

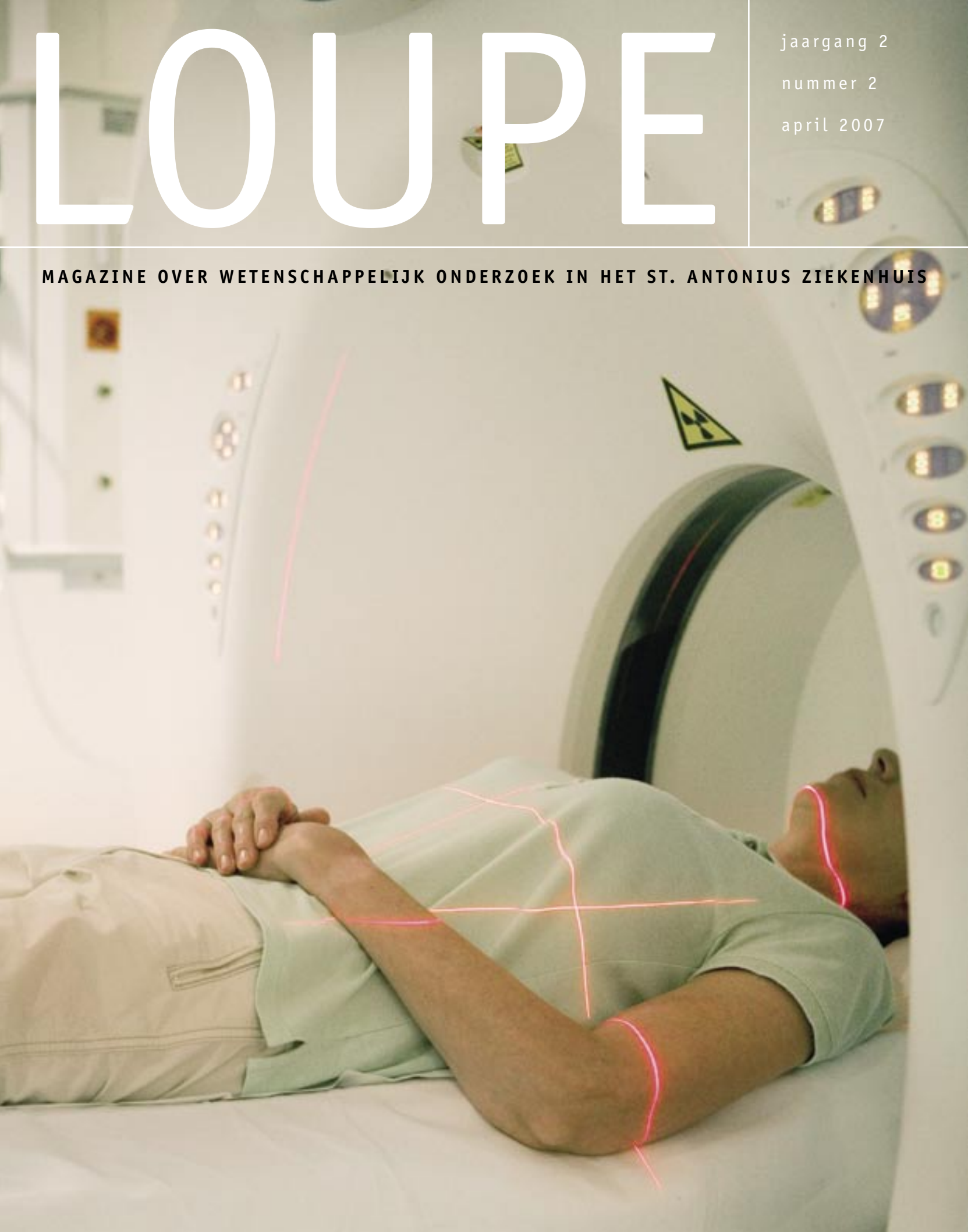
# LOUPE

jaargang 2

nummer 2

april 2007

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



GESPOT Casus	3
Belicht	3
In het nieuws	5
Toetsingscommissie wetenschappelijk onderzoek	6
Lopende studies	7
PUBLICATIES	8
Innovatief	10
Lopende studies	11
PUBLICATIES	12
Gepromoveerd	14
PUBLICATIES	16
Uitvinden in de praktijk	17
Case report	18
Het weten waard	19
PUBLICATIES in het kort	20
Klinische les	22
Stellingen	22
Statistiek	23
Gepromoveerd	24
Innovatiefonds	25
Lopende studies	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

Wetenschappelijk onderzoek en het St. Antonius Ziekenhuis, van oudsher een beproefde combinatie. De redactie is er weer in geslaagd om met behulp van enthousiaste medewerkers in huis een prachtig overzicht te creëren van wetenschappelijke output. Diverse arts-assistenten, promovendi en specialisten van verschillende afdelingen komen aan bod en belichten de door hen opgedane wetenswaardigheden.

Bijvoorbeeld collega Balemans van de Kindergeneeskunde die stilstaat bij de extra wetgeving over het doen van onderzoek bij minderjarigen. Belangrijk, omdat onderzoek bij kinderen noodzakelijk is; de groep is echter zodanig kwetsbaar dat onderzoek alleen onder speciale omstandigheden plaats mag hebben.

Door de strenge wet- en regelgeving zijn er ook factoren die door vele onderzoekers als frustrerend worden ervaren. Een mooie foto lardeert het verhaal van deze frustratie.

Daarnaast in deze LOUPE het eerste artikel uit een serie over patentaanvraag op een uitvinding en alles wat daarbij komt kijken. Hoe zoek je een fabrikant, hoe een afzetgebied? Tim Overtoom, een van onze radiologen, vertelt over zijn ervaringen.

Onze vaste columnist van LOUPE doet twee maanden medische werkzaamheden in Ghana en Ethiopië waardoor dit keer de rubriek ONDER DE LOUPE even niet wordt ingevuld. Voor de volgende uitgave zal dr. J.H. Schagen van Leeuwen de gezondheidszorg in twee verschillende culturen met een wetenschappelijke blik onder de LOUPE leggen.

Verder in deze LOUPE nog veel meer enthousiaste bijdragen op divers gebied van vele collega's.

De redactie wenst u wederom veel leesplezier toe!

40-jarige patiënte met progressieve dyspnoe.

Waar zitten de afwijkingen en wat is de differentiaal diagnose?



Figuur 1



Figuur 2

Het antwoord op deze vraag vindt u op pagina 27

De oncologische zorg in Nederland staat volop in de belangstelling. Daarbij gaat het om de vorm en de inhoud van de zorg voor patiënten met een kwaadaardige aandoening. Discussies over de vorm concentreren zich rondom de vraag of alle ziekenhuizen alle mogelijke behandelingen moeten (blijven) aanbieden of dat concentratie voor sommige vormen van kanker wellicht betere resultaten geeft. Daarnaast zijn er spectaculaire ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek (o.a. beeldvorming, moleculaire diagnostiek) en therapie. Wie kent niet de discussie over dure geneesmiddelen, waarbij vaak de toegevoegde waarde voor een patiënt wordt vergeten?

Ons ziekenhuis heeft de ambitie om zich de komende jaren verder als oncologiecentrum te profileren. Onze naam en faam op het gebied van hart-, vaat- en longziekten is binnen en buiten onze regio al gevestigd. Wat weinig mensen weten, is dat in de AntoniusMesosGroep (AMG) op jaarbasis zo'n 2000 nieuwe patiënten met kanker worden behandeld; daarmee zijn we het grootste perifere ziekenhuis in onze regio wat betreft oncologische zorg.



door dr. Douwe H. Biesma, internist, voorzitter oncologieproject

De vraag wanneer een ziekenhuis zich een 'oncologiecentrum' mag noemen is uiterst actueel, maar daar zijn tot op de dag van vandaag geen officiële criteria voor. Wij baseren onze claim op het predikaat 'oncologiecentrum' op twee argumenten. Het eerste argument is het rapport van het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoekhuis (NKI/AvL) dat een aantal basisvoorwaarden en specifieke functies heeft geformuleerd voor een oncologiecentrum; daar voldoen we aan. Het tweede argument heeft meer een marketingachtergrond. Patiënten blijken een ziekenhuis als expertcentrum te beschouwen als in dat ziekenhuis veel patiënten met (in dit geval) kwaadaardige aandoeningen gezien worden (het volumeaspect) en als dat ziekenhuis oog heeft voor nieuwe ontwikkelingen (het innovatieaspect).

Dit is ook goed te begrijpen. Een ziekenhuis waarin alles kan, maar waar slechts weinig patiënten met bepaalde aandoeningen komen, bouwt geen ervaring op. Een ziekenhuis dat veel patiënten met kanker ziet, maar waar de nieuwste vormen van diagnostiek en behandeling niet kunnen plaatsvinden, kan zich inderdaad ook geen oncologiecentrum noemen in mijn optiek. Bovendien ervaren vele collega's dat nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en therapie veelal eerst worden toegepast in ziekenhuizen die beschikken over een goed onderzoeksklimaat (vaak opleidingsziekenhuizen) en die een voldoende aanbod van patiënten hebben.

Ons oncologieproject richt zich dus vooral op het uitbreiden van onze adherentie en op innovatie. Het stimuleren van klinisch wetenschappelijk onderzoek vormt daarbij een belangrijk onderdeel. We zijn in de gelukkige omstandigheden dat onze Raad van Bestuur per 2007 budget heeft gereserveerd voor enkele wetenschappelijke projecten. Deze subsidies zijn begin 2007 toegekend aan arts-assistenten in opleiding (AIOS). De AIOS kunnen hiermee aan een proefschrift op oncologisch gebied werken. Uiteraard zal LOUPE hier te zijner tijd aandacht aan besteden.

# WETENSCHAP IN BEEELD



door Saskia de Weerd, ambtelijk secretaris VCMO

## 'TeGenero casus'

In de Volkskrant van 30 december 2006 wordt onder de rubriek 'De barste blunders uit 2006' een top tien genoemd van de grootste wetenschappelijke blunders. Op nummer 1 staat de 'TeGenero casus'.

Dit onderzoek werd uitgevoerd in de klinische research unit van Parexel in Londen. Het onderzoek bestond uit het toedienen van zeer geringe hoeveelheden van een nieuwe monoklonale agonist van de CD28T-cel oppervlakte-receptor. Dit middel is ontwikkeld door de Duitse firma TeGenero voor gebruik bij auto-immuunziekten en bij ziektes die gepaard gaan met immunodeficiëntie<sup>1</sup>.

Het middel TGN1412 werd in het kader van deze studie voor het eerst aan mensen toegediend. Toediening van het middel aan personen met een intact immuunsysteem (in tegenstelling tot de toekomstige doelgroep: patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem) heeft waarschijnlijk geleid tot een cytokine-storm, die op zijn beurt weer leidde tot rampzalige complicaties. Al binnen enkele minuten nadat het middel aan acht gezonde vrijwilligers (vrijwel gelijktijdig) werd toegediend (zes kregen TGN 1412 en twee een placebo), traden bij zes proefpersonen ernstige klinische verschijnselen op. Dit leidde uiteindelijk tot een multi-organ failure syndroom.

Over deze studie is inmiddels al veel geschreven en gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften, waaronder The Lancet en Nature. Recent is het definitieve rapport van de Expert Group<sup>2</sup> verschenen, dat in opdracht van het Britse Department of Health is opgesteld.

Naar aanleiding van het incident zijn er diverse vragen te stellen, waarvan er nog maar weinig zijn beantwoord. De procedures van de diverse partijen lijken allemaal correct te zijn verlopen. Toch zijn er diverse aanbevelingen gedaan om een dergelijke tragedie in de toekomst

te voorkomen, zoals het inschatten van het risico van een nieuw product<sup>3</sup>. Achteraf kon toediening van TGN1412 op basis van preklinisch onderzoek worden geïdentificeerd als hoogrisico interventie. Daarnaast waren de preklinische onderzoeksmogelijkheden niet voldoende uitgebuit voor optimale translatie van dier naar mens.

Deze casus laat tevens zien dat het opsplitsen van het onderzoeksdossier in een deel dat beoordeeld wordt door een ethische commissie en een deel door de bevoegde instantie, zoals dat in Groot-Brittannië gebeurt, een zorgvuldige beoordeling in gevaar kan brengen. In Nederland wordt de volledige beoordeling van het gehele onderzoeksdossier door één partij uitgevoerd. In de meeste gevallen is dat de erkende Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC) en in bepaalde situaties de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Hiermee is een zware verantwoordelijkheid gegeven aan de erkende METC's<sup>4</sup>. Om deze reden zijn toetsingscommissies die geneesmiddelenonderzoek beoordelen (zoals de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek - VCMO) uitgebreid met een klinisch farmacoloog en een ziekenhuisapotheker. Daarbij is het van groot belang dat de toetsingscommissie zich steeds afvraagt of zij voldoende expertise heeft om ook de technische informatie te beoordelen, of dat zij besluit advies te vragen aan een externe expert.

De tendens is dat er bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen steeds meer de nadruk gelegd wordt op procedures en wettelijke regels in plaats van op de inhoud: hetgeen niet altijd ten goede komt aan de proefpersoon. Kijk naar de TeGenero casus. Hiervoor moeten we als VCMO blijven waken.

### Gebruikte literatuur

1. Brief d.d. 6 april 2006 van Prof. Dr. J.L.H. Evers van de CCMO
2. Te downloaden via [www.dh.gov.uk](http://www.dh.gov.uk)
3. Kenter M, Cohen A; Lancet 2006;368:1387-1391
4. Brief d.d. 20 december 2006 van Prof. Dr. J.L.H. Evers van de CCMO

door Catherijne Knibbe

## Invoering inloopspreekuur voor onderzoekers

Bureau Onderwijs & Wetenschap zal per 2 april 2007 starten met een inloopspreekuur. Iedereen die zelf onderzoek wil gaan doen, kan hier terecht met vragen. In het spreekuur kunnen vragen gesteld worden en ideeën geuit over wetenschappelijk onderzoek. Bijvoorbeeld vragen over statistiek, methodologie en de opzet van een studie. Franz Schramel (hoofd Wetenschap) en/of Catherijne Knibbe (klinisch farmacoloog) zullen paraat staan om u hierbij te helpen. Met de invoering van het inloopspreekuur wil Bureau Onderwijs & Wetenschap tegemoet komen aan de toenemende vraag van met name arts-assistenten die wetenschappelijk onderzoek willen gaan doen. Aan de orde kunnen komen: vraagstelling van het onderzoek, belasting voor de patiënt, haalbaarheid van de onderzoeksopzet, samenwerking met andere benodigde specialismen/afdelingen, etc. Het is dus niet de bedoeling dat de papierwinkel voor indiening van een medisch wetenschappelijk onderzoek bij de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) tijdens het spreekuur behandeld wordt. Dit blijft lopen via het secretariaat van het Bureau Onderwijs & Wetenschap.

Het inloopspreekuur vindt eenmaal per maand plaats op maandag tussen 16.00 en 17.00 uur, op de dagen dat de VCMO-vergadering plaatsvindt. Deze data zijn te vinden op: <http://www.vcmo.nl/vcmo-vergaderdata.shtml>

# TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



door Saskia de Weerd  
ambtelijk secretaris VCMO

**'De Toetsingscommissie' is een vaste rubriek in dit tijdschrift. Onderwerpen die hier toegelicht worden, zijn o.a. nieuwe wetgeving, veel gestelde vragen van onderzoekers en aandachtspunten en dilemma's rondom toetsing van wetenschappelijk onderzoek met mensen. Indien u suggesties heeft voor deze rubriek, kunt u deze aanleveren bij de redactie.**

Verenigde  
Commissies  
Mensgebonden  
Onderzoek



In het jaarverslag van de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) schreven we dat 2006 een goed jaar was. Wanneer is het nu een goed jaar voor een Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC)? Hier kunnen allerlei prestatie-indicatoren op los gelaten worden, die ook zijn opgenomen in het jaarplan van de VCMO. Er kan bijvoorbeeld gekeken worden naar het aantal ingediende en beoordeelde studies en de doorlooptijd hiervan. Maar zegt dit werkelijk iets over de kwaliteit van de toetsing? Indien de commissie veel studies snel heeft beoordeeld, betekent dit nog niet dat ze haar werk goed heeft gedaan. Het doel van de toetsing is immers het waarborgen van de rechten, veiligheid en welzijn van de proefpersonen die deelnemen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. In tegenstelling tot wat vaak gedacht wordt, is niet de onderzoeker, maar de proefpersoon onderwerp van discussie. Juist die discussie tussen verschillende disciplines werkzaam binnen de VCMO is belangrijk voor de kwaliteit van de toetsing. De kwaliteit van deze discussies en besluitvorming is echter lastig in maat en getal vast te leggen. Daarnaast kijkt de commissie ook naar de kwaliteit van de aangeboden protocollen. We hebben de indruk dat deze in 2006 verbeterd is ten opzicht van voorgaande jaren, dus ook in dat opzicht was 2006 een goed jaar.

Voor degenen onder ons die toch graag meetbare feiten over de VCMO zien, volgt hierbij een overzicht. Het aantal ingediende studies in 2006 is bijna verdubbeld ten opzichte van 2005 (van 28 naar 45 studies). Verder zijn er naar verhouding meer eigen geïnitieerde studies ingediend en is de diversiteit van de specialismen die onderzoek indienen toegenomen. De top drie wordt hierbij ingenomen door Cardiologie, Longziekten en Interne Geneeskunde. Iets meer dan de helft van de ingediende WMO-studies (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen) is eigen geïnitieerd door onderzoekers uit één van de deelnemende centra van de VCMO. De overige studies zijn door de industrie gesponsord. Iets meer dan een kwart bedroeg geneesmiddelenstudies, waarvan er vijf eigen geïnitieerd waren. Tachtig procent van de WMO-studies is ingestuurd door onderzoekers uit het St. Antonius Ziekenhuis. Vanuit het Meander Medisch Centrum is de rest ingediend. Er zijn vorig jaar geen studies ingediend vanuit het Diaconessenhuis. De commissie heeft in 2006 voor het eerst een studie ontvangen van een externe indiener. Deze studie wordt niet uitgevoerd in het Antonius, Meander of Diaconessenhuis. De doorlooptijd is verder bekort en ruim binnen de wettelijke termijn gebleven. De Standard Operational Procedures, de zogenaamde SOP's, zijn beschreven en de website ([www.vcmo.nl](http://www.vcmo.nl)) is gereed. Daarmee zijn de belangrijkste prestatie-indicatoren uit het jaarplan gerealiseerd. Voor meer informatie over het werk van de commissie in het algemeen en specifiek voor 2006 verwijst ik u naar het jaarverslag op de website.

## De FACE-studie

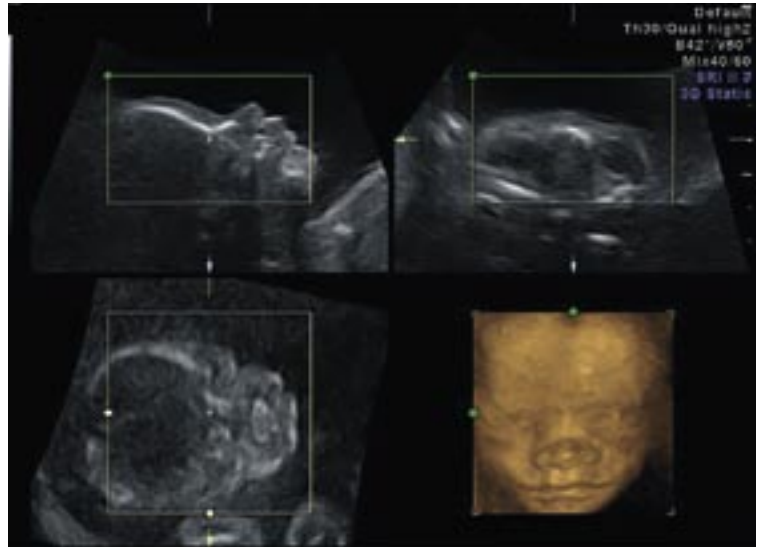
drs. E.A.P. de Jong-Pleij, arts-echografist,  
dr. L.S.M. Ribbert, gynaecoloog,  
dr. C.M. Bilardo, gynaecoloog.

The fetal face, a two-and three-dimensional ultrasonographic evaluation, nomograms and assessment of effect on maternal attachment



door Els de Jong-Pleij

De aanwezigheid van een gezichtsafwijking kan wijzen op een bepaald syndroom of chromosomale afwijking. Het diagnosticeren van een gezichtsafwijking voor de geboorte kan een grote invloed hebben op het obstetrische en neonatale beleid. Het herkennen van een prenatale gezichtsafwijking is niet eenvoudig. Veel afwijkingen worden pas in een laat stadium van de zwangerschap of helemaal niet herkend. Dit is niet verwonderlijk omdat het foetale gezicht, met al haar



figuur 1

driedimensionale vormen, met behulp van de traditionele tweedimensionale echografie niet goed te beoordelen is. Daarnaast is er een grote verandering in de gezichtsvorm van het ongeboren kind gedurende de zwangerschap. De bewegingen van het kind in de baarmoeder tenslotte maken een nauwkeurige beoordeling extra moeilijk. Al deze factoren hebben tot gevolg gehad dat er momenteel nauwelijks normaalwaarden zijn van het foetale gezicht en dat gezichtsafwijkingen in de zwangerschap maar beperkt herkend worden.

Met de intrede van de driedimensionale echografie is een nieuw tijdperk aangebroken. De driedimensionale echografie bestudeert als het ware een 'blok' echo-informatie in plaats van een 'plak' zoals bij de tweedimensionale echografie. Binnen zo'n blok echo-informatie kunnen drie loodrecht op elkaar staande vlakken tegelijk afgebeeld worden (zie fig. 1). Dit verbetert de oriëntatie aanzienlijk. Het is dan mogelijk om bepaalde vlakken, bijvoorbeeld het profiel, met een grotere nauwkeurigheid

in beeld te brengen. Met deze techniek wordt ook de gelaatsexpressie van het ongeboren kind zeer herkenbaar in beeld gebracht.

Het onderzoek start met het beoordelen van de meetbaarheid van het foetale gezicht met de driedimensionale echografie. Reproduceerbaarheid van de metingen is daarbij belangrijk. Vervolgens worden normaalwaarden van diverse foetale gezichtsmetingen verzameld. Het tweede deel van het onderzoek bestudeert de invloed van driedimensionale echografie op de moeder-kind binding. Alle deelnemers vullen hiervoor vóór en ná de driedimensionale echo een vragenlijst in. Deze vragenlijst gaat over de gevoelens van de moeder ten opzichte van haar ongeboren kind.

Aan dit onderzoek zullen de komende twee jaar ongeveer 300 zwangeren van AlNatal deelnemen. Dit promotieonderzoek wordt in het St. Antonius Ziekenhuis in samenwerking met het Academisch Medisch Centrum Amsterdam uitgevoerd.

## Who is at risk for occult cancer after venous thromboembolism?

### Toelichting

door dr. Douwe H. Biesma, internist-hematoloog

#### Wat is de belangrijkste boodschap van het onderzoek?

De belangrijkste boodschap van dit onderzoek is dat patiënten met idiopathische VTE (Venous Thromboembolism) -d.w.z. zonder aanwijsbare oorzaak- het hoogste risico hebben op een occulte maligniteit. Echter dit risico is beperkt tot de eerste twee jaar na de veneuze trombose. Daarbij zijn het met name 60-plussers die het hoogste risico hebben.

In het ziekenhuis wordt standaard bij iedere patiënt bij de verdenking op een diep veneuze trombose een D-dimeer bepaling verricht. Uit dit onderzoek is gebleken dat de patiënten bij wie kanker werd geconstateerd binnen twee jaar na trombose sterk verhoogde waarden voor D-dimeren hadden.

#### Welke impact heeft of kan dit onderzoek hebben op de dagelijkse praktijk?

Momenteel wordt binnen verschillende studies gezocht naar groepen trombosepatiënten met een verhoogd risico op kanker. Wat ons betreft kunnen dergelijke onderzoeken zich beperken tot de 60-plussers en patiënten met sterk verhoogde waarden voor D-dimeren.

#### Heeft het onderzoek aanleiding gegeven tot veranderingen binnen het St. Antonius Ziekenhuis?

Vooralsnog heeft dit onderzoek geen aanleiding gegeven tot veranderingen in het St. Antonius Ziekenhuis. Het ligt echter voor de hand om na te denken over een screeningsprogramma (met betrekking tot occulte maligniteiten) voor een selecte groep trombosepatiënten. Een dergelijke studie wordt momenteel ontwikkeld.



We describe the manifestation of cancer in VTE patients as compared to the background incidence in the Dutch population. Therefore we identified 728 patients in our hospital with proven VTE during the period October 1995 to April 2005. Data regarding age, gender, family history of VTE, presence of predisposing factors, presence of active cancer and the occurrence of cancer (at presentation with VTE and during follow-up) were recorded.

The diagnosis of VTE and pulmonary embolism (PE) was confirmed using ultrasonography and ventilation/perfusion scintigraphy, respectively. Patients with VTE underwent a routine physical examination and laboratory tests. A D-dimer test (Tinaquant®) was performed on a routine basis.

A VTE was defined as secondary in the presence of previous trauma, surgery, immobilization, spontaneous VTE in a first-grade relative, pregnancy or childbed, estrogen use or oral contraceptives, a known active malignancy, and thrombophilic conditions. All other VTEs were considered to be idiopathic.

During a mean follow-up of 56 months, significantly more patients in the idiopathic group developed cancer (10.1%; 27/268) than did patients in the secondary VTE group (2%; 9/460) ( $P < 0.001$ ).

The most frequently diagnosed cancers during follow-up in these patients were cancers of the lung (22.2%; 6/27), prostate (18.5%; 5/27), colon (14.8%; 4/27) and breast (11.1%; 3/27). As compared to the Dutch population, these patients had a significantly higher risk of being diagnosed with cancer [RR = 4.05; 95% confidence interval (CI) 2.4–6.5], but only within 24 months after VTE diagnosis.

There was a significantly higher incidence of occult cancer in patients above 60 years as compared to those younger than 60 years (RR = 4.1; 95% CI 1.6–10.7;  $P = 0.003$ ).

High D-dimer concentrations at VTE presentation ( $> 4000 \text{ g}^{-1}\text{L}$ ) were found in most patients with a new malignancy at presentation (80%; 12/15) and in patients in whom cancer became manifest within a period of 24 months after the VTE event (69.2%; 9/13).

In conclusion, our retrospective study indicate that occult cancer in patients with idiopathic VTE becomes manifest within 24 months after VTE. The occurrence of occult cancer is associated with age above 60 years. High D-dimer concentrations at presentation may be of additional value to identify patients at risk for occult cancer within 24 months after the idiopathic event.



## Describing CT findings in acute necrotizing pancreatitis with the Atlanta classification: an interobserver agreement study

**Besselink MGH**, Van Santvoort HC, **Bollen TL**, Van Leeuwen MS, Lameris JS, Van der Jagt EJ, Strijk SP, Buskens E, Freeny PC, Gooszen HG for the Dutch Acute Pancreatitis Study Group

**OBJECTIVES:** The 1992 Atlanta classification is a clinically based classification system that defines the severity and complications of acute pancreatitis. A study was undertaken to assess the interobserver agreement of categorizing peripancreatic collections on CT (Computer Tomography) using the Atlanta classification.

**METHODS:** Preoperative contrast enhanced CT's from 70 consecutive patients (49 male, median age 59 years, range 29-79) operated for acute necrotizing pancreatitis (2000-2003) in 11 hospitals were reviewed. Five abdominal radiologists independently categorized the peripancreatic collections according to the Atlanta classification. Radiologists were aware of the timing of the CT and the clinical condition of the patient. Interobserver agreement was determined.

**RESULTS:** Interobserver agreement amongst the radiologists was poor (Kappa 0.144, SD 0.095). In 3/70 cases (4%) the same Atlanta definition was chosen. In 13/70 cases (19%) 4 radiologists agreed and in 42/70 cases (60%) 3 radiologists agreed on the definition. In 21 cases (30%), one or more of the radiologists classified a collection as 'pancreatic abscess' whereas one or more radiologist used another Atlanta definition

**CONCLUSIONS:** The interobserver agreement of the Atlanta classification for categorizing peripancreatic collections in acute pancreatitis on CT is poor. The Atlanta classification should not be used to describe complications of acute pancreatitis on CT.



### Toelichting

door Marc Besselink, AIOS Heelkunde

Deze studie bracht een **internationale schokreactie** teweeg in de 'pancreatitis-wereld'. Voor de eerste keer werd aangetoond dat de huidige wereldwijde classificatie van acute pancreatitis, indien gebruikt voor het beoordelen van CT (Computer Tomografie) afbeeldingen, volstrekt onbetrouwbaar is.

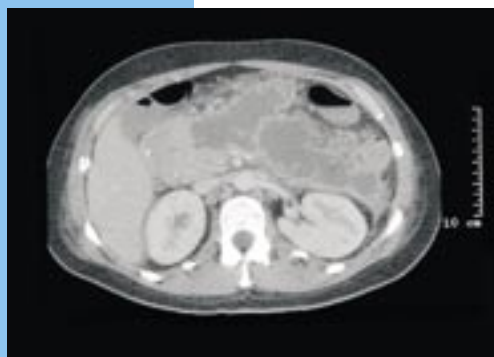
Acute pancreatitis wordt in 20% van de gevallen gecompliceerd door het optreden van pancreasnecrose en/of collecties rond de pancreas. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een aantal typen collecties. Sommige collecties worden altijd conservatief behandeld (bijv. acute vochtcollectie), andere meestal conservatief (bijv. pseudocyste en pancreasnecrose) en weer andere altijd met een chirurgische, gastroenterologische of radiologische interventie (bijv. geïnfecteerde pancreasnecrose). Wereldwijd wordt de 'Atlanta classificatie' gebruikt om een onderscheid te kunnen maken tussen deze collecties. Onder 'pancreatologen' was het al langer bekend dat de definities, gebruikt in deze classificatie nogal arbitrair gekozen zijn en aanleiding geven tot verwarring.

Wij besloten om gebruik te maken van onze landelijke werkgroep om CT-scans van een grote serie patiënten met ernstige acute pancreatitis te verzamelen. De CT's werden getoond aan vijf verschillende ervaren radiologen in vijf verwijscentra (UMC Utrecht, UMC St. Radboud, AMC Amsterdam, UMC Groningen en St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein).

De resultaten waren ronduit schokkend. Slechts in drie van de 70 patiënten waren alle vijf radiologen het met elkaar eens wat betreft de naam van de collectie. Deze resultaten werden recent gepubliceerd samen met een 'editorial' waarin de voorzitter van de groep die in 1992 de 'Atlanta classificatie' ontwikkelde pleit voor een revisie van deze classificatie.

Inmiddels is onze groep nauw betrokken geraakt bij de ontwikkeling van de nieuwe classificatie en is een tweede interobserver studie gestart. In de afgelopen maanden werden hiertoe radiologen, chirurgen en gastroenterologen in Rochester (Mayo Clinic), Boston (Harvard Medical School), Seattle, Heidelberg, Glasgow en Liverpool bezocht.

Het volledige artikel is te vinden op [www.pancreatitis.nl](http://www.pancreatitis.nl), doorklikken naar 'downloads'.



*Veel voorkomend CT-beeld van een patiënt met ernstige acute pancreatitis. De collectie bevat zowel pancreasnecrose als vocht en voldoet daarmee aan geen van de*

## Fluorescence Image Guided Raman Spectroscopy (FIGRaS) (Fluorescentie geleide Raman Spectroscopie)



door dr. ir. Christiaan F.P. van Swol,  
klinisch fysicus

### Achtergrond

Blaaskanker is één van de meest voorkomende typen kanker in de westerse wereld. In Nederland worden ieder jaar 4.400 nieuwe gevallen van blaaskanker vastgesteld, waarvan in 3.000 gevallen het een oppervlakkige aandoening betreft. Alhoewel deze patiënten een goede prognose hebben, ontwikkelt zich in 50-70% tenminste één recidief tumor binnen drie jaar na de eerste behandeling. In 3 tot 4% van de gevallen zal de ziekte zich agressiever ontwikkelen met invasie in de spierlaag of

metastasen op afstand, hetgeen de prognose sterk benadeelt.

De huidige diagnostische technieken en methoden zijn gebaseerd op visuele inspectie van de blaas gecombineerd met pathologische evaluatie van genomen bipten (bevestiging diagnose en vaststelling classificatie en maligniteit). Recente pogingen met endoscopische fluorescentiediagnostiek zijn erin geslaagd om de sensitiviteit van de visuele inspectie te verhogen. Dit is ten koste gegaan van de specificiteit.

### Doel van de studie

Het doel van de studie is het ontwerpen, samenstellen en testen van een fluorescentie-gestuurd Raman spectroscopiesysteem. Het apparaat combineert fluorescentiediagnostiek; een techniek met een zeer hoge sensitiviteit die zorgt voor een snelle inspectie van de blaas op mogelijke maligniteiten. Dit door middel van Raman spectroscopie: een techniek met een zeer hoge specificiteit waarmee verdachte gebieden zowel morfologisch als biochemisch geëvalueerd kunnen worden. In voorgaande in vitro studies hebben wij de mogelijkheden van Raman spectroscopie aangetoond, niet alleen om benigne van maligne afwijkingen te onderscheiden, maar ook voor gradering en stagering van een maligne afwijking. Op deze manier kan onmiddellijk een juiste diagnose gesteld worden en direct aangevangen worden met de mogelijke therapie. Dit zal bijdragen aan een verbeterde en meer kosteneffectieve patiëntenzorg. Deze techniek kan eventueel ook toegepast worden bij andere typen kanker, die uitgaan van het epitheelweefsel.

### Plan van aanpak

In dit project willen we onze in vitro resultaten en bevindingen uitbreiden naar een in vivo situatie om zodoende een klinisch toepasbaar systeem te ontwikkelen. Er dient een klinisch toepasbare endoscopische Raman probe ontwikkeld te worden. De probe dient door een standaard cystoscoop opgevoerd te kunnen worden tijdens routine blaasin-specties. De probe zal eerst getest worden op blaasbipten. Vervolgens zullen Raman spectra van normaal, goedaardig afwijkend, en verschillende typen kwaadaardig blaasweefsel worden gemeten in vivo bij 30 patiënten, die verdacht worden van blaaskanker. Aan de hand van de resultaten wordt een analyse-algoritme ontwikkeld. Tenslotte zal de endoscopische Raman spectroscopie toegevoegd worden in de reeds bestaande fluorescentiediagnostiek. Software dient ontwikkeld te worden om de Raman spectra op een klinisch relevante manier te presenteren. Mogelijke interactie van de fluorescentie en de Raman techniek dient onderkend te worden. Het uiteindelijke systeem, inclusief software, zal toegepast worden in een beperkte patiëntenstudie.

*Deze studie, een samenwerking van de afdelingen Klinische Fysica en Urologie van het St. Antonius Ziekenhuis en het UMCU, heeft in januari 2007 van het Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) een subsidie gekregen. Het gaat om een subsidie voor translationeel onderzoek. Dat wil zeggen dat een profopstelling uit een laboratorium vertaald wordt naar een klinische situatie. De verwachte start van de studie is medio 2007.*

## Early or delayed laparoscopic cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for combined choledochocystolithiasis

In juni 2006 is vanuit de afdeling Heelkunde van het Antonius een multicenter gerandomiseerd onderzoek van start gegaan bij patiënten met gecompliceerd galsteenlijden. Het betreft patiënten die voor behandeling van stenen in de galwegen een ERCP met papillotomie hebben ondergaan en bij wie nadien nog reststenen in de galblaas zijn aangetoond. Uit eerder onderzoek is gebleken dat een wait-and-see policy bij deze patiëntengroep aanleiding geeft tot een hoog percentage recidief galklachten, zodat een aanvullende cholecystectomie aangewezen is. Over het tijdstip waarop deze cholecystectomie dient plaats te vinden bestaat in de literatuur geen eenduidigheid. Om veelal organisatorische redenen vindt cholecystectomie nu vaak pas na zes tot acht weken plaats. Bij 25% van de secundair geopereerde patiënten blijkt de operatie laparoscopisch niet mogelijk en is conversie naar 'open' cholecystectomie noodzakelijk. Conversie gaat gepaard met meer pijn, meer pulmonale en infectieuze complicaties en een langere opnameduur. Het conversiepercentage bij electieve patiënten met symptomatisch galsteenlijden ligt rond de 5%. Mogelijk heeft de timing van de operatie invloed op het hoge conversiepercentage na voorgaande papillotomie.

De hypothese van de studie is dat het percentage conversies na papillotomie even laag kan zijn als bij de electieve cholecystectomie wanneer de operatie niet na zes weken, maar binnen drie dagen na de papillotomie plaatsvindt. Alle patiënten met galwegstenen die een succesvolle endoscopische sanering van de galwegen hebben ondergaan en bij wie reststenen in de galblaas zijn aangetoond,

worden gevraagd mee te doen aan de studie. De helft van de patiënten ondergaat de standaardbehandeling, namelijk een cholecystectomie na zes tot acht weken. De andere helft van de patiënten wordt binnen drie dagen geopereerd. De primaire uitkomstmaat is het aantal conversies in beide groepen. Secundaire eindpunten zijn pijn, functioneren, complicaties en opnameduur. Het aantal benodigde patiënten is 48 in elke groep (totaal 96 patiënten).

Voor de dagelijkse praktijk betekent dit dat de patiënten in de 'vroege groep' op het spoedprogramma worden geopereerd. Dat vergt extra inzet van de betrokkenen op de operatiekamers, die soms in de dienst een operatie doen die normaliter gepland zou worden. Momenteel zijn 14 patiënten geïncludeerd en staan drie andere ziekenhuizen op het punt patiënten te includeren (Mesos Medisch Centrum, Utrecht; OLVG, Amsterdam; Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede). Tot nu toe hebben zich geen organisatorische problemen voorgedaan. Een positieve uitkomst van de studie zal direct invloed hebben op het beleid bij patiënten met gecompliceerd galsteenlijden. In plaats van een gestageerde behandeling zal een en ander kunnen leiden tot een gecombineerde sanering van galweg en galblaas volgens het one-stop-shop principe.



*Toelichting door Annemarie Goud, AIOS Heelkunde*



*dr. B. van Ramhorst, chirurg*

*Meinders AJ, van der Ploeg H,  
Biemond-Moeniralam HS,  
Willems DL, Schultz MJ.*

## Beslissingen rond het levenseinde bij ernstig zieke patiënten: de plaats van Intensive Care-verpleegkundigen

### Toelichting

*door Arend-J. Meinders, internist-intensivist*

Intensive Care afdelingen krijgen regelmatig te maken met patiënten bij wie op een zeker moment de behandeling medisch zinloos of ongewenst wordt geacht. Het is de plicht van de intensivist om op dat moment, samen met de patiënt of zijn vervangers, het besluit te nemen om de in opzet curatieve behandeling in een palliatieve behandeling om te zetten. Het belang van deze beslissingen kan niet worden overschat nu er bij ongeveer 90% van de patiënten die overlijden op de Intensive Care (IC) voorafgaand aan het overlijden beslissingen worden genomen om de behandeling te beperken. Deze beslissingen rond het levenseinde worden vaak in samenspraak met de verpleegkundigen, verwijzend specialisten en consulenten genomen om tot een zo afgewogen mogelijke beslissing te komen.

Wij deden een literatuuronderzoek en beschreven de wensen en potentiële inbreng van IC-verpleegkundigen in dit proces. Het bleek dat IC-verpleegkundigen een sterke ambitie hebben om bij dit proces betrokken te zijn. Bovendien beschikken zij over informatie die van groot belang is om goed inzicht te hebben in de wensen van de patiënt en zijn naasten. Tevens bleek uit het onderzoek dat de mening van verpleegkundigen vaak niet of onvoldoende wordt gehoord en daarmee waardevolle informatie ongebruikt blijft.

Op de IC van ons ziekenhuis is naar aanleiding van de gegevens die wij verzamelden een themamiddag rond end-of-life care georganiseerd en zal binnenkort een proef starten met een wekelijks medisch-ethisch overleg tussen intensivisten en het verpleegkundig team om de beslissingen meer draagvlak te geven en meer input vanuit de verpleegkundige discipline te krijgen. Hopelijk leidt deze bespreking tot een nog meer gezamenlijk gedragen beleid voor deze groep ernstig zieke patiënten die aan onze zorgen zijn toevertrouwd.



Intensive care units regularly have patients in whom a curative treatment plan is changed to palliative treatment. This does not only concern the medical and technical aspects, but also medical-ethical problems and questions relating to communication and organization. All these play a part in making a correct assessment. It is logical that nurses play an important part in this process as they have the most contact with the patient and his/her family. The optimization of collaboration between doctors and nurses by means of the mutual exchange of information unique to each different discipline as well as acknowledging one another's talents and skills, forms the basis of good communication and organization concerning end-of-life decisions. It is useful to formalize this collaboration by means of multidisciplinary discussions.

## Predictors of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Reduction of Urinary Albumin Excretion in Nondiabetic Patients

van de Wal RM, Gansevoort RT, van der Harst P, Boomsma F, Plokker HW, van Veldhuisen DJ, de Jong PE, van Gilst WH, Voors AA

Urinary albumin excretion is a predictor for cardiovascular mortality and morbidity. We investigated which parameters determine baseline urinary albumin excretion in nondiabetic subjects, without renal disease. In addition, we evaluated the parameters that predict the albuminuria-lowering efficacy of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. In this substudy of the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial, 384 microalbuminuric patients were included. Patient and biochemical characteristics were obtained at baseline and after 3 months of double-blinded, randomized treatment (fosinopril 20 mg or placebo). Mean age was 51.1+/-11.5 years, and 65.6% were male. Median urinary albumin excretion was 22.2 mg per 24 hours. At baseline, mean arterial pressure (beta(standardized)=0.161; P=0.006), urinary sodium excretion (beta(standardized)=0.154; P=0.011), and estimated renal function were independently associated with albumin excretion. In these predominantly normotensive to prehypertensive subjects, fosinopril reduced albumin excretion by 18.5% versus a 6.1% increase on placebo after 3 months (P<0.001). Fosinopril use and blood pressure reduction independently predicted the change in urinary albumin excretion. Baseline urinary albumin excretion independently predicted the antialbuminuric effect of fosinopril (beta(standardized)=-0.303; P<0.001). In conclusion, at baseline, sodium intake and blood pressure were positively associated with urinary albumin excretion. Fosinopril reduced albuminuria more than might be expected from its blood pressure-lowering effect alone, and this effect was more outspoken in subjects with higher baseline albumin excretion. Based on our data, we hypothesize that angiotensin-converting enzyme inhibition may result in superior cardiovascular protection when compared with other blood pressure-lowering agents in subjects with higher baseline levels of albuminuria.



### Toelichting

door Ruud van de Wal, AIOS Cardiologie

#### Microalbuminurie: een onderschatte cardiovasculaire risicofactor?

Welke patiënt heeft het hoogste risico op het krijgen van een bepaalde aandoening? Met deze vraag in het achterhoofd is de wetenschap altijd op zoek naar nieuwe prognostische markers. Mede om deze reden werd de gehele bevolking van Groningen eind vorige eeuw gevraagd een potje ochtendurine in te leveren om daarin de hoeveelheid albumine te laten bepalen. Dit bevolkingsonderzoek kreeg de naam PREVEND. Deze studie liet onder andere zien dat het uitscheiden van een kleine, zelfs als 'normaal' beschouwde hoeveelheid albumine in de urine, reeds een negatieve cardiovasculaire prognose met zich meebrengt. Besloten werd een Interventie Trial te starten: de PREVEND-IT, waarbij ruim 850 personen met microalbuminurie gerandomiseerd werden naar placebo- of fosinopriltherapie. Doel was de anti-albuminurische effecten van fosinopril te relateren aan mortaliteit en morbiditeit. De resultaten van deze studie zijn in 2004 gepubliceerd in *Circulation*. In de publicatie in *Hypertension* gaan we, door een niet-diabetische subgroep van PREVEND-IT te analyseren, in detail in op het vermogen van fosinopril om de mate van albumine-uitscheiding te beïnvloeden. We laten zien dat de anti-albuminurische effectiviteit van fosinopril in de eerste drie maanden van behandeling te voorspellen is aan de hand van een aantal baseline patiëntkarakteristieken, zoals bijvoorbeeld de albumine-uitscheiding op baseline en de natriumintake. Ook laten we zien dat fosinopril in staat is de albumine-uitscheiding te verminderen, onafhankelijk van de mate van bloeddrukdaling. Op basis van onze analyse concluderen we dat ACE-remming waarschijnlijk een sterkere cardiovasculaire protectie biedt dan andere antihypertensieve medicatie.

De afgelopen jaren hebben ACE-remmers een vaste plek veroverd in de secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Recent kwam uit de LIFE-studie naar voren dat losartan-geïnduceerde vermindering van albumine-uitscheiding, gepaard gaat met een vermindering van de mortaliteit in hypertensieve patiënten met linkerventrikelhypertrofie. Ongeveer een vijfde van de mortaliteitsreductie, bleek het directe gevolg van het antialbuminurisch effect van het middel. Het bepalen van albumine in urine is dus een waardevol instrument, dat vaak over het hoofd wordt gezien. Deze publicatie benadrukt dat als deze goedkope test wordt uitgevoerd en de albumine-uitscheiding hoger is dan gewenst, ACE-remming direct dient te worden overwogen.

## Pneumoproteïnen bij interstitiële longziekten



door Rob Janssen, AIOS Longziekten

Samen met dr. Grutters en prof. Van den Bosch heb ik onderzoek gedaan naar 'pneumoproteïnen'. Dit zijn eiwitten die geproduceerd worden in de longen en meetbaar zijn in serum. Jan Grutters kwam in contact met een Japanse onderzoekster die onderzoek deed naar de bruikbaarheid van het pneumoproteïne KL-6. Van de Japanse producent kregen we enkele ELISA's om ook in het St. Antonius Ziekenhuis de bruikbaarheid van deze biomarker te testen.

In onze sarcoidose en extrinsieke allergische alveolitis patiënten hebben we serum KL-6, CC10 en SP-D spiegels gemeten en hun bruikbaarheid onderzocht bij het diagnosticeren en monitoren van deze interstitiële longziekten. De hoogte van zowel CC10 als SP-D wordt voor een deel bepaald door het genotype van een persoon. Wij hebben ontdekt dat ook KL-6 spiegels voor een deel afhankelijk zijn van het genotype. In de toekomst zullen we waarschijnlijk toegaan naar genotype-specifieke referentiewaarden voor laboratoriumbepalingen.

Naar mijn mening zijn pneumoproteïnen niet alleen zinvol voor de longarts om hun patiënten met de, relatief zeldzame, interstitiële longziekten te monitoren. Internisten en reumatologen zouden gebruik kunnen maken van KL-6 en SP-D om te screenen op het ontwikkelen van alveolitis in patiënten met systeemziekten als reumatoïde artritis en sclerodermie. Cardiologen zouden KL-6 kunnen gebruiken om patiënten die langdurig amiodarone gebruiken te testen op het ontwikkelen van longfibrose. De ernstigste bijwerkingen van het uiterst potente amiodarone zijn namelijk interstitiële longziekten. In de

onderzoeken uit mijn proefschrift komt KL-6, populair gezegd, als beste uit de test. Helaas hebben we de laatste tijd wat logistieke problemen rondom KL-6. Hopelijk worden de problemen snel opgelost en kunnen de diverse specialisten gebruikmaken van deze serummarker. Ik zou in de nabije toekomst graag aan willen tonen dat KL-6 gelijkwaardig is aan of zelfs beter dan longfunctie in staat is om interstitiële longafwijkingen in patiënten met amiodarone aan te tonen.

### Legenda:

KL-6	= Krebs von den Lungen 6
CC	= Clara Cell
SP	= Surfactant Proteïn
ELISA	= Enzyme Linked Immunosorbent Assay

*Rob Janssen is gepromoveerd op 13 september 2006 aan de Universiteit van Utrecht*

## Optimal Blockade of the Renin Angiotensin System in Cardiorenal Dysfunction

Toen tijdens de evolutie het leven zich verplaatste van de zee naar het land, viel voor de diverse organismen een bron van water en zout weg. Het water aan land was vaak zoet en daarom was het noodzakelijk adaptatiemechanismen te ontwikkelen, waardoor het mogelijk werd het zoutgehalte op peil te houden. De nieren waren vanaf dat moment verantwoordelijk voor het reguleren van de vochten en electrolietenbalans. Om deze taak afdoende te kunnen vervullen zijn de nieren afhankelijk van voldoende bloedaanbod en dus van een adequate cardiac output. Indien de cardiac output daalt, zal middels een samenspel van nieren en endocriene organen het renine angiotensine systeem geactiveerd raken. Dit neurohormonale systeem verbindt het hart en de nieren onlosmakelijk met elkaar. Gebleken is dat het afremmen van deze cascade behalve een bloeddrukverlagend effect, ook een gunstig effect heeft op de prognose van patiënten met hartfalen, of bijvoorbeeld bij patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt. Bekende geneesmiddelen die het renine angiotensine systeem kunnen remmen zijn de ACE-remmers en de angiotensine receptorblokkers (ARB's). Opvallenderwijs verlagen beide groepen geneesmiddelen ook de albumine-uitscheiding in de urine. Aangezien patiënten die veel eiwit uitscheiden een slechtere cardiovasculaire prognose hebben dan patiënten met een lage albumine-uitscheiding, is dit een prettige eigenschap van deze geneesmiddelen. Bovendien suggereert dit, dat het renine-angiotensine systeem een rol speelt in de ontstaanswijze van albuminurie. Dit is dan ook het centrale thema van mijn proefschrift.

Zoals gezegd is promoveren een teamsport en dat blijkt ook wel uit de manier waarop het proefschrift tot stand is gekomen. Na mijn voorgangers Adriaan Voors en Lodewijk Wagenaar was ik namelijk de zoveelste promovendus die het nauwe onderzoeksverband dat bestaat tussen het Antonius en het UMCG in Groningen, kon bekronen met een succesvolle afronding van een promotie. Adriaan Voors, opgeleid in het Antonius en ondertussen cardioloog in het UMCG, is ook de persoon die mij in eerste instantie bij deze onderzoekslijn betrokken heeft. Samen met dr. Thijs Plokker, uiteraard bekend als cardioloog in het Antonius, heeft hij een fundament gelegd voor verder onderzoek, waardoor voor mij de weg al was gladgestreken voordat ik begon. Prettige bijkomstigheid was dat ik het merendeel van mijn tijd heb mogen doorbrengen in de altijd bruisende omgeving van de afdeling Cardiologie van het Antonius. Belangrijk was ook de rol van mijn promotor prof. Wiek van Gilst, klinisch farmacoloog te Groningen. Van hem heb ik de mogelijkheid gekregen om ook wat ervaring op te doen met het uitvoeren van in vitro vaatexperimenten. Al met al is mijn promotietijd een fantastische tijd geweest met veel aardige en slimme mensen om me heen, die ik voor geen goud had willen missen!

*Ruud van de Wal is gepromoveerd op 27 september 2006 aan de Universiteit van Groningen*



*door Ruud van de Wal, AIOS Cardiologie*

*Teutelink A, Rutten A, Muhs BE, Olree M, van Herwaarden JA, de Vos AM, Prokop M, Moll FL, Verhagen HJ*

J Endovasc Ther 2006;13(2):139-44.

## Dynamic Computed Tomography Evaluation of Pre and Postoperative Aortic Changes of AAA Patients Treated by Endovascular Aneurysm Repair

### Toelichting

door Arno Teutelink, AIOS Heelkunde

#### Achtergrond

Patiënten met een aneurysma van de abdominale aorta (AAA) worden bij voorkeur endovasculair geopereerd (EVAR). Gebleken is dat de endovasculaire behandelmethode op langere termijn nadelen heeft. Allerlei problemen kunnen endoleaks veroorzaken waardoor opnieuw de kans bestaat dat het AAA kan ruptureren.

De maten van de endoprothese wordt bepaald aan de hand van de pre-operatieve CT-angiografie (CTA). De huidige statische CTA-scan houdt geen rekening met de natuurlijke pulsatie van de aorta. Dit terwijl de aorta een kloppend orgaan is in een driedimensionale omgeving. Dit kan leiden tot onderschatting van de juiste maten voor de endoprothese, waardoor endoleaks kunnen ontstaan. Tegenwoordig kan met een 64-slice CTA snel en ECG-getriggerd gescand worden met dezelfde hoeveelheid straling als bij een conventionele CTA. Hiermee wordt een driedimensionale weergave bereikt in de tijd. Met deze dataset kan de realtime maximale en minimale diameter gemeten worden tijdens een hartslag.

#### Artikel

In ons artikel analyseren we de natuurlijke pulsatie van de abdominale aorta. De patiënten met een AAA in het UMCU ondergaan allen tegenwoordig een CTA-scan met ECG-triggering als preoperatieve screening. De eerste 15 patiënten met een AAA werden geanalyseerd op de maximale en minimale diameter van de abdominale aorta tijdens een hartslag.

Resultaten van de diametermetingen lieten een significante toename zien van de diameter tijdens een hartslag, zowel preoperatief als postoperatief; tot 15 % na stentplaatsing.

In de discussie beschrijven we dat met behulp van de dynamische 64-slice CTA-scan preciezere diametermetingen voor EVAR kan worden weergegeven. Aan de hand van onze resultaten suggereren we dat er minstens 15% oversizing (grotere maatvoering dan de gemeten diameter) moet plaatsvinden. Dit in tegenstelling met de huidige literatuur die 10% suggereert op basis van op de statische CTA-scans.

#### Praktijk

Dit onderzoek heeft plaatsgevonden in het UMC Utrecht. Hier voert men al, mede gezien de eigen ervaring, de ruimere oversizing door. Het betreft een pilotstudie waar geen doorslaggevende conclusies aan kunnen worden verbonden. Verder onderzoek moet meer inzicht geven in de natuurlijke bewegingen van de aorta met gevolgen voor de maatvoering en mogelijke ontwerp van de endoprothese. Er is nog niet bewezen wat de effecten zijn op de langere termijn voor de patiënten.



### Dynamic Computed Tomography Evaluation of Pre and Postoperative Aortic Changes of AAA Patients Treated by Endovascular Aneurysm Repair

**PURPOSE:** To utilize 40-slice electrocardiographically (ECG)-gated cine computed tomographic angiography (CTA) to characterize normal aortic motion during the cardiac cycle at relevant anatomical landmarks in pre-operative abdominal aortic aneurysm (AAA) patients.

**METHODS:** In 10 consecutive preoperative AAA patients (10 men; mean age 78.8 years, range 69-86), an ECG-gated CTA dataset was acquired on a 40-slice CT scanner using a standard radiation dose. CTA quality was graded and scan time was measured. Pulsatility measurements at multiple relevant anatomical levels were performed in the axial plane. Changes in aortic circumference were determined for both the aortic wall and the luminal diameter

**RESULTS:** All 10 CT scans were of good quality. All patients could be scanned in 14 to 33 seconds (mean 21). At each anatomical level measured, there was a 2.2- to 3.4-mm increase in the aortic wall circumference per cardiac cycle. A similar increase was observed in luminal circumference, with a 2.4- to 3.6-mm increase per cycle

**CONCLUSIONS:** This study introduces the concept of dynamic cine CTA imaging of aortic motion, providing insight into the pathophysiology of abdominal aortic and iliac pulsations. Patients with AAAs selected for EVAR demonstrate changes in aortic circumference with each cardiac cycle that may have consequences for endograft sizing and future design. The potential for graft migration, intermittent type I endoleak, and poor patient outcome following EVAR can be anticipated. Complex aortic dynamics deserve increased scrutiny in an effort to prevent potential complications.





door Tim Overtoom, radioloog

**Hoe kunnen we als artsen, of andere werkers in de gezondheidszorg, ideeën patenteren en omzetten in producten die verkocht mogen worden? Wij staan met onze neuzen bovenop de problemen waarvoor we de oplossing vaak zelf wel in ons hoofd hebben maar waarvoor de devices niet op de markt zijn.**

## Patentering en marktonderzoek

De meeste nieuwe ontwikkelingen in de medische wereld zijn tegenwoordig 'technology driven'. De problemen die opgelost kunnen worden met bestaande eenvoudige middelen of werkwijzen hebben we zo langzamerhand wel onder de knie. Vernieuwingen moeten nu veelal komen van hulpmiddelen die veel techniek, elektronica of chemie vereisen en dus duur zijn. Reden te meer om zelf ideeën te patenteren en om te zetten in producten.

Een gepatenteerd product op de markt zetten is een zeer lange weg. U moet denken in termijnen van vele jaren en niet in maanden. De kosten die dat met zich meebrengt zijn natuurlijk afhankelijk van wat voor product u voor ogen heeft. Maar houd er rekening mee dat de patentering van een eenvoudig medisch product al gauw tienduizenden euro's **per land** kost. Dat

zijn dan alleen nog maar de verleningstaxen.

Elk jaar daarna betaalt u per land de onderhoudstaxen opnieuw. (Ongeveer 500 tot 800 euro per jaar per land). Als u denkt dat u -voor bijvoorbeeld de Europese Unie- in een keer klaar bent voor alle landen van de Unie, dan komt u al bedrogen uit. Voor elk land moet er afzonderlijk betaald worden. Niks Europese Unie! Dit voordeel wordt u niet gegund. Leve de Europese Unie!

Naast deze taxen betaalt u het honorarium van de octrooigemachtigde. Bovendien bekostigt u de vertalingen van de aanvraag in de talen van de diverse landen. Deze kosten hangen af van de hoeveelheid tekst die nodig is voor de beschrijving van uw patent.

Als u een origineel idee heeft, is het eerste wat u

moet doen: **er niet over praten met anderen en al helemaal niet met mensen uit het bedrijfsleven.** Dat valt niet mee als u enthousiast bent over uw idee. U doet eerst zelf een globaal marktonderzoek om de perspectieven in te schatten. Zou u dit uitbesteden, dan bent u weer een hoop geld kwijt en loopt de patentaanvraag gevaar door uitlekken en claims door anderen. Deze schatting doet u op grond van de statistieken die u kent over bijvoorbeeld een bepaalde ingreep. Hoe vaak u uw product zou kunnen verkopen en wat u er redelijkerwijze voor zou kunnen vragen. U krijgt dan al enigszins een antwoord op de vraag of u ooit de gemaakte kosten terugkrijgt.

In de volgende LOUPE meer over de patentering van een product en alles wat erbij komt kijken.

# CASE REPORT

## Early transection of a central venous catheter in a sedated ICU patient

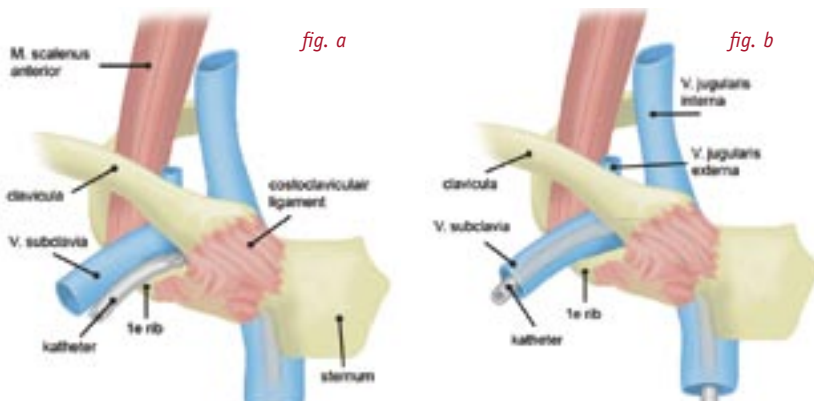
de Graaff JC, Bras LJ en Vos JA



Br J Anaesth 2006;97:832–834.

Centraal veneuze katheters via de V. subclavia worden frequent gebruikt op de Intensive Care vanwege de lage kans op infectie. Echter deze toegang kent andere complicaties zoals arteriële punctie en pneumothorax. Wij rapporteren een complicatie waarbij een subclavia katheter was afgescheurd ten gevolge van mechanische compressie tussen de clavicula en de eerste rib.

Bij een 46-jarige diep gesedeerde en beademde man werd zes dagen na het plaatsen van een centraal veneuze katheter via de linker V. subclavia rondom de insteekplaats een subcutane zwelling waargenomen. Op de thoraxfoto was te zien dat de katheter was afgescheurd na 5 cm en dat het distale deel (10 cm) naar het hart was gemigreerd. De tip van de katheter kon zonder complicaties uit het rechter atrium worden verwijderd met behulp van een percutane procedure (snaretechniek) via de lies. Deze complicatie is bij mobiele patiënten met een langdurige verblijfskatheter reeds beschreven en wordt het 'pinch-off (afknelling) syndrome' genoemd. Bij lichte vorm van pinch-off is er alleen sprake van compressie van de katheter in het costoclaviculaire gebied, maar in ernstige gevallen kan dit lijden tot afscheuring en translocatie van het distale deel van de katheter naar het hart of A. pulmonalis. Het pinch-off syndrome kan herkend worden aan problemen met infusie, wisselende reactie op medicatie en/of het ontstaan van een zwelling rondom de insteekplaats. De diagnose kan worden bevestigd door middel van röntgenfoto's. Bij het plaatsen van een centrale lijn in de V. subclavia wordt geadviseerd een meer laterale benadering te kiezen zodat de katheter door het costoclaviculaire gebied reeds in de V. subclavia loopt.



Voorbeeld van de positie van de katheter die via de rechter V. subclavia wordt ingebracht: (a) de katheter ligt tussen de V. subclavia, het costoclaviculaire ligament en twee benige structuren waardoor de katheter wordt samengedrukt; (b) de katheter passeert het costoclaviculaire ligament in de V. subclavia en wordt in die situatie niet samengedrukt. Met toestemming overgenomen uit: Mazel et al, NTVG 2000;144:1360-3.

## Ruptuur van een arteria poplitea aneurysma 10 jaar na chirurgische behandeling

van Santvoort HC, de Vries JP, van de Mortel R, Wille J, van de Pavoordt ED



Vascular 2006;14(4):227-230

Een aneurysma van de arteria poplitea komt niet vaak voor; een groot vasculair centrum krijgt rond de vier a vijf nieuwe patiënten per jaar verwezen. Het risico van een poplitea aneurysma (PA) is niet de kans op ruptuur, maar thrombo-em-

bolische complicaties. Indien thrombo-embolieën optreden ligt het risico op amputatie rond de 40%. Er is derhalve goede reden om een PA-electief uit te schakelen bij een diameter groter dan 2 cm, of bij symptomen. Bij electieve chirurgie van een PA wordt in de regel gekozen voor een mediale benadering, waarbij de natieve arterie proximaal en distaal van het PA wordt geligeerd en er een femoro-popliteale bypass wordt ingebracht. Recent werd op de afdeling SEH van ons ziekenhuis een patiënte gezien met een ruptuur van haar PA, tien jaar na een dergelijke mediale benadering. Er was op het aanvullend onderzoek (CT-scan en MRA) sprake van een actieve bloeding, met een groot hematoom in de fossa poplitea. De patiënte werd met spoed geopereerd, waarbij via een dorsale benadering het PA werd geopend en de terugvloeiende zijtakken werden doorstoken. De tien jaar geleden ingebracht bypass was goed doorgankelijk en behoefde geen revisie. De patiënte is restloos genezen. In de literatuur is pas zeven keer eerder een dergelijke complicatie beschreven. Bij de mediale benadering wordt het PA niet geopend en blijft er dus kans bestaan dat via zijtakken bloed terugstroomt in het PA, met groei of ruptuur tot gevolg. Het advies is om bij een PA voor de achterste benadering te kiezen en het PA letterlijk te openen, zijtakken te doorsteken en een interponaat in te hechten. Bij alle patiënten waarbij voor een mediale benadering is gekozen, dient regelmatig (om het jaar) duplexonderzoek plaats te vinden om eventuele flow in het PA uit te sluiten.



Dorsale benadering van een poplitea aneurysma

## Onderzoek bij kinderen, kansen en barrières

Wetenschappelijk onderzoek bij kinderen staat nog altijd in de kinderschoenen. We weten relatief weinig over de etiologie van tal van ziekten bij kinderen. Kinderartsen zijn veelal aangewezen op het off-label voorschrijven van geneesmiddelen, omdat er van veel middelen eenvoudigweg geen onderzoek bij kinderen voorhanden is. Met name dit laatste is een onwenselijke situatie.

Onderzoek wordt inmiddels wel serieus genomen en de meeste academische klinieken hebben heldere speerpunten in het onderzoek. Anderzijds is het verrichten van onderzoek door strengere wetgeving wel eens lastig. De WMO, sinds 1999 van kracht, gaat uit van het 'nee-tenzij principe', waarbij kinderen en wilsonbekwamen als één groep worden gezien. Hoewel iedereen de noodzaak zal zien om wilsonbekwamen te beschermen, heeft deze wetgeving ook een aantal beperkingen tot gevolg. In principe is onderzoek bij kinderen dus verboden. De wet maakt twee belangrijke uitzonderingen. De eerste uitzondering wordt gemaakt voor onderzoek bij personen of groepen personen die zelf baat kunnen hebben van het onderzoek. Het betreft meestal therapeutisch onderzoek bij patiënten met een bepaalde aandoening. De eisen die worden gesteld aan dergelijk onderzoek zijn dezelfde als bij wilsonbekwamen.

De tweede uitzondering betreft niet-therapeutisch onderzoek, dat is toegestaan als er sprake is van groepsgebondenheid. Dat wil zeggen dat de studie zonder deelname van de groep waartoe de proefpersoon behoort (minderjarigen, demente bejaarden, ...) niet kan worden uitgevoerd. Belangrijke restricties zijn echter dat de risico's voor de proefpersoon verwaarloosbaar moeten zijn, en de bezwaren (zoals pijn en ongemak) minimaal. Dit laatste

vormt nu precies het probleem, want waar ligt de grens? Bloedafname is nog wel toegestaan, hoewel de gedragscode voorschrijft dat moet worden gestopt als duidelijk is dat het kind erg angstig is of verzet toont. In het algemeen kan men stellen dat er sprake is van verzet, indien het gedrag van het kind duidelijk afwijkt of zich excessiever manifesteert dan men van de betrokkene gewoon is in situaties die afwijken van de normale dagelijkse routine. Iedereen die wel eens gezien heeft hoe een venapunctie geschiedt bij een 2-jarige kan beamen dat er in een groot aantal gevallen op basis van deze gedragscode feitelijk geen rechtvaardiging is voor deze ingreep. In de praktijk wordt de soep niet zo heet gegeven. Zolang ouders goed worden geïnformeerd en het recht hebben zich terug te trekken, kan er een hoop. Uit eigen ervaring weet ik dat het anders kan lopen. Tijdens een experiment bij jonge kinderen waarbij een metacholinetest werd uitgevoerd (test waarbij hyperreactiviteit van de luchtweg kan worden bepaald door de proefpersoon een bepaalde stof in te laten ademen) ging een driejarige helemaal over de rooie. Juist die middag kwam er een gedragswetenschapper namens de CCMO een kijkje nemen op onze afdeling. De metacholinetest kwam vanaf die middag op de lijst van belastende testen en mag sindsdien niet meer bij jonge kinderen in het kader van niet-therapeutisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers worden verricht. Het gaat mij helemaal niet om de discussie of dit terecht is of niet, maar toch zou ik liever zien dat de beroepsgroep zelf zou toetsen wat al of niet toelaatbaar is bij kinderen. De gedragscode is wel opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Kinder-geneeskunde, maar toetsing van onderzoek bij kinderen wordt verricht door de CCMO. Deze centrale commissie toetst medisch onderzoek



door Walter Balemans, kinderarts-pulmonoloog

en staat bij artsonderzoekers bekend als bureaucratisch en afstandelijk. Hoe kunnen we ooit verder komen in het onderzoek naar het ontstaan en de behandeling van kinderziekten als politiek en samenleving onderzoek bij kinderen in beginsel niet goedkeurt? Een beter principe zou zijn 'ja-mits'. De voorwaarden moeten uiteraard nauwgezet worden nageleefd en worden getoetst. Het zou mijns inziens goed zijn als de beroepsgroep zelf nauwer betrokken zou zijn bij die toetsing. Het zou in ieder geval het spanningsveld kunnen verminderen tussen de grote noodzaak meer te weten over ziekten bij kinderen en de angst van de samenleving dat het kind zou worden gebruikt als proefdiertje.



*ter Borg EJ, Haanen HC, Seldenrijk CA*

## Relationship between histological subtypes and clinical characteristics at presentation and outcome in biopsy-proven temporal arteritis: Identification of a relatively benign subgroup

**Clin Rheumatol 2006[Epub ahead of print]**

Van 44 patiënten met arteritis temporalis werden de histologische subgroep, klinische en laboratoriumgegevens, behandeling en de uitkomst vastgesteld. Ernstige complicaties werden alleen beschreven in de subgroepen van klassieke reuscel arteritis en atypische arteritis. De subgroep met 'healed arteritis' had een veel milder beloop en zou mogelijk met veel lagere doses prednison behandeld kunnen worden.



*Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Buskens E, Lammers JW, Hustinx WM, Kramer MH, Prins JM, Slee PH, Kaasjager K, Hoepelman AI*

## Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial

**BMJ 2006;333(7580):1193.**

Deze multicenter gerandomiseerde studie analyseerde de effectiviteit van vroege omschakeling -na drie dagen- van intraveneuze naar orale toediening van antibiotica bij patiënten met een ernstige, buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking. 302 patiënten werden gerandomiseerd waarbij geen verschil kon worden aangetoond in curatie tussen de groep met vroege omschakeling naar orale toediening van antibiotica versus het intraveneus continueren van antibiotica. De vroege omschakeling bleek niet alleen veilig maar leidde tevens tot kortere opnameduur.



*Lindeboom JA, Frenken JW, Dubois L, Frank M, Abbink I, Kroon FH*

## Immediate loading versus immediate provisionalization of maxillary single-tooth replacements: A prospective randomized study with BioComp Implants

**J Oral Maxillofac Surg 2006;64(6):936-942.**

In deze prospectieve studie werden 48 patiënten gerandomiseerd in twee groepen waarbij in beide groepen een tandwortelimplantaat inclusief kroongedeelte werd geplaatst. Dit ter vervanging van een verloren gegaan gebitselement in de bovenkaak. In de ene groep (n=24) werd deze kroon echter uit occlusie en articulatie geslepen zodat er geen directe belasting op het onderliggend implantaat zou optreden terwijl dit in de andere groep (n=24) wel het geval was. Het doel was om te beoordelen of er na een jaar verschillen in osseointegratie meetbaar waren van de implantaten uit de twee verschillende groepen.

Na een follow-up periode van een jaar konden er zowel klinisch als radiologisch geen verschillen tussen de groepen worden vastgesteld.



*Kropman RHJ, Bemelman M, Vos JA, van den Berg JC, van de Pavoordt HDWM, van de Mortel RH, Moll FL, de Vries JPPM*

## Lange Termijn Resultaten van Percutane Transluminale Angioplastiek voor Symptomatische Iliacale In-stent Stenosis

**Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;32(6):634-38.**

Een retrospectieve studie naar de lange termijnresultaten van endoluminale therapie voor iliacale in-stent obstructies. **Methode** Achtenzestig symptomatische patiënten ondergingen 84 endovasculaire interventies voor solitaire, iliacale in-stent stenoses (n = 61) of occlusies (n = 23). **Resultaten** Initieel klinisch succes werd in 86% van de patiënten bereikt. De gemiddeld follow-up, inclusief duplex- onderzoek, bedroeg 35 maanden (range, 3 maanden tot 10 jaar). De primaire klinische patency bedroeg 88% na 1 jaar, 62% na 3 jaar en 38% na 5 jaar follow-up. Tijdens follow-up was bij 28 (33%) van de 84 extremiteiten een secundaire re-interventie noodzakelijk vanwege een hernieuwde symptomatische in-stent stenose. **Conclusie** Endoluminale therapie voor focale in-stent obstructies lijkt een veilig alternatief voor primair chirurgische reconstructies.



Aanan MC, Weusten BL, Numans ME,  
de Wit NJ, Baron A, Smout AJ

### Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care

*Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(9):1377-1384.

Het doel van deze studie is om vast te stellen of een korte behandeling met een maagzuurremmend medicijn als diagnosticum kan worden gebruikt om de diagnose refluxziekte te stellen. Negentig patiënten kregen 13 dagen esomeprazol en een 24-uurs zuurmeting. Bij 70% van de patiënten waren er reflux gerelateerde klachten. De sensitiviteit van de maagzuurremmertest voor refluxziekte bleek hoog (91%), maar de specificiteit was maar 26%. Een hoog percentage van de patiënten in de huisartsenpraktijk met refluxklachten heeft dus ook daadwerkelijk refluxziekte. De toegevoegde waarde van de maagzuurremmertest is echter erg beperkt en dus niet echt bruikbaar in de huisartsenpraktijk.



Heddema ER, van Hannen EJ, Duim B, de  
Jongh BM, Kaan JA, van Kessel R, Lumeij  
JT, Visser CE, Vandenbroucke-Grauls CM

### An outbreak of psittacosis due to Chlamydia psittaci genotype A in a veterinary teaching hospital

*J Med Microbiol* 2006;55(11):1571-1575.

Psittacose is een door vogels (m.n. papegaaiachtigen en parkieten) via de faeces, neusslijm en veren overdraagbare infectieziekte die veroorzaakt wordt door Chlamydia psittaci. Tijdens een 'outbreak' van psittacose onder medewerkers en studenten in een veterinair centrum kon met behulp van DNA-diagnostiek de besmettingsbron geïdentificeerd worden. Deze bron bleek een groep papegaaien te zijn, die in contact was geweest met een groep niet-gescreende valkparkieten. Naast de voordelen die moleculaire diagnostiek biedt, wordt screening van specifieke vogels in dergelijke centra en het in kaart brengen van vogel-mens contacten bij bepaalde medewerkers aanbevolen. Zeer zeker omdat het brede spectrum van klinische symptomen (van sepsis tot geen symptomen) doet vermoeden dat deze zoonose wel eens meer zou kunnen voorkomen dan tot nu toe aangenomen wordt.



Geuzebroek GS, Ballaux PK, Kelder JC,  
Brutel de la Rivière A, Defauw JJAMT,  
van Hemel NM

### Gunstige lange termijnresultaten van de originele 'MAZE'-operatie voor patiënten met medicamenteus moeilijk of niet te behandelen boezemfibrilleren; ervaringen van 1993/'04

*Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150(42):2314-2319.

Geuzebroek onderzocht de resultaten van (ongemodificeerde) MAZE-procedure tussen 1993 en 2004 bij patiënten met atriumfibrilleren die niet of niet goed op medicatie reageren. Door middel van statusonderzoek werd onder andere gekeken naar de overleving van de patiënt en naar het opnieuw optreden van atriumfibrilleren. De auteurs concluderen dat de MAZE-operatie overwegend gunstige resultaten geeft bij deze patiëntengroep (o.a. 0% peri-operatieve mortaliteit). Anderzijds moet de indicatiestelling van deze behandeling worden afgezet tegen die van



bijvoorbeeld catheterablatie met de nieuwe generatie ablatiecatheters en medicamenteuze therapie.

Bredenoord AJ, Weusten BL,  
Timmer R, Smout AJ

### Psychological Factors Affect the Frequency of Belching in Patients with Aerophagia

*Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2777-81.

Tien patiënten met aerofagie (luchtslikken) en boeren ondergingen een impedantiemeting om het boeren in beeld te brengen. Patiënten wisten niet dat er een meting plaatsvond, werden afgeleid met een vragenlijst of werden er juist op gewezen dat de meting in volle gang was. Het bleek dat patiënten in de eerste twee gevallen significant minder boerden. Dit duidt op de rol van psychologische factoren en vormt een basis voor gedragstherapie voor overmatig boeren.

### Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150(37):2018-2022.



door Maayke Sluman, AIOS Interne Geneeskunde

In Nederland sterven gemiddeld per dag 68 vrouwen en 63 mannen aan hart- en vaatziekten. Het is doodsoorzaak nummer 1 bij vrouwen: er sterven 1,5 keer zoveel vrouwen aan hart- en vaatziekten als aan kanker. Toch worden hart- en vaatziekten door veel vrouwen en hun artsen

niet als hun belangrijkste risico gezien. Daarnaast blijkt dat zowel de presentatie, diagnostiek, pathogenese als prognose verschillend kan zijn tussen de seksen. Vrouwen met cardiovasculaire ziekten melden zich later bij een arts dan mannen en de cardiovasculaire problematiek wordt minder snel herkend. De diagnostiek kan lastig zijn met vaker vals-negatieve resultaten bij onderzoeken en een vaak aspecifiekere presentatie. In geval van acute coronaire syndromen worden vrouwen minder agressief en minder vaak volgens de richtlijnen behandeld. Dit alles draagt bij aan de ongunstiger prognose na een infarct of een acute ingreep bij vrouwen ten opzichte van mannen. Bij vrouwen komen na een infarct, vooral in de eerste klinische periode, meer postmyocardiale dood, re-infarcten en hartfalen voor.

De laatste jaren wordt steeds meer bekend dat ook de pathofysiologie van coronaire hartziekten vrouwspecifieke aspecten kent, zoals de anatomie met fragielere coronairvaten maar ook over de effecten van hormonen op de vaatwand en het vaker vóórkomen van ischemie door afwijkingen in de microcirculatie. Ook zijn verschillen beschreven in vorm en structuur van plaques en voor de ontstaanswijze van acute coronairaccidenten. Van sommige risicofactoren als diabetes en hypertensie blijkt het risico hoger voor vrouwen. Specifieke 'vrouwelijke' situaties als zwangerschapsdiabetes en -hypertensie geven een verhoogde kans voor het ontwikkelen van hypertensie en diabetes. In geval van PCO (polycysteus ovariumsyndroom) zijn vrouwen vaak insulineresistent; 10% hiervan ontwikkelt uiteindelijk type 2 diabetes mellitus.

Bewustwording van verschillen in klinisch beeld en voortschrijdend inzicht in de anatomische en pathofysiologische verschillen die daaraan ten grondslag liggen, kunnen leiden tot een betere prognose van hart- en vaatziekten, zowel voor vrouwen als voor mannen.

Het volgende devies voor opvoeders: 'Negeren is vooruitzien'.

In Nederland wordt minder dan 10% van het gezondheidsbudget besteed aan preventieve zorg en meer dan 90% aan curatieve zorg. Het wordt tijd dat deze verhouding omkeert.

W.A.F. Balemans, Universiteit van Utrecht

Medicijnen zijn duur, evidence based medicine zo mogelijk nog duurder.

De huidige adipositas-epidemie is deels te herleiden tot een overdaad aan liefde.

(De liefde van de man gaat door de maag)

R.M.A. van de Wal, Universiteit van Utrecht

De grootste missers worden ingeleid door verkeerde aannames.

Wie met beide benen op de grond bleef staan, kom nie vooruit. (Utrechtse wijsheid)

Door tegen de stroom in te gaan, bereik je de bron.

J.A. van Herwaarden, Universiteit van Utrecht

# Test uw statistische kennis

Onder de redactie van LOUPE is een klein onderzoek verricht. Zij kregen ieder de volgende zes stellingen voorgelegd:

- De p-waarde is een maat voor relevantie, validiteit en precisie van de onderzoeksresultaten goed / fout
- Precisie wil zeggen dat je bij herhaling hetzelfde resultaat verkrijgt goed / fout
- De precisie wordt beter door een kleinere steekproef te nemen goed / fout
- Steekproefomvang, spreiding en meetfout bepalen de precisie goed / fout
- Een p-waarde geeft meer informatie over de mate van precisie dan een betrouwbaarheidsinterval goed / fout
- Een onderzoek is precies als er weinig toevallige fouten zijn goed / fout

De gemiddelde score van de redactieraad was 3,9 stellingen goed. Mijn nulhypothese luidt dat uw score niet beter of slechter zal zijn dan de score van de redactie van LOUPE. Als u wilt nagaan of deze hypothese klopt, beantwoordt dan bovenstaande stellingen.

Om te bepalen of het verschil tussen uw score en de score van de redactie op toeval of op een werkelijk verschil berust, is het nodig om een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) van de score van de redactieraad te berekenen. Als uw score buiten dit betrouwbaarheidsinterval valt, kan de nulhypothese verworpen worden.

95% BI is gemiddelde score  $\pm$  2 standaard deviaties van het gemiddelde en loopt van 2,6 tot 5,1 stellingen goed.

## Wat wil dit nu allemaal zeggen? 95% betrouwbaarheidsinterval

Een 95% betrouwbaarheidsinterval geeft aan -dat als dit onderzoek bijvoorbeeld 100 keer herhaald zou worden- dat in 95 van de 100 denkbeeldige herhalingen de gevonden score het betreffende interval omvat. Het betrouwbaarheidsinterval geeft dus inzicht in de hoeveelheid toevallige fouten in het onderzoeksresultaat, ook wel precisie genoemd.

### Precisie

De precisie of nauwkeurigheid van dit onderzoek kan geïnterpreteerd worden als de mate waarin het onderzoek bij een denkbeeldige herhaling hetzelfde resultaat laat zien. De precisie zegt dus niets over de juistheid van de resultaten, alleen iets over de reproduceerbaarheid. De precisie van een onderzoek wordt beter door een grotere steekproef en kleinere meetfouten.

### P- waarde

In plaats van een betrouwbaarheidsinterval is het ook mogelijk om met behulp van een statistische test een p-waarde te berekenen. Een p-waarde van bijvoorbeeld 0,03 geeft aan dat er slechts een kans is van 3% dat bij toeval toch de nulhypothese aangenomen kan worden. Vaak wordt een foutenkans van 5% als grens gehanteerd; alle waarden onder de 5% vinden we voldoende klein om te mogen spreken van een significant effect. Hoe kleiner de p-waarde hoe sterker de significantie.



door Ellen Tromp,  
methodoloog/epidemioloog

## 95% betrouwbaarheidsintervallen of p-waarde?

Het verdient de voorkeur om te werken met een 95%-betrouwbaarheidsinterval en niet met een p-waarde. Een p-waarde is moeilijk te interpreteren omdat deze vooral afhangt van de grootte van het gevonden effect. Bovendien reduceert een p-waarde de beschikbare informatie tot twee mogelijkheden: 'significant' of 'niet-significant'. Betrouwbaarheidsintervallen bieden veel meer informatie. Zij geven namelijk ook een indruk van de toevalsvariatie in de grootte van het effect. Hoe kleiner het betrouwbaarheidsinterval, hoe preciezer de schatting, en dus hoe preciezer het onderzoek.

### Gebruikte literatuur:

H. Burger, A. Hofman. *Klinische epidemiologie*  
[http://www.bsl.nl/webwinkel/files/9031341789\\_proef.pdf](http://www.bsl.nl/webwinkel/files/9031341789_proef.pdf)

L.M. Bouter, M.C.J.M. van Dongen, G.A. Zielhuis. *Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie*. Bohn Stafleu van Loghum, 2005. ISBN 90-313-4262-9.

J.C. Wille. *Interpreteren en besluiten*  
[http://www.prezies.nl/publicaties/Boerhaave\\_Wille\\_2001.pdf](http://www.prezies.nl/publicaties/Boerhaave_Wille_2001.pdf)

## Luchtweginfecties op kinderleeftijd en allergische ziekte later



door Walter A.F. Balemans, kinderarts

**Op 27 oktober 2006 promoveerde kinderarts-pulmonoloog W.A.F. Balemans aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift: 'The role of childhood respiratory tract infections in the development of asthma and atopic disease'. Promotoren waren prof. dr. E.A.M. Sanders, dr. C.K. van der Ent en dr. M.M. Rovers. W.A.F. Balemans werkt tegenwoordig als kinderarts-pulmonoloog in het St. Antonius Ziekenhuis.**

De verhoogde incidentie van astma en allergie in de laatste decennia wordt niet verklaard door genetische factoren maar waarschijnlijk door veranderende omgevingsinvloeden en onze Westerse leefstijl. Dit concept heet de 'hygiëne hypothese'. Een goed voorbeeld hiervan is de snelle toename van allergische ziekten in het voormalig Oost Duitsland na de val van het ijzeren gordijn. Het epidemiologisch bewijs voor de 'hygiëne hypothese' is voornamelijk gebaseerd op studies die een beschermend effect aantoonde tussen gezinsgrootte of crèchebezoek enerzijds en allergie later in het leven anderzijds. Dit zijn echter indirecte markers; welke infecties in het vroege leven werkelijk een causaal verband houden met een verminderde kans op allergie, en of luchtweginfecties in het bijzonder een sleutelrol spelen, is niet aangetoond.

Het Nijmeegs KNOOP-cohort, beschreven in het proefschrift, bood een unieke kans om de rol van luchtweginfecties op de kinderleeftijd in de ontwikkeling van astma en allergie op volwassen leeftijd te onderzoeken. Ruim 1300 kinderen waren tussen de leeftijd van twee en acht jaar prospectief onderzocht op het

natuurlijk beloop van otitis media infecties. Voor de huidige studie werden de deelnemers rond de leeftijd van 21 jaar opnieuw uitgenodigd. Met een vragenlijst werd het voorkomen van astma en allergische ziekten in kaart gebracht en deelnemers werd gevraagd deel te nemen aan metingen van longfunctie en allergieonderzoek.

De studie laat zien dat verkoudheden tussen nul en acht jaar niet beschermen tegen astma, hooikoorts en/of eczeem op de leeftijd van 21 jaar. Een uitkomst gebaseerd op een vragenlijst, beschrijft slechts ten dele de complexiteit van het ziektebeeld allergie en astma. Daarom werd bij 406 van de 693 deelnemers tevens gekeken naar objectievere maten van astma en allergie. Verkoudheden in de jeugd bleken evenmin geassocieerd met longfunctie, noch met tekenen van allergie (IgE) en allergische luchtwegontsteking (bronchiaal NO). Concluderend mag dus worden gesteld dat er in een bevolkingscohort geen relatie lijkt te zijn tussen het doormaken van verkoudheden op de kinderleeftijd en het voorkomen van allergische ziekte op jong volwassen leeftijd.

Is de hygiëne hypothese dan niet waar? Het concept van de hygiëne hypothese wordt waarschijnlijk niet alleen verklaard door het voorkomen van verkoudheden. Expositie aan talloze andere factoren, zoals darminfecties en gram-negatieve micro-organismen uit de omgeving, kunnen het immunologisch systeem beïnvloeden. Welvaart heeft belangrijke veranderingen in de expositie van al deze factoren teweeg gebracht. Toekomstig onderzoek zal zich meer op de samenhang van al deze factoren en de minstens zo belangrijke genetische invloeden moeten richten.

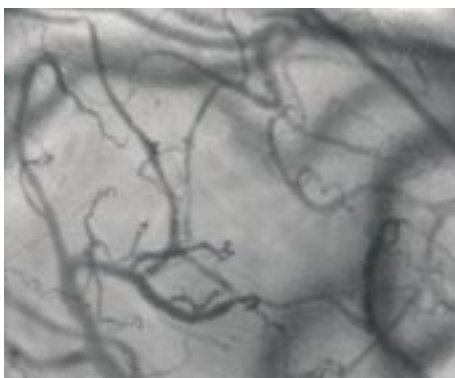


## SDF, the movie

### Met de microcirculatie als ... orgaan

Eén van de belangrijkste taken van de anesthesioloog, zowel op de operatiekamer als op de Intensive Care, is het waarborgen van het zuurstoftransport naar de cel. Dit kan door ziekte, ingreep en co-morbiditeit een grote uitdaging zijn maar hulp wordt geboden door een rijkdom aan bewakingsapparatuur. Deze apparatuur geeft echter meestal slechts informatie over de globale hemodynamiek ofwel de macrocirculatie. Voorbeelden zijn cardiac output, hartfrequentie en invasieve bloeddrukmetingen.

Maar waar het gaat om het daadwerkelijk overbrengen van zuurstof naar het weefsel, is de microcirculatie de belangrijkste speler. Het is nuttig deze voor te stellen als een apart orgaan. Zoals elk orgaan bestaat ook de microcirculatie uit verschillende weefsels en cellen zoals endotheel, rode- en witte bloedcellen, glad spierweefsel, bloedplaatjes, macrofagen en een orkest aan regulerende moleculen.



*microcirculatie zoals gefilmd met Sdf-Imaging*

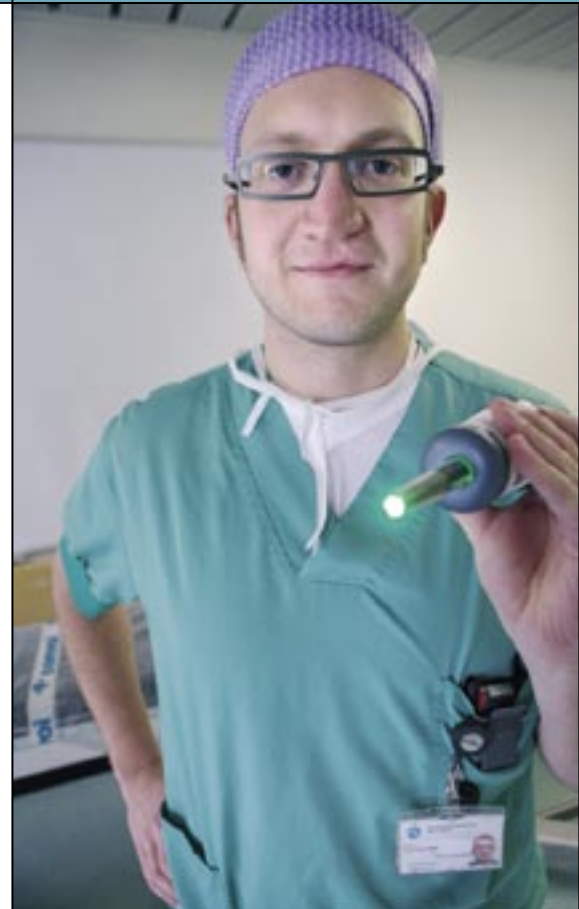
Uiteraard is het goed functioneren van de macrocirculatie een voorwaarde voor de prestaties van de microcirculatie. Maar omgekeerd hoeven fraaie cijfers over de globale

hemodynamiek nog niet te betekenen dat de microcirculatie zijn werk verricht.

Vanwege het ontbreken van geschikte meetmethoden is er relatief weinig bekend over de menselijke microcirculatie. Dit geldt nog meer voor haar relatie met macrocirculatoire parameters. Rond de eeuwwisseling is daar echter verandering in gekomen met de ontwikkeling van de zogenaamde MicroScan, een SideStream Dark Field Imaging (SDF-Imaging) camera. Deze maakt gebruik van het feit dat groen licht zowel door geoxygeneerd als gedesoxygeneerd hemoglobine wordt geabsorbeerd. Zo kunnen bewegende beelden van rode bloedcellen verkregen worden. Dit is mogelijk bij alle slijmvliezen, het nagelbed maar ook op alle solide organen. Middels beeldverwerkingssoftware worden de beelden vervolgens geanalyseerd en gekwantificeerd.

Mede dankzij het innovatiefonds beschikt de afdeling Anesthesiologie, Intensive Care en Pijnbestrijding sinds enige tijd over een dergelijke Microscan. Dit leidde tot de start van het ambitieuze project 'Microcirculatie in de Peri-Operatieve en Intensive Care Geneeskunde'. De uitdaging is om de relatie tussen routinematig gemeten globale hemodynamische variabelen en de microcirculatoire beelden in kaart te brengen. Zo kunnen we er achter komen of, en zo ja waar, de traditionele monitoring ons in de steek laat of zelfs bedriegt. In een volgende stap zal dan gekeken kunnen worden naar de waarde van SDF-Imaging als parameter om de behandeling te sturen.

In nauwe samenwerking met de maatschappen Cardio-Thoracale Chirurgie en Perfusie richten we onze pijlen in eerste instantie op de moni-



*door Paul W.G. Elbers, AIOS Anesthesiologie, Intensive Care en Pijnbestrijding*

toringrond grote hart- en vaatoperaties. Een gemotiveerde groep AIOS en stafleden draagt hier zorg voor.

Het is niet moeilijk om enthousiast te raken bij het zien van de bewegende beelden van krioelende rode bloedcellen en er is altijd ruimte voor samenwerking. Daarom nodigen we u van harte uit om eens te kijken naar uw eigen microcirculatie of die van uw patiënten.

## Vergelijking van de diagnostische waarde van de Ga-67 scan en F-18 DG PET in sarcoïdose patiënten



door Ruth Keijsers,  
AIOS Nucleaire Geneeskunde

Sarcoïdose is een granulomateuze ziekte die veelvuldig voorkomt in de longen, maar ook alle andere organen kan treffen. Deze ziekte kan spontaan verdwijnen of juist progressie tonen en door continue ontsteking leiden tot fibrose in het aangedane orgaan. Een gouden standaard voor het bepalen van ziekteactiviteit ontbreekt tot op heden. De Ga-67-scan wordt al tientallen jaren gebruikt ter bepaling van sarcoïdose-activiteit. Echter, door de lage specificiteit is Ga-67-scan

in veel klinieken een verlaten techniek. Uit literatuurgegevens en eigen ervaring lijkt het alsof F-18 DG PET gevoeliger is in het aantonen van actieve sarcoïdose. Over de specificiteit van F-18 DG PET is niets bekend.

Doel van deze studie is het bepalen van sensitiviteit en specificiteit van Ga-67-scan en F-18 DG PET in sarcoïdosepatiënten. Alle sarcoïdosepatiënten die worden beoordeeld op de polikliniek Interstitiële Longziekten wordt gevraagd deel te nemen aan deze studie. Van deze patiënten wordt een beschrijving gemaakt die alle klinisch relevante gegevens bevat, waaronder serologie, broncho- alveolaire lavage en longfunctieonderzoek. Deze gegevens worden tezamen met HRCT-beelden van de patiënt voorgelegd aan twee in sarcoïdose gespecialiseerde longartsen. Zij beoordelen of de patiënt actieve dan wel inactieve sarcoïdose heeft. De beoordeling van ziekteactiviteit zal vergeleken worden met de resultaten van Ga-67-scan en F-18 DG PET. F-18 DG PET lijkt een veelbelovende techniek om actieve sarcoïdose aan te tonen en vervolgstudies zijn nodig om de prognostische waarde van deze techniek boven die van klinische parameters vast te stellen. Daarnaast lijkt F-18 DG PET waardevol te zijn in het monitoren van de ingestelde therapie. Boven beschreven studie is gestart in november 2006 en hopelijk zijn de eerste resultaten in de loop van 2007 bekend.

## Colofon

### Adviesraad

Commissie Onderwijs & Wetenschap

### Hoofredactie

Dr. F.M.N.H. Schramel, longarts  
Dr. C.A.J. Knibbe, ziekenhuisapotheker /  
klinisch farmacoloog  
M. Wilhelm-de Gouw, hoofd Medische &  
Verpleegkundige Bibliotheek  
W.I. Hoppezak-Kotting, coördinator Bureau  
Onderwijs & Wetenschap

### Redactie

M.A.R. Bosschaert, K.W. Maas,  
dr. M.C. Post, dr.ir. H.J.T. Ruven,  
dr. M.F.J. Stolk, dr. E. Tromp,  
A. van der Veen MScN, S. Veersema,  
mr. S. de Weerd-Hamer

### Redactionele begeleiding / productiebegeleiding

T. Hermans, afdeling Communicatie

### Fotografie

Willem Mes, Utrecht

### Vormgeving

BLADEN & CO, Utrecht

### Druk

Drukkerij Atlas, Soest

### Verzending

SWZ Grafmail, Zeist

### Redactie bureau

Bureau Onderwijs & Wetenschap,  
Zuidvleugel 1, St. Antonius Ziekenhuis,  
postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein. Op dit  
adres worden kopij, drukproeven en cor-  
respondentie over artikelen ingewacht.

### Aansprakelijkheid

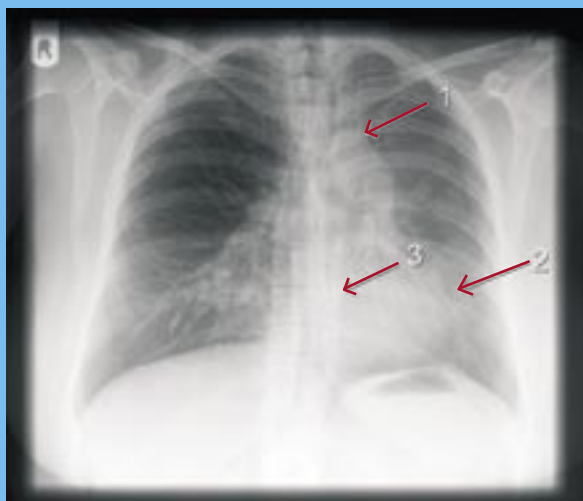
Het St. Antonius Ziekenhuis noch de  
redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud  
van de onder auteursnaam opgenomen  
artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag  
openbaar worden gemaakt door middel  
van druk, microfilm of op welke wijze ook,  
zonder schriftelijke toestemming van de  
redactie.

## Antwoord:

door Michiel van Werkum, AIOS Radiologie



Ter nadere diagnostiek werd een CT-thorax verricht



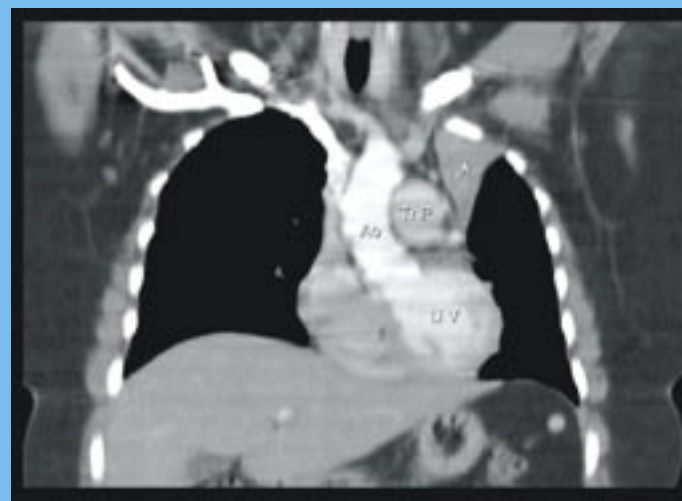
Figuur 3

Pijl 1 wijst naar hoogstand van de linker hilus. Tevens is de hilus licht vergroot. Pijl 2 toont verminderde afgrensbaarheid van linker hart (Silhouette sign). Verder is de gehele linkerlong denser van aspect. Ook is hyperinflatie van de rechterlong met lichte deviatie naar links te zien. Pijl 3 toont betere afgrensbaarheid van de aorta descendens, door hyperinflatie van de linker onderkwab.



Figuur 4

De pijlen wijzen op verplaatsing van de fissura major naar ventraal, parallel aan de voorste borstwand. Passend bij atelectase van de gehele linker bovenkwab.



Figuur 5

De ster laat de atelectatische linkerbovenkwab zien, verplaatst naar ventraal. Zie ook de verplaatste fissura major.

Beeld passend bij atelectase van de linker bovenkwab.

Differentiaal diagnose:

**Centrale bronchusobstructie:** **Compressie op de long zelf:**

- |                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| - maligniteit    | - pneumothorax          |
| - corpus alienum | - pleura effusie        |
| - mucus impactie | - massa                 |
| - sarcoidosis    | - abdominale compressie |
| - stricturen     | - bullae                |

**Exobronchiale impressie:**

- lymfadenopathie
- maligniteit
- benigne afwijkingen

**Granulomateuze ziekten**

- Pneumoconiose**
- Interstitiële fibrose**
- Postoperatief**

Bespreking:

Bij deze patiënt met in de voorgeschiedenis artritis, tendinitis, erythema nodosum en hypaesthesie aan de linker lichaamshelft werden huid en bronchoscopische bipten genomen. Deze lieten een chronische ontsteking zien met fibrose en lichaamsvreemd materiaal. Op klinisch en radiologisch beeld werd de diagnose sarcoidosis (M. Besnier Boeck) gesteld.

DE JONGE ONDERZOEKER

# Medisch-ethische beproeving

'Medisch-ethische toetsing' heet het fraai. In werkelijkheid zorgt het vooral voor frustratie en bureaucratische rompslomp. Zo ook in geval van onze 'multicenter trial'.

Een half jaar na indiening van een keurig protocol met bijbehorende formulieren kregen we het groene licht van de 'toetsende commissie'. Slechts de 'toetsing op lokale uitvoerbaarheid' in de overige deelnemende ziekenhuizen diende nog geregeld te worden. Iets, wat in principe een handtekening van een lid van een Raad van Bestuur behoeft, leverde in de praktijk genoeg werk op voor een fulltime secretaresse. Zonder uitzondering gingen alle commissies de volledige studie opnieuw toetsen. Men wilde alle formulieren ontvangen, doorgaans in 15-voud aangevuld met eigen formulieren. En dat terwijl er zelfs een landelijke richtlijn van de overkoepelende CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek) is, waarin nadrukkelijk vermeld staat dat dit niet de bedoeling is.

Maar liefst 6800 A4-tjes (zie foto) moesten verstuurd worden naar de 19 medisch ethische commissies! Elke commissie bleek zo zijn eigen regeltjes te hebben. Vooral de 'patiëntinformatiebrieven' stond steevast garant voor hilarische situaties. Deze moest doorgaans volledig op de schop en dat terwijl deze brief al maanden eerder officieel was goedgekeurd! Een academisch ziekenhuis in Amsterdam spande de kroon. Dit ziekenhuis stuurde ons een 72 pagina's tellend boekwerkje: 'Richtlijn voor patiëntinformatiebrieven', met het begeleidend verzoek om onze brief aan te passen....

Gelukkig was deze jonge onderzoeker vooraf reeds gewaarschuwd voor deze toestanden. In overleg met de CCMO-voorzitter hebben we dan ook besloten om onze frustratie te objectiveren en uiteindelijk te publiceren. In een prospectieve database worden nu sinds het begin van de hele procedure nauwkeurig alle kosten, vertraging en formulieren die de 'lokale toetsing' met zich meebrengt, geregistreerd.

En medisch-ethische toetsing voor deze studie? Ik dacht het niet! Dat leek ons vanuit 'evidence-based' oogpunt niet verstandig, we waren bang voor 'bias'.....



St. Antonius Ziekenhuis