoek doen of willen doen. Het platform biedt ruimte om elkaar te ontmoeten en ideeën uit te wisselen.

Belangrijke doelen zijn, naast het centreren van kennis, ook het van elkaar leren en samenwerken. In plaats van ieder voor zich, is het beter om met elkaar intra- en interdisciplinair samen te werken. Daarbij kan

ook worden gedacht aan combinaties van medisch specialistisch en verpleegkundig onderzoek. Verder brainstormen we over hoe onderzoek kan worden ingebed in de dagelijkse praktijk.

Het bestuur van de VOP: Marije de Lange (CTC), Dewi Stalpers (IC), Nol Verbeek (Oncologie), Willem-Jan Bos (Hoofd R&D) en Noortje Koppelman (R&D).

Lid worden van de VOP:

Ben je een verpleegkundig onderzoeker of wil je binnenkort met verpleegkundig onderzoek gaan starten, dan kun je je aanmelden bij Leonelle van Asch, secretaresse. 


CURSUS WETENSCHAPPELIJK ENGELS

ANNE VAN RONGEN, KLINISCHE FARMACIE

Afgelopen november is de eerste cursus wetenschappelijk Engels schrijven van start gegaan. De cursus werd georganiseerd vanuit de Promovendicclub en was bedoeld voor onderzoekers uit het St. Antonius Ziekenhuis. De cursus bestond uit acht cursusavonden van drie uur en werd gegeven door een native speaker vanuit het Babel taalinstituut. Tijdens de lessen werd steeds een onderdeel van een wetenschappelijk artikel besproken; introductie, methode, resultaten en de discussie. Wat beschrijf je precies in ieder onderdeel en hoe bouw je elk onderdeel het beste op. Tijdens de sessies bestond er ook de mogelijkheid om een onderdeel van je eigen artikel

in te leveren, waardoor je feedback kreeg van je mede-cursisten en de docent. Op deze manier konden we ons eigen artikel verbeteren, hetgeen zeer leerzaam was. Daarnaast leerden we ook hoe je in het algemeen een goed artikel schrijft. Daarbij kan worden gedacht aan goede flow, verschillende verbindingswoorden gebruiken, kort en bondig schrijven en in de actieve werkwoord vorm schrijven. Ook werd er aandacht besteed aan Grammar, zoals welke tijd gebruik je voor welk deel in het artikel. Daarnaast werden er ook veelvoorkomende fouten besproken die Nederlanders in het algemeen maken bij het schrijven in weten-

schappelijk Engels. Als laatste werd er aandacht besteed aan titels en cover letters voor tijdschriften.

Het was een zeer goede en leerzame cursus, die door een enthousiaste docent werd gegeven. Een aanrader voor elke onderzoeker die zijn Engels graag wil verbeteren. 



BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2012; [EPUB AHEAD OF PRINT]

THE VAL158MET POLYMORPHISM OF THE COMT GENE IS ASSOCIATED WITH INCREASED PAIN SENSITIVITY IN MORPHINE TREATED-PATIENTS UNDERGOING A PAINFUL PROCEDURE AFTER CARDIAC SURGERY

AHLERS SJ, ELENS LL, VAN GULIK L, SCHAIK RH, VAN DONGEN EP, BRUINS P, TIBBOEL D, KNIBBE CA

Uit de literatuur is bekend dat polymorfismen in het catechol-O-methyltransferase (COMT) gen geassocieerd zijn met verschillen in de pijngevoeligheid van patiënten. Het COMT enzym metaboliseert catecholamines en is als zodanig betrokken bij de adrenerge en dopaminerge neurotransmissie. In deze studie is bekeken of polymorfismen in dit gen ook gerelateerd zijn aan de pijnbeleving bij 117 met morfine behandelende patiënten na hartchirurgie. Dat bleek het geval: ten opzichte van heterozygoten of homozygoten voor het wildtype van het COMT enzym gaven postoperatieve patiënten die homozygoot waren voor het Val158Met genotype meer pijn aan in rust en bij pijnlijke procedures [draaien van de patiënt en het verwijderen van een thoraxdrain].



JOURNAL OF INFLAMMATION 2012; 9(1):38

DIFFERENTIAL EXPRESSION OF TNFR1 (CD120A) AND TNFR2 (CD120B) ON SUBPOPULATIONS OF HUMAN MONOCYTES

HIJDRA D, VORSELAARS AD, GRUTTERS JC, CLAESSEN AM, RIJKERS GT

TNF speelt een belangrijke rol bij granuloomvorming in sarcoïdose en wordt voornamelijk geproduceerd door monocyten/macrofagen. In deze studie is gekeken naar TNF-receptor expressie op subpopulaties van monocyten. Intermediate monocyten brachten significant meer TNFR1 tot expressie dan classical en nonclassical monocyten. Nonclassicals brachten significant meer TNFR2 tot expressie dan intermediates, terwijl intermediates meer TNFR2 expressie hadden dan classicals. De intermediates kwamen bij sarcoïdose patiënten frequenter voor en hadden bovendien een hogere expressie van de activatiemarker HLA-DR. In een vervolgstudie wordt gekeken of conditie verbetering van sarcoïdose patiënten na behandeling met anti-TNF (infliximab) ook correleert met veranderingen in monocyten subpopulaties.



BJOG 2012; 119(12):1473-1482

ELECTROSURGICAL BIPOLAR VESSEL SEALING VERSUS CONVENTIONAL CLAMPING AND SUTURING FOR VAGINAL HYSTERECTOMY: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL

LAKEMAN MME, THE S, SCHELLART RP, DIETZ V, TER HAAR JF, THURKOW A, SCHOLTEN PC, DIJKGRAAF MGW, ROOVERS JPWR

Lakeman et al. vergeleken bipolaire vaatcoagulatie met conventioneel afknopen van bloedvatjes tijdens vaginale hysterectomie bij 100 vrouwen. In de groep met vaatcoagulatie was de operatieduur korter en de postoperatieve pijn minder. De kosten waren niet hoger, ook werden er na 6 maanden geen verschillen gevonden voor mictie- en defecatieparameters.



J MOLEC CELL CARDIOLOGY 2012; 53 (6): 899-905

REDUCED CD26 EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH IMPROVED CARDIAC FUNCTION AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: INSIGHTS FROM THE REPERATOR STUDY

POST S, VAN DEN BROEK AJ, RENSING BJ, PASTERKAMP G, GOUMANS M, DOEVEMANS P

Mononucleaire cellen bevorderen het herstel van de cardiale functie na een hartinfarct. SDF-1 is hierbij belangrijk en wordt negatief beïnvloed door CD26. Simone Post onderzocht de CD26 expressie bij 42 patiënten die werden behandeld voor een hartinfarct middels percutane coronaire interventies (PCI). Zij toonde aan dat een verhoogde mncCD26 expressie was gerelateerd aan een verminderd herstel van de cardiale functie één week na een hartinfarct. Het middel sitagliptin, een CD26 inhibitor, zorgde voor een verbeterde migratiecapaciteit van mononucleaire cellen naar SDF-1 in vitro. Mogelijk kan dit middel een bijdrage leveren aan het herstel van de cardiale functie na een hartinfarct.

JOURNAL OF CARDIOVASCULAR SURGERY 2012; [EPUB AHEAD OF PRINT]

HIGH VERSUS STANDARD CLOPIDOGREL LOADING IN PATIENTS UNDERGOING CAROTID ARTERY STENTING PRIOR TO CARDIAC SURGERY TO ASSESS THE NUMBER OF MICROEMBOLI DETECTED WITH TRANSCRANIAL DOPPLER: RESULTS OF THE RANDOMIZED IMPACT TRIAL

VAN DER HEYDEN J, VAN WERKUM J, HACKENG CM, KELDER JC, BREET NJ, DENEER VH, ACKERSTAFF RG, TROMP SC, DE VRIES JP, VOS JA, SUTTORP MJ, ELSENBERG EH, VAN NEERVEN D, SCHONEWILLE WJ, WOLTERS F, TEN BERG JM

In dit eigen geïnitieerde onderzoek worden twee oplaaddoseringen clopidogrel (300mg versus 600mg) vergeleken bij patiënten die een carotis stenting ondergaan voorafgaand aan hartchirurgie. Bij alle patiënten is gekeken naar het risico op tromboembolische complicaties door het meten van de mate van bloedplaatjesaggregatie en de aanwezigheid van microemboli. Er bleken geen significante verschillen waarneembaar tussen de twee doseringen. De auteurs concluderen op basis hiervan dat 300 mg even effectief is als 600 mg clopidogrel voor de onderzochte indicatie.



LEUKEMIA & LYMPHOMA 2012; [EPUB AHEAD OF PRINT]

ARTERIAL STIFFNESS IS INCREASED IN HODGKIN LYMPHOMA SURVIVORS TREATED WITH RADIOTHERAPY

VAN LEEUWEN-SEGARCEANU EM, DORRESTEIJN LD, VOGELS OJ, BIESMA DH, BOS WJ

Radiotherapie is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten bij patiënten die hiermee voor M. Hodgkin zijn behandeld. Van Leeuwen et al onderzochten de vaatwandstijfheid bij 82 patiënten die genezen waren van Hodgkin en bij 40 controlepersonen. De carotis-femorale golfpuls-snelheid was niet verschillend voor de totale groepen. Indien de bestraling boven 40 jaar plaatsvond was er wel sprake van significant stijvere vaten over dit traject. Als de carotis in het bestraalde gebied lag was de stijfheid van dat vat ook toegenomen bij bestraling boven de 35 jaar. Concluderend is het effect van radiotherapie op de grote bloedvaten vooral bij therapie boven de 35-40 jaar aantoonbaar.



BREAST CANCER RESEARCH & TREATMENT 2012; 136(3):705-715

EPIGENETIC PROGRESSION OF COLUMNAR CELL LESIONS OF THE BREAST TO INVASIVE BREAST CANCER

VERSCHUUR-MAES AH, DE BRUIN PC, VAN DIEST PJ

De ontwikkeling van borstkanker is een complex proces waarbij tumor ontstaat vanuit normaal borstweefsel, via mogelijke voorloperafwijkingen zoals cilindercel laesies (CCLs). In deze studie is gekeken naar de rol van methylering van tumor suppressor genen bij het ontstaan en de groei van borstkanker. Vijftig verschillende genen werden onderzocht, waarbij methylering significant toenam van normaal borstweefsel, naar ductaal carcinoma in situ (DCIS) en borstkanker. Concluderend lijkt methylering een rol te spelen in de progressie van CCL naar kanker. Hierbij is geen verschil gevonden in methyleringactiviteit tussen CCLs met of zonder atypie en CCLs met of zonder synchronische kanker.



SPINE 2012; 37(26):E1651-E1658

THE EFFECTS OF DYNAMIC ISOLATED LUMBAR EXTENSOR TRAINING ON LUMBAR MULTIFIDUS FUNCTIONAL CROSS-SECTIONAL AREA AND FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH CHRONIC NONSPECIFIC LOW BACK PAIN

WILLEMINK MJ, VAN ES HW, HELMHOUT PH, DIEDERIK AL, KELDER JC, VAN HEESEWIJK JP

In deze prospectieve studie werd het effect van dynamische geïsoleerde weerstandstraining op veranderingen in de morfologie van de m. multifidus lumbalis (LM) bestudeerd, en of deze veranderingen samengaan met geobserveerde veranderingen in de functionele status van patiënten met chronisch niet specifieke lage rugpijn. Zestien patiënten ondergingen in 12 weken 10 maal een dynamische geïsoleerde weerstandstraining van de lage rugspieren, gevolgd door 12 weken training naar behoefte. De weerstandstraining van de lage rugspieren resulteerde in relevante klinische verbetering van patiënten met chronisch niet specifieke lage rugpijn. De doorsnede van de LM op MRI bleef ongewijzigd. Dit suggereert dat herstel van de functionele status van patiënten met chronisch niet specifieke lage rugpijn niet gepaard gaat met veranderingen van de LM.



CASE REPORT



Imaging of an unusual case of a completely unroofed coronary sinus without persistent left superior vena cava


European Heart Journal Cardiovascular Imaging 2012; 14(3):297

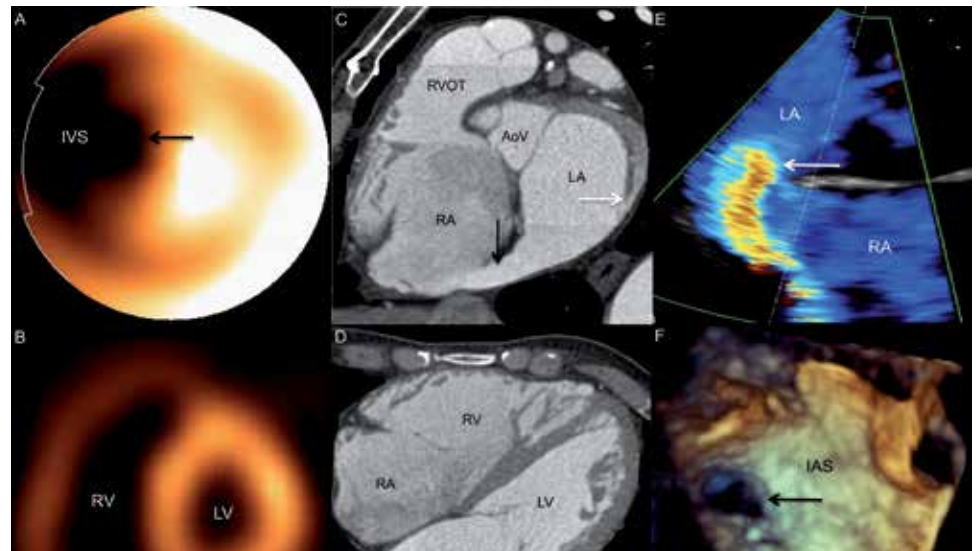
Snijder RJ, Schaap J, Verzijlbergen JF, Post MC

ROEL SNIJDER, ARTS-ASSISTENT CARDIOLOGIE

Een 66-jarige man met in de voorgeschiedenis een percutane coronaire interventie en een op kinderleeftijd chirurgisch gesloten atrium septum defect type II (ASD), werd gezien in verband met angina pectoris. Het lichamelijk onderzoek en het ECG waren niet afwijkend. Er werd een hybride myocardiale perfusie SPECT en een 64-slice CT-angiografie van de coronairen (CCTA) verricht. SPECT toonde normale linkerventrikelperfusie en een gedilateerd rechterventrikel (RV). CCTA liet minimale coronaire atherosclerose zien en een doorgankelijke stent. Ernstige dilatatie van het RV werd bevestigd. Bij toeval werd een inferior sinus venosus defect met een unroofed sinus coronarius bij een rechter vena cava superior gevonden. De mid- en grote cardiale venen mondden uit in het dak van het linkeratrium en een links-rechts shunt was zichtbaar bij CCTA. 3D-Transoesofageale echocardiografie toonde een circulair ASD ter hoogte van de vena cava inferior. Een hartcatheterisatie bevestigde de links-rechtsshunt (Qp:Qs 2.1), de aanwezigheid van milde pulmonale hypertensie en de afwezigheid van significant coronairlijden. De patiënt werd besproken tijdens onze "aangeboren hartziekten bespreking" en

onderging een chirurgische sluiting van het defect, wat tevens de behandeling van

eerste keus is. Momenteel heeft patiënt geen angineuze klachten meer. 



Panel A. Kwantitatief gated SPECT laat een bulls eye van de linkerventrikel (LV) beweging zien met een abnormaal bewegingspatroon van het septum [zwarte pijl].
Panel B. Myocardiale perfusie SPECT toont een gedilateerd rechter ventrikel (RV) en normale perfusie van het LV.
Panel C. Coronaire CT-angiografie (CCTA) toont een interatriale links-rechts shunt [zwarte pijl] en een inmonding van de grote cardiale vene in het linker atrium (LA) [witte pijl].
Panel D. CCTA toont een gedilateerd RV.
Panel E. Transoesofageale color-doppler echocardiografie toont een interatriale links-rechts shunt [witte pijl].
Panel F. Drie-dimensionele transoesofageale echocardiografie, beeld vanuit het LA naar het interatriale septum laat een atrium septum defect zien [zwarte pijl].

IVS: interventriculair septum; RVOT: rechter ventrikel outflow tract; AoV: aortaklep; RA: rechter atrium; LA: linker atrium; LV: linker ventrikel; RV: rechter ventrikel; IAS: interatriaal septum.



Het relatieve van risico's en odds

HANS KELDER, METHODOLOOG/EPIDEMIOLOOG

Uit de lessen epidemiologie/statistiek kan ik me herinneren dat de odds ratio (OR) het relatief risico benadert als de uitkomst maar zeldzaam is. Die OR was nodig omdat bij een case-controle onderzoek het relatieve risico (RR) niet was te berekenen. Samen met een paar andere wetenswaardigheden wil ik hier nog eens naar kijken. Ter herinnering de berekening van de OR en RR uit de basis: de 2x2 tabel. Om sentimentele redenen de typisch epidemiologische termen van blootstelling en ziekte, maar de 'blootstelling' kan ook een geneesmiddel in een trial zijn. A, B, C en D zijn aantallen patiënten en dus is bv A + B het totaal aantal patiënten dat is blootgesteld.

		ziekte		
		ja	nee	Risico op ziekte Odds op ziekte
blootstelling	ja	A	B	$A/(A+B)$ A/B
	nee	C	D	$C/(C+D)$ C/D

Het risico op ziekte is een proportie, de odds is een verhouding. Het relatieve risico op ziekte van de blootstelling is $(A/(A+B)) / (C/(C+D))$. Beter een voorbeeld met getallen:

		sterfte				
		ja	nee	Risico op ziekte	Odds op ziekte	RR OR
middel X	240	160	$240/(240+160)$ = 0.60	$240/160$ = 1.50	3.00	6.00
placebo	80	320	$80/(80+320)$ = 0.20	$80/320$ = 0.25		

In dit voorbeeld is sterfte geen zeldzame uitkomst. Middel X geeft een 3x grotere kans op sterfte t.o.v. placebo, want het RR = $0.60 / 0.20 = 3$, terwijl de OR = $1.50 / 0.25 = 6$. De OR is hier geen goede maat voor het RR. Hoe zeldzamer de sterfte zou zijn geweest, hoe meer de OR op het RR gaat lijken. Reken maar na door de sterfte te halveren (het RR blijft 3, de OR wordt dan 3.86). De OR is intuïtief een moeilijke maat, maar heeft een paar voordelen. Ten eerste is de OR 'omkeerbaar', als de OR 6 op sterfte is, dan is de OR op overleven 1/6. Pas op, dat geldt niet voor het RR! Als je het RR omkeert krijg je kans dat placebo sterfte geeft t.o.v. middel X. Het RR van middel X op overleven t.o.v. placebo is $((160/400) / (320/400)) = 0.5$! Volgens mij moet je een sterk ontwikkeld gevoel voor getallen hebben wil dit in je intuïtie passen. De OR op ziekte is $((A/B) / (C/D))$, maar dat mag je ook schrijven als $((A/C) / (B/D))$, en dat is te lezen als de odds op blootstelling van de zieken gedeeld door de odds op blootstelling van de niet-zieken. bent u er nog? Dit is zo ontzettend handig, want de odds op blootstelling voor de cases en controles zijn goed te meten, terwijl we bij een case-controle onderzoek het aantal controles kiezen. Een laatste intuïtietest. Als we ons voorbeeld onderverdelen naar twee subgroepen, bv hoog en laag risico.

	laag risico sterfte		hoog risico sterfte	
	ja	nee	ja	nee
middel X	15	85	225	75
placebo	5	95	75	225
RR	3.00		3.00	
OR	3.35		9.00	

Dit vreemde, contra-intuïtieve gedrag van de OR heet in de vakliteratuur de 'non-collapsibility' van de OR. De uitleg en bewijsvoering van het waarom wordt in mijn handboeken niet gegeven en afgedaan als te technisch. Als antwoord op de vraag "maar welke OR moet ik nu gebruiken?" stelt men dat ze alle drie (in dit geval) juist zijn, dat is zeker. Dat is nog eens wat anders dan het motto: geneeskunst bedrijven is omgaan met onzekerheden.



De PONCHO trial

DAVID DA COSTA, ARTS ONDERZOEKER CHIRURGIE

Acute pancreatitis is een veel voorkomend ziektebeeld. Sterker nog, het is de op twee na meest voorkomende gastro-intestinale reden van opname. Gelukkig verloopt het overgrote deel (zo'n 80%) van de gevallen mild. Dat wil zeggen, een opname van een week of minder en geen blijvende schade aan pancreas of andere organsystemen.


Meer dan de helft van alle acute pancreatitiden wordt veroorzaakt door galstenen. Meestal worden die door het lichaam zelf geloosd en kan met een conservatief beleid (niets per os, hyperhydratie en uiteraard pijnstilling) worden volstaan. Het vervolg van de behandeling bestaat uit het voorkomen van een recidief door de bron van deze stenen te verwijderen: de galblaas. Van oudsher wordt geredeneerd dat men het best de ontsteking een week of 3 tot rust kan laten komen alvorens over te gaan tot cholecystectomie en zo de kans op peroperatieve complicaties te minimaliseren. In de praktijk blijkt dat het interval vaker rond de 6 weken is dan rond de 3 zoals gesteld in de richtlijn.

Deze strategie brengt echter ook een risico met zich mee in de vorm van recidief biliare pancreatitis, galsteenkoelieken en cholecystitis in de wachttijd, met een heropname percentage van tot wel 36%.

Vanuit deze gedachte is de PONCHO trial ontstaan: Pancreatitis van biliare origine: Optimale timing van cholecystectomie. De PONCHO-trial is een door het St Antonius geïnitieerde trial, ondergebracht onder de Pancreatitis Werkgroep Nederland (PWN). De PWN is een multidisciplinaire groep bestaand uit chirurgen, radiologen en MDL artsen die zich richt op de verbetering van diagnostiek en behandeling van pancreatitis, waaraan de MDL-groep (MDL-artsen en chirurgen) van het St Antonius een actieve bijdrage levert. Alle patiënten met een milde biliare pancreatitis komen in aanmerking voor inclusie met uitzondering van patiënten jonger dan 18 jaar, ASA IV en V of ouder dan 75 jaar en ASA III, patiënten met chronische pancreatitis of alcohol abusius en zwangeren. In een multicenter setting worden 266 patiënten gerandomiseerd voor ofwel vroege cholecystectomie (binnen 72 uur) of na een interval van 25 tot 30 dagen waarbij gekeken wordt naar de moeilijkheidsgraad van de operatie volgens de operateur, perioperatieve complicaties en heropnames. Alle patiënten worden 6 maanden vervolgd.

Sinds december 2010 is de trial actief in 24 ziekenhuizen verspreid door het land inclusief alle universitaire centra. Alle patiënten opgenomen met een acute pancreatitis kunnen in het datacenter van de

Pancreatitis Werkgroep worden gemeld, waar een team van arts-onderzoekers en research verpleegkundigen de patiënten nauwgezet vervolgen. Recent is de 200ste patiënt geïncludeerd waarmee de studie goed op schema ligt. Naar verwachting zal halverwege 2013 de inclusie rond zijn. De studie wordt financieel ondersteund door de Maag Lever Darm Stichting.

Meer informatie over de PONCHO trial, andere onderzoeken van de Pancreatitis Werkgroep Nederland of pancreatitis in het algemeen vindt u op de website, www.pancreatitis.nl of door contact met ons op te nemen via de gegevens op onze site. Onderzoeker: David da Costa, arts-onderzoeker. Hoofdonderzoeker: Djamila Boerma, chirurg. 



Santeon-CAP studie

SIMONE SPOORENBERG, ARTS-ONDERZOEKER
INTERNE GENEESKUNDE

Mede namens: Willem Jan Bos, Jan Grutters,
Ewoudt van de Garde, Paul Voorn en Ger Rijkers.



Al in 1972 werd de eerste studie verricht naar de adjuvante therapie met corticosteroiden bij een pneumonie. Sindsdien zijn meerdere publicaties verschenen, maar met conflicterende resultaten. Als gevolg van verschillende typen en duur van de corticosteroïd behandelingen en andere uitkomstparameters in de huidige literatuur, is het vrijwel onmogelijk uitkomsten met elkaar te vergelijken. Dit heeft als gevolg dat reviews op basis van dezelfde beschikbare data verschillende conclusies trekken. Mede hierdoor is het gebruik van corticosteroiden bij pneumonie nog steeds controversieel.

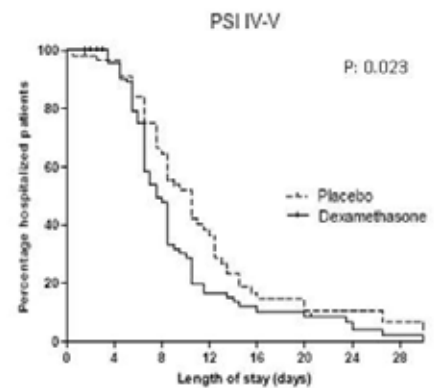
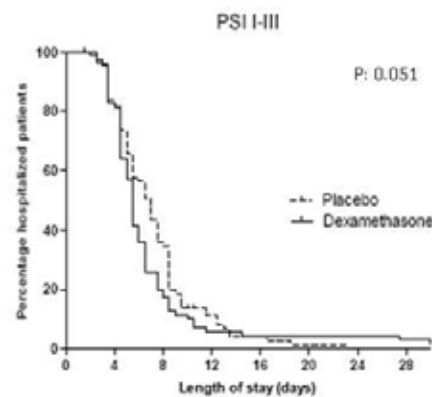
Tijdens een pneumonie episode worden door de long verschillende anti-inflammatoire en pro-inflammatoire cytokinen uitgescheiden. De hypothese van de voornaamste werking van corticosteroiden bij pneumonie is het in balans brengen van deze cytokinenstorm. Hierdoor zou longschade gereduceerd worden, wat herstel kan bespoedigen. Van 2007 tot 2010 is in het St. Antonius Ziekenhuis een 'corticosteroiden bij pneumonie' studie uitgevoerd, met veelbelovende resultaten.

Uit deze studie [de Ovidius studie] is gebleken dat toediening van het corticosteroïd dexamethason naast de standaard antibiotica therapie leidt tot een kortere opnameduur. Ook voelden patiënten in de dexamethasongroep zich een maand na opname beter hersteld dan patiënten in de placebogroep. Deze positieve resultaten willen we graag in een tweede studie bevestigen. Ook willen we onderzoeken of

patiënten met een ernstige pneumonie meer baat hebben bij deze behandeling dan patiënten met een minder ernstige pneumonie. Deze gedachte is gevormd naar aanleiding van de Ovidius studie, waarin bleek dat de opnameduur voornamelijk werd verkort bij patiënten met een ernstigere pneumonie (PSI klasse IV-V, zie Figuur 1). Om dit te onderzoeken wordt in de vervolgstudie gerandomiseerd naar ernst van de pneumonie.

Eind december is de vervolgstudie in het St. Antonius Ziekenhuis van start gegaan: de Santeon-CAP studie. Dit is de eerste officiële Santeon studie: vier van de zes Santeon ziekenhuizen nemen deel (St. Antonius Ziekenhuis, OLVG, Catharina Ziekenhuis

Eindhoven, en Canisius Wilhelmina Ziekenhuis). In dit dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische onderzoek krijgen patiënten die worden opgenomen met een community-acquired pneumonie gedurende vier dagen een 6 mg dexamethason tablet of een placebo. In totaal zullen 600 patiënten geïncludeerd worden, verdeeld over de vier centra. Met het onderzoek hopen we over een paar jaar een definitief antwoord te kunnen geven op de vraag of adjuvante therapie met corticosteroiden bij een patiënt gehospitaliseerd met een community-acquired pneumonie moet worden aanbevolen in richtlijnen. [Q](#)



Minjvis, Lancet 2011

Opnameduur van patiënten met en zonder dexamethason, ingedeeld naar Pneumonia Severity Index (PSI) score bij opname.

ANTWOORD

BABETTE VAN BEEM, AIOS RADIOLOGIE

De X-thorax laat een scherp begrensde, bolvormige configuratie retro-cardiaal zien, mogelijk uitgaand van het pericard danwel pleura.

Een aanvullende CT-thorax wordt gemaakt voor nadere analyse, deze laat het volgende beeld zien:

Een vethoudende massa in de linker cardio-phrenische hoek, welke nog wordt omgeven door inflammatoire veranderingen. Dit is het beeld van epicardiale vetnecrose.

Epicardiale vetnecrose is een benigne oorzaak van acute pijn op de borst klachten, die vanzelf weer over gaat. Aan deze diagnose moet gedacht worden wanneer er een juxtacardiale scherp begrensde massa is te zien op de X-thorax bij een patiënt met onverklaarde retrosternale pijnklachten, nadat een acuut coronair syndroom is uitgesloten. De CT laat een cardio-phrenische massa zien met vetinhoud, omgeven door inflammatoire veranderingen. Er is vetinfiltratie en verdikking van het nabijgelegen pericard. De pathogenese achter epicardiale vetnecrose is onbekend. Sommigen suggereren dat obesitas een uitlokkende factor is, maar andere studies hebben laten zien dat het ook bij niet-obese personen kan voorkomen. Het begint met acute pijn op de borst. De symptomen kunnen enkele weken aanhouden. Het is zelflimiterend en kan soms na enkele dagen weer terugkeren. De histopathologische kenmerken lijken erg op die van appendagitis epiploica.



figuur 2a



figuur 2b



figuur 3a



figuur 3b

Hoewel het een niet vaak voorkomende entiteit is, is het wel belangrijk om dit te herkennen. Zo voorkom je een onnodige invasieve behandeling, zoals een operatie.

Teaching point:

- Epicardiale vetnecrose is een benigne oorzaak van acute pijn op de borst.
- Denk hieraan bij patiënten die zich presenteren met acute pijn op de borst,

geen afwijkingen hebben bij lichamelijk onderzoek en normale labwaarden, maar bij wie wel een massa in de cardio-phrenische hoek op de X-thorax zichtbaar is.

- Epicardiale vetnecrose is zelflimiterend en derhalve is conservatieve therapie geïndiceerd (geruststelling, pijnstilling, controle foto).

Stellingen behorend bij het proefschrift “Echografie van het foetale gezicht in het tweede en derde trimester van de zwangerschap” van Els de Jong-Pleij

- Normaal is het gemiddelde van alle afwijkingen.
- De recente aansporingen vanuit de Nederlandse overheid tot meer mantelzorg zijn kwetsend voor kinderen met zorgbehoevende ouders en niet meer dan onverantwoorde en hypocriete pogingen tot bezuiniging.
- Verzorgingshuizen zouden geen plaatsen moeten zijn waar ouderen heen gaan als het ‘echt niet meer gaat’, maar aantrekkelijke wooneenheden waar ‘iedereen wel zou willen wonen’.
- Vrije meningsuiting wil niet zeggen dat er niet meer hoeft te worden nagedacht.

Stellingen behorend bij het proefschrift “Functional heterogeneity of oxygen supply with blood and hemoglobin-based oxygen carriers in porcine models of hemorrhagic shock” van Mat van Iterson

- Zolang een idee in je hoofd zit, kan het in ieder geval niet mislukken.
- Degene die voor het toedienen van anesthesie een patiënt voorstelt “een mooie droom uit te kiezen”, overschat zijn capaciteiten.
- Op een operatiecomplex is het nut van het dragen van een muts nooit aangetoond, de behoefte aan het dragen van een helm daarentegen wordt dagelijks bevestigd.

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
DR. M. VAN ITERSON
MEVR. N. KOPPELMAN
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. VLAMINCKX
MEVR. DR. M.M.J. VAN DER VORST
DR. J.W. VAN WERKUM

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

Verdelingen

Ik heb een datum voor mijn promotie! Er maken zich dagelijks aanvallen van wilde paniek van mij meester. De angst om met mijn mond vol tanden te staan, is enorm. Ik vrees ongemakkelijke stiltes. Ik hoop zo dat het een vermakelijke promotie wordt, met interessante vragen, die leiden tot een discussie van enig formaat. Ik wil dat er gelachen wordt en ik beantwoord geen enkele vraag over de x-as bij grafiek 3 op pagina 112.

Ik word tegelijkertijd treurig bij het idee, dat het dan klaar is. Ik bedacht mij laatst waarom. Ik heb jarenlang gedacht, dat er bij de verdeling van kwaliteiten tussen mij en mijn broertje iets fout gegaan was. Hij kreeg namelijk alle creativiteit en al het ruimtelijk inzicht. Waar hij prachtig kon (en kan) tekenen en schilderen, ingenieuze ontwerpen maakte voor onderzeeërs en ze ook nog bouwde, zuchtte mijn tekenleraar diep als hij mijn creaties zag en om het nog net een voldoende te laten zijn, maakte hij er zelf met enkele penstreken iets ooglijks van. Zelfs 6 jaar, ja ZES jaar, blokfluitles, heeft niet geleid tot enige muzikaliteit.

Maar inmiddels geloof ik dat ik ook creativiteit bezit. Ik uit het in sport,

maar ook in onderzoek. Zelf iets nieuws bedenken en het dan direct uit kunnen voeren, geeft een ander soort voldoening dan die ik krijg van patiëntenzorg. De energie die dit geeft, brengt je verder. Genieten van je eigen of ander-mans creatieve uitspattingen is misschien wel nodig om überhaupt ook op andere vlakken verder te komen. Hiermee zou in de verdeling van de geldstromen op het hoogste niveau meer rekening gehouden mogen worden.

Het doet zeer om vrienden met een baan als musicus of acteur, maar ook als onderzoeker, die echt heel erg goed zijn, financieel te zien worstelen, omdat het niet de tijd is voor de luxe, die kunst of wetenschap heet. Ik ben bang dat te veel bezuinigingen op deze gebieden ook voor degenen die ervan genieten of gebruik van maken, een verlam-mende werking zullen hebben.

Waar ik gebruik van ga maken, zijn de talenten van mijn broertje. De lay-out en de kaft van mijn boekje worden van zijn hand, zodat ik me daar in ieder geval geen zorgen over hoeft te maken en ik tijdens de verdediging gevat van mij af kan bijten.