

LOUPE



jaargang 2

nummer 3

juli 2007

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

GESPOT Casus	3
Belicht	3
In het nieuws	5
Toetsingscommissie	6
Stellingen	7
Lopende studies	7
PUBLICATIES	8
Onder de loupe	10
Vraag en antwoord	11
Lopende studies	11
PUBLICATIES	12
Gepromoveerd	14
Het weten waard	15
Case report	15
Uitvinden in de praktijk	17
Lopende studies	18
Het weten waard	19
PUBLICATIES in het kort	20
Statistiek	23
Case report	24
Innovatief	24
Schrijf!	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

Voor u ligt wederom een nieuw exemplaar van LOUPE.

Wij, als redactie, zijn gelukkig dat het keer op keer weer lukt om het blad met alle aspecten van klinisch wetenschappelijk onderzoek afkomstig uit het St. Antonius Ziekenhuis te vullen. Dit kan alleen doordat u enthousiast meehelpt het blad vorm te geven. U voert niet alleen daadwerkelijk het onderzoek uit, u bent ook nog eens bereid om dit, door ons gevraagd, te beschrijven en te commentariëren.

Waarom willen wij dit met zijn allen nu zo graag doen? In ieder geval niet voor het Henny Huisman gevoel (met z'n allen, met z'n allen....), maar wel voor ons eigen geluk! Collega Van Hemel beschrijft dit uitmuntend in de rubriek 'BELICHT' en breekt nog eens een lans om eigen geïnitieerd onderzoek te blijven uitvoeren. Het maakt niet alleen onszelf gelukkiger, maar draagt ook bij aan de goede naam van het St. Antonius Ziekenhuis; immers met onderzoek en innovatie is het St. Antonius Ziekenhuis bekend geworden en dat moet vooral zo blijven.

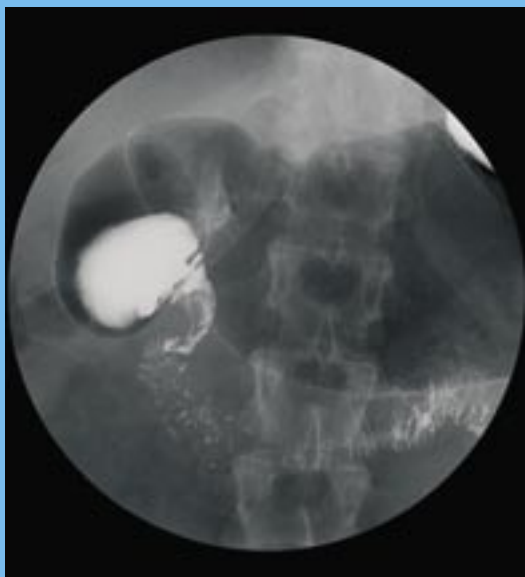
In het recent gelanceerde digitale repository van het ziekenhuis (STAR), eveneens gepresenteerd in dit nummer, is deze wetenschappelijke output voortaan direct toegankelijk.

Ellen Tromp laat zien hoe je de winst in levensgeluk ten gevolge van bijvoorbeeld klinisch wetenschappelijk onderzoek ook nog eens in maat en getal kunt uitdrukken. Kortom, reden te meer om op deze voet verder te gaan en onze wetenschappelijke activiteiten verder uit te breiden.

In deze uitgave verder meer over het geproduceerde klinisch wetenschappelijk onderzoek van verschillende specialismen en de vaste rubrieken GESPOT, UITVINDEN IN DE PRAKTIJK, IN HET NIEUWS, etc. De redactie wenst u veel leesplezier.

Een 49-jarige vrouw presenteert zich bij de MDL-arts met sinds zes weken klachten van een vol gevoel en braken. De patiënt neemt alleen nog maar vloeibaar voedsel tot zich. Gastroduodenoscopie toont voedselretentie en een stenose t.p.v. de bulbos duodeni, die uiteindelijk slechts met een kinderscoop te passeren is. Hierbij valt op dat sprake is van nodulair congestief slijmvlies, zonder aanwijzingen voor ulcera.

Er wordt aanvullend een conventioneel dubbel contrast maag-duodenum onderzoek vast aan duodenum vervaardigd.



Figuur 1: Conventionele röntgenopname van dubbel contrast maag-duodenumonderzoek.

Vragen:

1. Wat zijn de drie afwijkingen op deze opname?
2. Wat is uw differentiaaldiagnose?
3. Welk aanvullend onderzoek overweegt u?

Maakt wetenschappelijk werk je gelukkig?

Bij het doorbladeren van de eerste drie uitgaven van LOUPE, lacht menig onderzoeker de lezer toe. Zijn die foto's vóór of na de publicatie van de studie gemaakt? In het eerste geval leeft de blijde verwachting dat alles gaat lukken: het toetsen van de hypothese, de snelle gegevensverzameling ("je kan er op slapen"), de haarscherpe analyse en rapportage en de onmiddellijke acceptatie door het tijdschrift met de hoge impactfactor. In het tweede geval straalt van de foto, het geluk af dat het manuscript eindelijk is geaccepteerd na een marteling langs weigerende wetenschappelijke tijdschriften. Met het hoofd in de schoot en de handdoek in de ring wordt het dan toch afgedrukt in een tijdschrift dat je collegae nooit lezen, maar in ieder geval nog wel te achterhalen is op PUBMED.

Dat onderzoek je geluksgevoel kan bevorderen, is voor de onderzoeker een niet onbelangrijk thema dat nauw samenhangt met geluk hebben. Het laatste wordt bepaald door de kwaliteit van de klassieke drie-eenheid die bestaat uit thema, onderzoeker en budget. Het onderzoeksthema wordt vaak gekozen omwille van de mode waarbij 'company driven' applicatiestudies om bekende redenen de overhand hebben op zelf geïnitieerd klinisch of mechanistische onderzoek. De laatste vragen meer geloof, durf en volharding, en eisen veel meer inspanning om de referenten van het manuscript te overtuigen dat het resultaat grensverleggend is. Mijn ervaring leert dat zo'n prestatie meer bevredigt dan deelname aan het standaard multi-center werk.

Als onderzoeker kan je het geluk ook wel een beetje naar je hand zetten. Een goede keuze van je medewerkers en begeleiders,



door prof.dr. N.M. van Hemel, voormalig cardioloog St. Antonius Ziekenhuis

een 'hit and run' attitude en een professionele voorbereiding van basale onderzoeksmethoden zijn hiervoor de ingrediënten. Hoewel het St. Antonius Ziekenhuis bekend is om zijn 'high volume' studies, blijft samenwerking met experimentele afdelingen elders, het beste substraat om in de toekomst grensverleggend onderzoek te blijven doen en onderzoekers geluk te brengen.

WETENSCHAP IN BEELD



Revisie Diagnostisch Kompas

Het Diagnostisch Kompas heeft een revisie ondergaan. Een van onze dermatologen, dr. R.(Rutger) I.F. van der Waal heeft aan deze revisie meegewerkt. Het Diagnostisch Kompas, tegenwoordig uitgegeven door Prelum, zal over enkele maanden in delen uitgegeven worden en online beschikbaar gemaakt voor professionals. Verdere informatie kunt u vinden onder www.prelum.nl of onder www.klinische-diagnostiek.nl.



door dr. H.W.M. Plokker,
cardioloog

Statines in de media

Als gewaarschuwd man, want in het programma 'Radar' van de TROS zouden we alles te horen krijgen over gevaarlijke statines (cholesterolverlagers), toog ik op maandag 5 maart al vroeg naar huis, teneinde de onvermijdelijke vragen van patiënten n.a.v. zo'n tv-programma nu eens netjes te kunnen beantwoorden. In dat opzicht was het maar goed dat ik voor de buis zat, want de volgende ochtend kwam al om 7.40 uur het eerste telefoontje van een verontruste patiënt, met de vraag of ik gisterenavond die uitzending had gezien...

In andere opzichten was het niet zo'n goed idee geweest om te gaan kijken. Om te beginnen had Radar twee 'experts' weten op te diepen die duidelijk maakten een diepe wrok te hebben tegen de farmaceutische industrie, en tegen cardiologen die zich met die industrie inlieten. Zelfs de Nederlandse Hartstichting werd al direct in hetzelfde beklagdenbankje geplaatst, als een Stichting die hoereerde voor de geneesmiddelenindustrie. Inhoudelijk was het droevig om te moeten constateren dat er totaal geen onderscheid werd gemaakt tussen secundaire preventie (bij patiënten met hart- en vaatziekten) en primaire preventie (mensen met alleen een verhoogd cholesterol). Want bij patiënten met bewezen atherosclerose is het bewijs van de waarde van statines uitgebreid geleverd, ook in niet-industriegesponsord onderzoek. Ook ons eigen onderzoek in het St. Antonius Ziekenhuis heeft aangetoond dat de lange termijnresultaten na coronaire bypassoperaties en na dotteren voor het belangrijkste gedeelte bepaald worden door goede secundaire preventie, leidend tot cholesterolverlaging (middels statines), bloeddrukverlaging, bloedsuikerverlaging en stoppen met roken. Natuurlijk is het waar dat de meeste

grote statine-onderzoeken gesponsord zijn door de farmaceutische industrie, maar dat wil nog niet zeggen dat we nu opeens al dit 'evidence-based' onderzoek als waardeloos moeten bestempelen. En, laten we wel wezen, als de industrie geen onderzoek sponsort, wie doen het dan wel? De overheid? Universiteiten? Onderzoeksinstituten? Verzekeraars? Wat hebben die nu in de afgelopen jaren zelf bijgedragen aan onderzoek naar het effect van medicamenteuze therapieën?

De suggestie werd in Radar gedaan dat al dat onderzoek waardeloos was. Daarnaast werd veel nadruk gelegd op bijwerkingen, en dokters die statines voorschrijven weten natuurlijk heel goed dat die bijwerkingen er zijn, zoals dat bij elk medicijn het geval kan zijn. Nu passeerde een gezonde 70-jarige man de revue, die vanwege een hoog cholesterolgehalte een statine voorgeschreven had gekregen. Sedert hij dat middel gebruikte, had hij zich een jaar lang hondsberoerd gevoeld. Toen hij dat aan de dokter die hem het middel had voorgeschreven meldde, had die gezegd: "Tja, dat weet ik ook niet, ga maar eens naar een neuroloog". Zo iets zegt natuurlijk veel meer over de dokter dan over de statines.

In dat kader werd vrolijk gesuggereerd dat er ook op het gebied van de primaire preventie maar wat aangerommeld wordt. Ook dat is absoluut niet waar, want er is een nationale CBO-consensus, gezamenlijk opgesteld door huisartsen, specialisten, verzekeringsgeneeskundigen en de overheid, die heel duidelijk aangeeft dat bij het constateren van een verhoogd cholesterolgehalte ook naar andere risicofactoren zoals bloeddruk, suiker, roken, geslacht en leeftijd moet worden gekeken, alvorens tot behandeling (met statines) over te gaan.

Al deze nuances werden in Radar niet gegeven, respectievelijk, er was een tweede uitzending nodig om deze nuances aan te brengen, maar toen was het (patiënten-) leed al geschied.

Nuanceren is binnen de geneeskunde een kunst, maar in de journalistiek is het een zwakte. Jammer dat de patiënten daar de dupe van zijn.

Voortzetting Klinische Fellows

Onlangs heeft het ZonMw bestuur besloten om de succesformule van de Klinische Fellow tot en met 2010 voort te zetten. Per jaar krijgen vijf klinici de gelegenheid om gedurende drie tot vijf jaar in deeltijd wetenschappelijk onderzoek te doen en een eigen onderzoekslijn op te zetten.

Voor verdere informatie zie:

<http://www.zonmw.nl/nl/organisatie/nieuws/nieuws/item/voortzetting-klinische-fellows>

TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



door Anneke Jensma, jurist VCMO

Welke onderzoeken moeten aan een METC worden voorgelegd ?

De WMO (Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen) omschrijft wetenschappelijk onderzoek met mensen in art. 1 als volgt:

Onder wetenschappelijk onderzoek wordt verstaan:

medisch wetenschappelijk onderzoek waarvan deel uitmaakt:

- het onderwerpen van personen aan handelingen of
- het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze¹,

tenzij dit uitsluitend ten behoeve is van de hulpverlening aan een individuele patiënt² of wanneer het onderzoek betreft waarvoor een vergunning vereist is op grond van de Wet Bevolkingsonderzoek³.

¹ WMO, artikel 1 lid 1 sub b.

² WMO, artikel 1 lid 2.

³ WMO, artikel 1 lid 3.

Verenigde
Commissies
Mensgebonden
Onderzoek



Onderscheid moet gemaakt worden tussen wetenschappelijk onderzoek en een experimentele behandeling ten behoeve van een individuele patiënt, maar ook hier is de grens soms moeilijk aan te geven. Een experimentele behandeling valt niet onder de werkingssfeer van de WMO (valt onder de professionele verantwoordelijkheid van de behandelaar).

De reikwijdte strekt zich dus uit over wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de geneeskunde. Dit is niet alleen onderzoek met als doel ontwikkeling of verbetering van diagnostische methoden en curatieve behandelingen. Ook andere, de geneeskunst dienende, methoden en technieken, zoals gedragswetenschappelijk, paramedisch en verpleegkundig onderzoek vallen onder de reikwijdte van de WMO.

Alleen onderzoek waarbij sprake is van het onderwerpen van proefpersonen aan handelingen of het opleggen van een bepaalde gedragswijze valt onder de werkingssfeer van de wet. Dit betekent volgens de memorie van toelichting dat het ten behoeve van een onderzoek afstaan van bijvoorbeeld haren, nagels en urine of het invullen van een eenvoudige enquête niet onder de wet valt, tenzij daarvoor een zodanige gedragswijze vereist is, dat door de frequentie bijvoorbeeld een tijdelijke verandering nodig is van de normale levenswijze. Ook vragenlijsten die een aanzienlijke psychische belasting met zich meebrengen, vallen onder de WMO.

Niet onder de WMO vallen retrospectief statusonderzoek en kwaliteitsonderzoek die per steekproef regelmatig in laboratoria worden uitgevoerd.

Onderzoek dat uitgevoerd wordt binnen het kader van de Wet Bevolkingsonderzoek, zoals de landelijke borstkankerscreening of de screening van pasgeborenen op taaislijmziekte, valt niet onder de WMO en kent een eigen toetsingstraject.

Er zijn grensgevallen waarbij niet op voorhand duidelijk is of het onderzoek wel of niet onder de WMO valt.

Bij twijfel is het aan te bevelen het onderzoek voor te leggen aan een erkende toetsingscommissie zoals de VCMO met het verzoek na te gaan of het onderzoek onder de reikwijdte van de WMO valt.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met het secretariaat van de VCMO via tel. (030) 609 35 80 of de website www.vcmo.nl raadplegen.

'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.

Een aantal opvallende, grappige stellingen uit proefschriften van Antonianen

De invloed van de mate van therapietrouw op de uitkomsten van gerandomiseerde klinische trials verdient meer aandacht.

De geldverslindende campagnes gericht op beïnvloeding van de leefstijl zijn op de lange duur vaak niet effectief.

Het invoeren van marktwerking in de gezondheidszorg en het verbeteren van de kwaliteit in die zorg staan op gespannen voet met elkaar.

Medications seldom work when left in the bottle. (Bron: Am J Manag Care;2005:5395-5399)

R.L. Braam, Radboud Universiteit Nijmegen

Wind mee is wind tegen als je net de andere kant op wilt.

Marco van Strijen, Universiteit van Leiden

Assesment of patients with PPI-refractory GORD: reflux monitoring with or without proton pump inhibitor?

Refluxklachten komen veel voor. Tussen de 10 en 20% van de westerse bevolking heeft minstens 1x per week last van zuurbranden, regurgitatie of pijn op de borst. Patiënten met deze klachten worden meestal succesvol behandeld met een Proton Pump Inhibitor (PPI). Bij een aantal patiënten leidt deze therapie tot een onvoldoende afname van de symptomen. Bij deze groep patiënten wordt doorgaans een gastroduodenoscopie en een 24-uurs pH-metrie verricht om te onderzoeken of de symptomen wel worden veroorzaakt door gastro-oesofageale reflux. De patiënten moeten voor de 24-uurs pH-metrie de PPI gedurende zeven dagen stoppen, omdat reflux wordt gemeten aan de hand van de zuurgraad en een PPI de zuurproductie remt. Tijdens deze meting kan worden bekeken of de klachten samenhangen met zure reflux episodes. Het stoppen van de PPI wordt door de patiënt vaak als zeer belastend ervaren, aangezien er gedurende deze week meestal een verergering van de klachten optreedt.

Een nieuwe techniek om reflux vast te stellen, is pH-impedantiemetric. Het principe van impedantiemetric berust op veranderingen in elektrische weerstand bij passage van vloeistof of lucht langs de katheter die geplaatst is in de slokdarm. De combinatie van pH en impedantiemetric laat toe een onderscheid te maken tussen niet-zure en zure reflux. Het blijkt inmiddels dat symptomen van refluxziekte ook veroorzaakt kunnen worden door niet-zure reflux.

Aangezien impedantiemetric reflux detecteert onafhankelijk van de pH van het refluxaat, is het stoppen van de PPI voor de 24-uurs meting wellicht overbodig.

Het doel van ons onderzoek is de opbrengst van de 24-uurs pH-impedantiemetric (het aantal gevonden refluxpatiënten) tussen een



door Maarten Hemmink, artsonderzoeker Maag-Darm-Leverziekten

meting bij patiënten met en zonder gebruik van PPI te vergelijken.

Voor deze studie worden 30 patiënten met persisterende refluxklachten, ondanks behandeling met PPI, geïncludeerd. Deze patiënten zullen tweemaal een 24-uurs pH-impedantiemetric ondergaan, waarbij eenmaal met en eenmaal zonder PPI-gebruik. Op deze wijze zullen we weten of patiënten met persisterende refluxklachten in de toekomst een 24-uurs pH-impedantiemetric ónder of zónder PPI kunnen ondergaan.

Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, Ossenkuppele GJ, Huijgens PC, Mulder CJ

Autologe stamceltransplantatie bij refractaire coeliakie

Toelichting

door dr. Abdul Al-Toma, maag-darm-leverarts

Bij coeliakie is sprake van een inflammatoire respons van het dun- en darmvlies op gluten waarbij een lymfocytair infiltraat van de lamina propria gezien wordt en vaak atrofie van de vlokken is. Bij een klein percentage (5%) van de, meestal oudere, patiënten zien we dat de vlokatrofie juist verergert, ondanks een glutenvrij dieet. Dit ziektebeeld noemen we refractaire coeliakie (RCD). We onderscheiden twee types: RCD-I met normale intra-epitheliale lymfocyten (IEL) en RCD-II. Van RCD-II is sprake bij patiënten die een afwijkende, vaak monoclonale intra-epitheliale T-celreeks ontwikkelen.

RCD-II is resistent tegen elke gangbare immuunsuppressieve therapie en lijkt alleen tijdelijk te verbeteren op cladribine, dat ook voor behandeling van hairy cell-leukemie wordt gebruikt. Van de RCD-II patiënten ontwikkelt 50-60% binnen 4-6 jaar een T-cel lymfoom. De 5-jaars overleving van patiënten met zo'n Enteropathie Associated T-cel Lymfoom (EATL) is zeer slecht; 10-15%. Gezien het dramatische beloop van de EATL is het belangrijk om nieuwe therapieën voor de RCD-II patiënten met een hoog risico op EATL te ontwikkelen. We evalueerden de veiligheid en effectiviteit van een hoge dosering chemotherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) in patiënten met RCD-II. Zeven patiënten werden getransplanteerd. Na conditionering met fludarabine en melphalan werd ASCT verricht. De gemiddelde follow-up was 15,5 maanden. Eén patiënt is overleden aan *neuro-coeliakie*, acht maanden na ASCT. Na ASCT normaliseerde de body mass index van 17-18 naar 22-23. Ook het albumine is bij alle patiënten volledig genormaliseerd. Het percentage afwijkende T-cellen vertoonde een dalende tendens. Bij vier patiënten zijn deze cellen vrijwel verdwenen.

Resumerend menen wij te mogen stellen dat we een duidelijke verbetering zien bij onze RCD-II patiënten voor wat betreft kliniek, histologie en laboratoriumuitslagen, met verdwijnen van diarree en buikklachten en normaliseren van albumine, elektrolyten, hemoglobinen en lichaamsgewicht. ASCT bij RCD-II lijkt veilig te zijn en zou kunnen resulteren in een lange termijnvermindering van ziekteactiviteit en daarmee kunnen leiden tot een betere overleving. De selectie van patiënten voor deze therapie moet beperkt blijven tot degenen die met persisterende pathologische T-cellen een verhoogde kans op EATL ontwikkeling hebben.



Autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) is an increasingly accepted treatment for refractory autoimmune diseases. Refractory celiac disease with aberrant T cells (RCD type II) is unresponsive to available therapies and carries a high risk of transition into enteropathy associated T-cell lymphoma (EATL). This study reports on the feasibility, safety, and efficacy of ASCT in patients with RCD type II. Thirteen patients with RCD type II were evaluated. Seven patients (4 men, 3 women, mean age 61.5 years [range, 51-69 years]) underwent transplantation. After conditioning with fludarabine and melphalan, ASCT was performed. Patients were monitored for response, adverse effects, and hematopoietic reconstitution. All 7 patients completed the mobilization and leukapheresis procedures successfully and subsequently underwent conditioning and transplantation. Engraftment occurred in all patients. No major nonhematologic toxicity or transplantation-related mortality was observed. There was a significant reduction in the aberrant T cells in duodenal biopsies associated with improvement in clinical well-being and normalization of hematologic and biochemical markers (mean follow-up, 15.5 months; range, 7-30 months). One patient died 8 months after transplantation from progressive neuroceliac disease. These preliminary results showed that high-dose chemotherapy followed by ASCT seems feasible and safe and might result in long-term improvement of patients with RCD type II whose condition did not respond promptly to available drugs.

How to assess mean blood pressure properly at the brachial artery level.

Bos WJ, Verrij E, Vincent HH, Westerhof BE, Parati G, van Montfrans GA.

OBJECTIVES: Mean arterial pressure at the upper arm is traditionally calculated by adding one-third of the pulse pressure to the diastolic pressure. We questioned the general validity of this formula.

METHODS: We used previously recorded resting intrabrachial pressure and Riva-Rocci Korotkoff blood pressure measurements in 57 subjects (study A) and 24-h intra-arterial recordings obtained in 22 ambulant subjects (study B).

RESULTS: In study A the intra-arterially measured 'real' mean pressure was found at $39.5 \pm 2.5\%$ of pulse pressure above diastolic pressure, namely at a level higher than the expected 33.3% of pulse pressure, in all individuals. Results were not related to age, blood pressure, pulse pressure or heart rate levels. Mean pressure calculated with the traditional one-third rule therefore underestimated 'real' mean pressure by 5.0 ± 2.3 mmHg ($P < 0.01$) when calculated from intra-arterial pressure readings, and by 4.9 ± 5.3 mmHg ($P < 0.01$) when calculated from Riva-Rocci Korotkoff readings. In study B we showed activity-related variations in the relative level of the 'real' mean pressure, which increased by $1.8 \pm 1.4\%$ ($P < 0.01$) during sleep, and decreased by $0.5 \pm 0.9\%$ during walking ($P < 0.05$) and by $0.8 \pm 1.3\%$ during cycling ($P < 0.01$).

CONCLUSIONS: The mean pressure at the upper arm is underestimated when calculated using the traditional formula of adding one-third of the pulse pressure to the diastolic pressure. This underestimation can be avoided by adding 40% of pulse pressure to the diastolic pressure. The proposed approach needs to be validated through larger scale studies.



Toelichting

door dr. Willem Jan Bos, internist/nefroloog

Belangrijkste boodschap

Traditioneel wordt de gemiddelde bloeddruk berekend door 1/3 van de polsdruk op te tellen bij de onderdruk. Tijdens een discussie over de waarde van de bovendruk, de onderdruk en de gemiddelde druk bij de behandeling van hypertensie liet de eerste auteur in een bijzin vallen dat deze traditionele wijze van berekening niet klopt. Uit de bewerking van zijn proefschrift, tien jaar eerder, was hem bijgebleven dat de gemiddelde druk in werkelijkheid hoger lag. Deze discussie vroeg een nadere analyse. Uit analyse van in het verleden verzamelde, en goed vastgelegde, intra-arteriële bloeddrukmetingen bleek dat de gemiddelde druk bij alle 57 onderzochte personen hoger lag dan de 33,3% van de polsdruk boven de onderdruk! Gemiddeld kwamen we op 40% uit.

Impact op dagelijkse praktijk

Voorlopig is de impact op de dagelijkse praktijk beperkt. We werken bij de behandeling van patiënten met de onderdruk en, vooral, de bovendruk. De gemiddelde druk wordt in de praktijk o.a. gebruikt om andere hemodynamische parameters zoals de perifere weerstand te berekenen. Verder zou je kunnen bedenken dat de gemiddelde druk ondergewaardeerd is gebleven omdat we hem altijd verkeerd berekend hebben.

Eerst zijn we nu bezig de laatste zin van de conclusie verder uit te werken. Liesbeth Verrij, arts-assistent in opleiding tot internist, heeft inmiddels bij 100 patiënten op niet-invasieve wijze de drukgolf aan de bovenarm geregistreerd. Bij deze metingen lijkt de nieuw voorgestelde regel om de gemiddelde druk te berekenen (40% van de polsdruk optellen bij de onderdruk) bevestigd te worden.

Veranderingen in het Antonius

De nieuwe correcte formule kan direct toegepast worden in het elektronisch patiëntendossier. Hierin wordt de gemiddelde druk tot dusverre op de klassieke wijze berekend uit de ingevoerde onder- en bovendruk.

dr. J.H. Schagen van Leeuwen,
gynaecoloog



Dat was een van de stellingen bij mijn promotie in 1991. In het westen dacht men niet meer aan Afrika. Een verloren continent, een hopeloze zaak en door het wegvallen van de koude oorlog ook niet meer interessant voor het beslechten van politieke conflicten. Ik had lang in Afrika gewerkt en kon niet goed verkroppen dat een heel continent aan zijn lot werd overgelaten. En ontwikkelingshulp dan, zult u vragen? Veel landen in Afrika betalen nu nog steeds aan rente op eerder gemaakte schulden, een veelvoud aan wat ze aan hulp krijgen. Alle acties van Bono en toezeggingen van de G8 ten spijt. En door handelsbarrières met het westen zijn ze nog veel meer kwijt. Met exportsubsidies komen grote hoeveelheden voedsel uit vooral de Europese Unie en de Verenigde Staten voor zeer lage prijzen op de lokale Afrikaanse markt. De inheemse boeren kunnen niet concurrerend produceren. Omgekeerd kan Afrika vrijwel alleen ruwe grondstoffen exporteren. (Half)fabrikaten worden door hoge invoerrechten in het westen geweerd.

Wie Afrika afschrijft, schrijft zichzelf af

Het gevolg is blijvende armoede. Natuurlijk zijn er veel meer oorzaken van deze armoedeval; oorlog, droogte en vooral ook slecht bestuur en corruptie. Tenslotte is met de komst van HIV/AIDS voor iedereen duidelijk dat ook ziekte afbreuk doet aan de mogelijkheden van een continent om zich te ontwikkelen. Relatief krijgt AIDS veel aandacht. Terwijl malaria en tuberculose minstens net zoveel slachtoffers maken. Ziekten, veroorzaakt door parasieten en micro-organismen, die geen visum nodig hebben om de wereld rond te trekken. Uit welbegrepen eigenbelang formuleerde ik dan ook bovengenoemde stelling.

Onlangs heb ik een paar weken in Ghana gewerkt en een maand in Ethiopië. De redactie van LOUPE vroeg me om enkele ervaringen op papier te zetten. Dat viel me moeilijk. Je kunt in Afrika niet om de armoede heen. Het Amhaars, de lingua franca van Ethiopië, kent meer woorden voor armoede dan de Inuit voor sneeuw. Zo zijn er de *deha*. Dat zijn armen met een klein stukje grond. Ze hebben ook wat kippen en soms een geit. Ze kunnen een halfjaar eten van hun oogst. Dan zijn er de *marari*. Ze hebben geen grond en geen vee. Ze verhuren zichzelf in de oogsttijd. Dan zijn er nog de *tsom-adari*, letterlijk: 'zij die hongerig

naar bed gaan'. Maar het kan nog armzaliger; de *wuha anfare* zijn 'zij die niets hebben te koken dan alleen maar water'. In Ethiopië gaat 46% van de bevolking met honger naar bed. Het BNP per hoofd van de bevolking is 160 dollar per jaar. Dat betekent dat men van 35 eurocent per dag moet rondkomen. Gemiddeld! Want er zijn in deze landen ook lieden die in de top honderd van Forbes staan! Maar Afrika beschrijven vanuit alleen deze economische invalshoek, is onrechtvaardig. Het gaat voorbij aan de levenslust, het gevoel voor waardigheid, het plezier, de humor, de gastvrijheid, de schoonheid van de natuur en nog veel meer.

Daarom heb ik een kleine selectie gemaakt uit wat foto's uit Ghana. Spreuken op auto's die je onderweg tegenkomt, slogans op bars en drugstores. Zaken die zelfspot, geduld en relativeringsvermogen verraden. Kortom, wellicht ook het ware gezicht van Afrika.

Mocht het voor u interessant zijn, kan ik een volgende keer een wat wetenschappelijker stukje schrijven over het bush ziekenhuisje in Ethiopië (adherentie 1.220.000 inwoners) waar ik onlangs was.



Infectiepreventiebeleid bij postsplenectomie patiënten

Toelichting door Okke de Weerd, internist

Is het mogelijk om een ziekenhuisbrede licentie aan te schaffen voor SPSS?

Om deze vraag te beantwoorden heeft Bureau O&W medio februari 2007 een enquête gehouden onder de medische staf.

SPSS, oorspronkelijk geheten 'the Statistical Package for the Social Sciences' is een softwareprogramma om o.a. gegevens uit klinisch wetenschappelijk onderzoek in te voeren en te analyseren. De enquête omvatte o.a. de volgende vragen:

- Voert u klinisch wetenschappelijk onderzoek uit?
- Zo ja, doet u dit in opdracht van een externe opdrachtgever of op eigen initiatief?
- Analyseert u uw eigen onderzoeksgegevens?
- Heeft u de beschikking over een softwareprogramma statistiek?
- Heeft u de behoefte aan een softwareprogramma op uw eigen werkplek?

De respons uit de enquête was helaas slecht, 53 formulieren van de 176 (30%) kwamen terug, waarbij drie respondenten aangaven niet aan klinisch wetenschappelijk onderzoek mee te doen. De enquête moet daarom als niet representatief worden beschouwd. Het is dus niet mogelijk om een conclusie te trekken t.a.v. de aanschaf van een ziekenhuisbrede SPSS licentie.

Het PRESIS onderzoek (acroniem: PREventing Severe Infection after Splenectomy) vindt vanaf januari 2006 plaats vanuit de afdeling Inwendige Geneeskunde van het St. Antonius Ziekenhuis. Aanleiding voor het onderzoek waren vragen van zowel huisartsen als patiënten en een aantal tuchtzaken vanwege het niet adequaat handelen van huisartsen bij patiënten zonder milt, die koorts ontwikkelden. Er bestaat in Nederland niet een éénduidig protocol over hoe om te gaan met mensen zonder milt, met name richtlijnen voor infectiepreventie en vaccinaties ontbreken.

Uit buitenlands onderzoek blijkt dat de zorg voor patiënten zonder milt aanzienlijk verbeterd kan worden. In het St. Antonius Ziekenhuis bestaat een protocol dat sinds 2001 gevolgd wordt. In dit protocol wordt geëvalueerd wat de resultaten zijn van Pneumovax, ActHib en Meningovax toediening. Onbekend is wat de effectiviteit is van dit protocol en of nieuwe, T-cel afhankelijke, vaccins de effectiviteit kunnen verbeteren. Hierop is het PRESIS onderzoek in de regio Utrecht/Nieuwegein gestart.

Er zijn 259 patiënten geïdentificeerd voor wie het PRESIS onderzoek van belang is. Na het verkrijgen van toestemming van huisartsen om deze patiënten te benaderen, hebben 130 personen deelgenomen aan de eerste fase van het onderzoek. Bij deze mensen werd in een één uur durend bezoek aan het St. Antonius Ziekenhuis een enquête en bloed afgenomen en werd voorlichting gegeven over welke maatregelen zij in het vervolg zelf moeten treffen.



Uit de eerste gegevens blijkt inmiddels dat met name op het gebied van voorlichting en antibioticagebruik, een gebrek aan kennis is bij zowel de behandelend artsen als bij de patiënten.

Vanwege de grote belangstelling voor het PRESIS onderzoek en de behoefte aan aanvullende informatie, werd donderdagavond 10 mei 2007 een voorlichtingsavond georganiseerd voor personen zonder milt en voor patiënten die hebben deelgenomen aan de eerste fase van het onderzoek. Deze avond was een groot succes: een grote opkomst, een drietal presentaties en tenslotte een interactief gedeelte waarin uiteenlopende vragen werden beantwoord.

Voor verdere kennisontwikkeling is het gewenst een studie uit te voeren naar de resultaten van een gewijzigd vaccinatieschema: eerst een T-cel afhankelijke vaccinatie, daarna een polysaccharidevaccin. Ook de duur van een effectieve serorespons zal worden vastgelegd. Door dit onderzoek en het opzetten van een website voor deze patiëntengroep, wil het St. Antonius Ziekenhuis een kenniscentrum zijn voor alle patiënten zonder milt en hun behandelend artsen.

abstract 1: de Borst GJ, *Ackerstaff RG, de Vries JP, Pavoordt ED, Vos JA, Overtoom TT, Moll FL*
abstract 2: de Borst GJ, *Vos JA, Reichmann B, Hellings WE, de Vries JP, Suttorp MJ, Moll FL, Ackerstaff RG*

The fate of the external carotid artery after carotid artery stenting

Toelichting

door J.A. Vos, radioloog

Patiënten met een vernauwing in de halsslagader hebben een verhoogde kans op het krijgen van een beroerte. De standaardbehandeling van zo'n vernauwing is een chirurgische 'verwijdingsoperatie' (CEA). Bij sommige patiënten is zo'n operatie door locale (eerdere operatie met littekenvorming) of algemene (zeer slechte algemene conditie) redenen echter niet mogelijk. Voor deze patiënten is er sinds ongeveer tien jaar een alternatieve behandeling, namelijk een stentplaatsing in de halsslagader (CAS).

Tijdens deze behandeling wordt vanuit de lies een katheter tot in de halsslagader opgevoerd. Vervolgens wordt de vernauwing gepasseerd met een voerdraad en wordt een stent (een metalen 'hekwerkje' dat de vernauwing blijvend naar buiten duwt) geplaatst.

De vernauwing bevindt zich meestal vlak bij een belangrijke splitsing van het bloedvat. De halsslagader splitst zich in een tak naar de hersenen, de arteria carotis interna, die behandeld moet worden en een tak naar het gelaat en de hals zelf, de arteria carotis externa. Regelmatig is de vernauwing in de interna zo dicht bij deze splitsing gelegen dat de stent uiteindelijk over de aftakking naar de externa heen moet worden geplaatst.

Bij het huidige onderzoek is gekeken naar de doorgankelijkheid op lange termijn van de arteria carotis externa na stentplaatsing in de halsslagader. Hierbij werd gebruikgemaakt van duplexonderzoek. Dit is een onderzoek waarmee middels geluidsgolven van buitenaf de doorgankelijkheid van een bloedvat kan worden beoordeeld. De behandelde slagader werd vergeleken met de onbehandelde slagader aan de andere kant in de hals.

We hebben aangetoond dat er door het plaatsen van een stent in de halsslagader vaker een vernauwing van de externa optreedt dan aan de onbehandelde zijde. Dit effect treedt vaker, maar niet uitsluitend, op bij patiënten waarbij de stent over de oorsprong van de externa heen geplaatst wordt.

De externa speelt een ondergeschikte, maar niet onbeduidende rol in de doorbloeding van het hoofd. In sommige gevallen kan het vat een belangrijke alternatieve bloedvoorziening 'collaterale route' voor de hersenen vormen. Het doorgankelijk blijven van de externa is dus wel degelijk iets om tijdens de behandeling zo mogelijk na te streven.

Sinds enkele jaren zijn er steeds meer stents op de markt, die heel accuraat te plaatsen zijn, waardoor het in veel minder gevallen nodig is om de stent over de oorsprong van de externa heen te plaatsen. Was dit bij de eerste generaties stents nog standaard, nu lukt het in meer dan 50% van de gevallen om de stent uitsluitend in de interna te plaatsen en zo de oorsprong van de externa 'met rust te laten'. Mogelijk kunnen volgende generatie stents, door verandering in de configuratie wat dit betreft een nog betere score halen.



abstract 1

BACKGROUND: Carotid angioplasty and stenting (CAS) for recurrent stenosis after carotid endarterectomy (CEA) has been proposed as an alternative to redo CEA. Although early results are encouraging, the extended durability remains unknown. We present the long-term surveillance results of CAS for post-CEA restenosis.

METHODS: Between 1998 and 2004, 57 CAS procedures were performed in 55 patients (36 men) with a mean age of 70 years. The mean interval between CEA and CAS was 83 months (range, 6 to 245). Nine patients (16%) were symptomatic.

RESULTS: CAS was performed successfully in all patients. No deaths or strokes occurred. A periprocedural transient ischemic attack (TIA) occurred in two patients. During a mean follow-up of 36 months (range, 12 to 72 months), two patients exhibited ipsilateral cerebral symptoms (1 TIA, 1 minor stroke). In 11 patients (19%), in-stent restenosis ($\geq 50\%$) was detected post-CAS at month 3 ($n = 3$), 12 ($n = 3$), 24 ($n = 2$), 36 ($n = 1$), 48 ($n = 1$), and 60 ($n = 1$). The cumulative rates of in-stent restenosis-free survival at 1, 2, 3, and 4 years were 93%, 85%, 82%, and 76%, respectively. Redo procedures were performed in six patients, three each received repeat angioplasty and repeat CEA with stent removal. The cumulative rates of freedom from reintervention at 1, 2, 3, and 4 years were 96%, 94%, 90%, and 84%, respectively.

CONCLUSION: Carotid angioplasty and stenting for recurrent stenosis after CEA can be performed with a low incidence of periprocedural complications with durable protection from stroke. The rate of in-stent recurrent stenosis is high, however, and does not only occur early after CAS but is an ongoing process

Het monitoren van bloedplaatjes-aggregatie remmende therapie

abstract 2

OBJECTIVE: To evaluate the long-term effect of carotid angioplasty and stenting (CAS) of the internal carotid artery (ICA) on the ipsilateral external carotid artery (ECA).

SUBJECTS AND METHODS: We prospectively registered the pre- and post-interventional duplex scans obtained from 312 patients (mean age 70 years) who underwent CAS. Duplex scans were scheduled the day before CAS, 3 and 12 months post-procedurally and yearly thereafter, to study progression of obstructive disease in the ipsilateral ECA compared to the contralateral ECA. The duplex ultrasound criteria used to identify ECA stenosis $\geq 50\%$ were Peak Systolic Velocities of ≥ 125 cm/s.

RESULTS: Preprocedural evaluation of the ipsilateral ECA demonstrated $\geq 50\%$ stenosis in 32.7% of cases vs 30% contralateral. Both ipsilateral and contralateral 3 (1%) ECA occlusions were noted. After stenting 5 (1.8%) occlusions were seen vs 1% contralateral. No additional ipsilateral occlusions and 2 additional contralateral occlusions were noted at extended follow-up. The prevalence of $\geq 50\%$ stenosis of the ipsilateral ECA (Kaplan-Meier estimates) progressed from 49.1% at 3, to 56.4%, 64.7%, 78.2%, 72.3%, and 74% at 12, 24, 36, 48, and 60 months respectively. Contralateral prevalences were 31.3%, 37.7%, 41.7%, 43.1%, 46.0%, and 47.2% respectively ($p < 0.001$). Progression of stenosis was more pronounced in 234 patients (75%) with over-stenting of the carotid bifurcation ($p = 0.004$).

CONCLUSION: Our results show that significant progression of $\geq 50\%$ stenosis in the ipsilateral ECA occurs after CAS. There was greater progression of disease in the ipsilateral compared with the contralateral ECA. Progression of disease in the ECA did not lead to the occurrence of occlusion during follow up



door Wouter van Werkum,
researchcharts R&D Cardiologie

Om een acute trombose van een in een coronair arterie geplaatste stent te voorkomen, worden patiënten na een dotterbehandeling behandeld met de combinatie aspirine en clopidogrel. Echter, diverse onderzoeken hebben aangetoond dat de individuele respons op aspirine en clopidogrel zeer variabel is. Een verminderde respons zou het optreden van trombotische complicaties wellicht kunnen voorspellen. Tot voor kort was alleen de klassieke lichtaggregatie voorhanden: het is echter ondoenlijk om bij elke patiënt deze arbeidsintensieve test uit te voeren. Recent zijn er een groot aantal nieuwe – deels automatische bedside tests – bloedplaatjes functietesten op de markt gekomen. Deze dienen uiteraard gevalideerd te worden. Onlangs hebben wij een van deze nieuw testen (een flowcytometrische assay (zgn. VASP-fosforylatie) vergeleken met de ‘gouden standaard’ lichttransmissie aggregometrie in de beoordeling van het effect van clopidogrel. We hebben laten zien, dat er een duidelijke correlatie is tussen de metingen met beide testen.

Het merendeel van de patiënten die in ons ziekenhuis voor een dotterbehandeling komen, worden vooraf getest op zogenaamde ‘aspirineresistentie’ en ‘clopidogrelresistentie’ met behulp van lichtaggregatie als ook met de nieuwe beschikbare testen. Vooral nog wordt de dosering van aspirine en/of clopidogrel nog niet aangepast op geleide van de absolute bloedplaatjesremming. Echter, in de (nabije) toekomst zullen deze dosisaanpassingen wel worden gedaan op basis van beter gevalideerde en gestandaardiseerde testen. Met beide publicaties hebben wij aangetoond dat de effecten van clopidogreltherapie goed meetbaar zijn met het in het St. Antonius Ziekenhuis voorhanden zijnde arsenaal van bloedplaatjesfunctietesten.

Referenties.:

- 1) *Evaluation of the platelet response to clopidogrel with light transmittance aggregometry: peak aggregation or late aggregation?* *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2007;5(4):884-6.
- 2) *The flow cytometric VASP-assay can be used to determine the effectiveness of clopidogrel in patients treated with abciximab.* *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2007;5(4),881-883.

Methodological aspects of blood pressure measurement and adherence to antihypertensive drug therapy



door Richard L. Braam, AIOS Cardiologie

Hypertensie is een veel voorkomende en belangrijke risicofactor voor het optreden van hart- en vaatziekten. Vanzelfsprekend zijn voor het vaststellen van hypertensie en het vervolgen van patiënten met hypertensie nauwkeurige bloeddrukmetingen van groot belang. Traditioneel wordt de bloeddruk gemeten met een kwikmanometer en een stethoscoop. Deze methode moest verlaten worden, enerzijds vanwege milieuaspecten en anderzijds omdat de kunst van een 'state-of-the-art' bloeddrukmeting steeds minder beheerst wordt en steeds betere automatisch metende apparaten ter beschikking zijn gekomen. Verreweg de meeste van deze automatische apparaten meten de bloeddruk volgens het oscillometrische principe. Hierbij worden trillingen in de bloeddrukmanchet, die geregistreerd worden tijdens verlagen van de druk, gebruikt om de bloeddruk te bepalen. Feitelijk wordt bij deze methode de gemiddelde bloeddruk gemeten en met behulp van een rekenmodel de boven- en onderdruk berekend (en dus niet gemeten!). De vraag is of deze apparaten wel nauwkeurig genoeg zijn. In het eerste deel van mijn proefschrift hebben wij dit dan ook voor een aantal apparaten onderzocht. In het tweede deel van mijn proefschrift belicht ik een belangrijk probleem, namelijk therapieontrouw. Bij de behandeling van hypertensie is de therapietrouw op de lange termijn vaak onvoldoende. Het ontbreekt de arts op dit moment aan objectieve methoden

om de therapietrouw te meten. In mijn proefschrift gebruikten wij de stof bromide voor het objectief meten van de therapietrouw. Bromide werd in verschillende doseringen geslikt door een groep vrijwilligers. De gegevens uit deze vrijwilligersstudie werden vervolgens gebruikt om de therapietrouw te monitoren bij een groep patiënten met hypertensie.

De eerste aanzet tot mijn onderzoek was een wetenschappelijke stage bij een van mijn latere promotores prof.dr. Theo Thien, tot voor kort verbonden aan de vakgroep Interne Geneeskunde van de Radboud Universiteit Nijmegen. Theo is een zeer aimabele en humoristische man die mij erg heeft gestimuleerd om naast mijn opleiding tot cardioloog wetenschappelijk actief te blijven. Ik had de samenwerking met hem en vele andere collega's uit Nijmegen niet willen missen. Diverse leden van de maatschap Cardiologie van het St. Antonius Ziekenhuis zijn altijd geïnteresseerd geweest naar de vorderingen van mijn onderzoek. Via mijn promotie is bovendien de link die er van oudsher al bestond tussen de hypertensievakgroep uit Amsterdam en Nijmegen weer geactiveerd: we gaan met Willem-Jan Bos, nefroloog in het Antonius verder onderzoek doen naar de nauwkeurigheid van automatische bloeddrukmeters.

Richard Braam is gepromoveerd op 31 januari 2007 aan de Radboud Universiteit Nijmegen

Naar een 'WMO LIGHT'? Toetsingsperikelen

Regelmatig worden problemen gerapporteerd over de toepassing van de Wet Medisch-wetenschappelijk Onderzoek met mensen (WMO) bij niet-geneesmiddelenonderzoek, zoals bij:

- vergelijking van bepaalde chirurgische of gedragsmatige werkwijzen;
- meting van normaalwaarden;
- onderzoek met vragenlijsten al of niet in patiëntcontrole onderzoek;
- langlopende follow-up studies waarin ook screening plaatsheeft.

Naarmate deze onderzoeken meer 'indringend' zijn, valt het onderzoek natuurlijk meer onder de WMO.

Welke scheidslijnen zijn te trekken en is de gewone medisch-wetenschappelijke toetsing niet voldoende?

Het toetsingskader van de WMO is op zulk onderzoek niet goed toegesneden. Onderzoekers moeten zich in bochten wringen om het ABR-formulier goed in te vullen, het vereiste informed consent formulier komt bij dit type onderzoek overtrokken over. Dit geldt nog sterker voor datgene wat over de (uitsluiting van) de verplichte verzekering wordt opgemerkt. Volledige toetsing van het onderzoek door een Medisch-Ethische ToetsingsCommissie (METC) of zelfs de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) is dan overdreven langdurig, kostbaar en ergerniswekkend.

Vandaar dat het idee rees voor een 'WMO light'. Deze term viel overigens tijdens een algemene bestuursvergadering van de FMWV in aanwezigheid van de CCMO-secretaris dr. Marcel Kenter.

In de komende maanden zal de FMWV proberen ervaringen van onderzoekers te bundelen en na overleg met de CCMO een voorstel doen voor een dergelijke 'WMO light'. Bij voorkeur wordt deze ingepast in de bestaande WMO, bijvoorbeeld door hierop gerichte documenten die de CCMO voor erkende toetsingscommissies kan uitvaardigen. Als we daar niet mee uitkomen, zal wetswijziging moeten worden voorgesteld, hetgeen geruime tijd vraagt.

Teneinde de voorstellen zo goed mogelijk te onderbouwen, worden onderzoekers verzocht om ervaringen met in het licht van het protocol 'overdreven' toetsing te melden aan de jurist van de FMWV, Mr. Evert-Ben van Veen van MEDLAW consult, via eb.vanveen@medlaw.nl, gaarne met afschrift aan j.devries@federa.org.

Referentie:

Federabulletin Jaargang 4 Nummer 1, april 2007

Nieuws van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen p. 5 van 9.

Case 112: Pituitary stalk transection syndrome with ectopic posterior pituitary gland

van der Linden AS, van Es HW

*door Diana van der Linden,
AIOS Radiologie*



Radiology 2007;242(1):302-304.

Groeihormoondeficiëntie is een veel voorkomende endocrinologische oorzaak van groeiretardatie. Deze deficiëntie kan zowel idiopathisch als op basis van een organische oorzaak voorkomen. De idiopathische vorm komt zelden voor en een klinisch geïsoleerde groeihormoondeficiëntie kan progressie vertonen naar een deficiëntie van meerdere hypofysehormonen. Op basis van de kliniek is deze progressie niet betrouwbaar te voorspellen.

Geïsoleerde groeihormoondeficiëntie en multiple hypofyse hormoondeficiëntie kunnen beide onderdeel zijn van het zogenaamde 'Pituitary Stalk Transection Syndrome'. Karakteristiek voor dit syndroom zijn een niet zichtbare hypofysesteel en hypoplasie van de voorkwab. Een volledig afwezige hypofysesteel is geassocieerd met een deficiëntie van multiple hormonen. Bij een meisje van elf jaar werd een MRI vervaardigd ter evaluatie van een groeihormoondeficiëntie. Het meisje was a terme geboren met een normaal geboortegewicht en lengte, maar ontwikkelde twee dagen post partum ernstige hypoglycemie en convulsies.

De MRI toonde een afwezigheid van de hypofysesteel en een ectopisch gelegen neurohypofyse. In deze casus is zowel de voorgeschiedenis (ernstige neonatale hypoglycemie als groeihormoondeficiëntie) als de MRI suggestief voor een deficiëntie van meerdere hypofysehormonen. Patiënten met een dergelijk beeld kunnen uiteindelijk een volledige deficiëntie van de hypofysevoorkwab ontwikkelen, ook nog tot in de 2de en 3de decade van het leven. Follow-up van deze patiënten is essentieel.

Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis



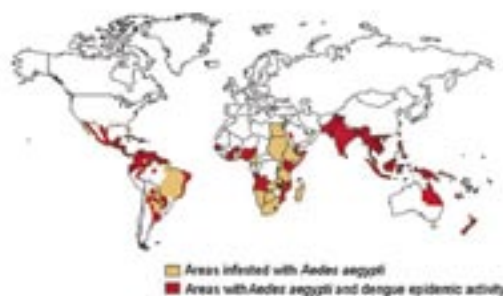
door **A.J. Meinders**,
internist/intensivist

Met de toename van het internationale vliegverkeer en het bezoek aan tropische gebieden neemt de incidentie van tropische ziekten in niet endemische gebieden toe. In ons ziekenhuis werden de afgelopen jaren negen patiënten met Dengue, knokkelkoorts, gediagnosticeerd. Dengue is een ziekte die wordt veroorzaakt door een arbovirus dat wordt overgebracht door de beet van een mug. Deze mug, de *Aedes aegypti*, bijt in tegenstelling tot de muggen die malaria veroorzaken overdag. Meestal verloopt een Dengue-infectie subklinisch of met een griepachtig ziektebeeld. Het kan echter ook lijden tot een ernstige septische ziekte met diffuus intravasale stolling, dit wordt het Dengue Shock Syndrome genoemd. Een gerichte behandeling is niet voorhanden en is daarom ondersteunend van aard.

Wij beschreven een patiënt die na een bezoek aan Suriname waar de ziekte endemisch is, ziek werd en een ernstige sepsis ontwikkelde. Banale verwekkers en malaria werden uitgesloten, de ziekte van Weill (leptospirose) auto-immuunziekten en zeldzame infectieziekten werden dat eveneens. Serologisch onderzoek toonde aan dat de ziekte bleek te berusten op een Dengue virusinfectie. Opvallend was dat naast de diffuus intravasale stolling, nierinsufficiëntie en een ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) er een zeer ernstige rhabdomyolyse ontstond. Dit laatste is een zeer zeldzame en nauwelijks beschreven symptoom van deze ziekte. Uiteindelijk was de ziekte zo overweldigend dat de patiënt ondanks ondersteunende behandeling aan multi orgaanfalen overleed. Dengue Shock Syndrome is de meest levensbedreigende uiting van een van de meest voorkomende infectieziekten in de tropen. Het beloop van Dengue-infecties is zeer wisselend, van onduidelijke griepachtige klachten tot een bovenbeschreven dodelijk multi orgaanfalen. De meeste infecties verlo-

pen subklinisch. Het ontbreken van een goed vaccin en een gerichte behandeling en de toename van het reizigersverkeer maken dat het aantal Dengue-infecties zal toenemen en dat dus de kans op een ernstige presentatie groter is. Dengue moet altijd in de differentiaal diagnose van een patiënt met koorts uit een endemisch gebied worden overwogen. Goede preventieve maatregelen als het gebruik van DEET en het dragen van beschermende kleding worden geadviseerd bij bezoek aan een endemisch gebied.

World Distribution of Dengue - 2005



Referenties:

- 1) den Ouden H, Snee PHTJ, Tersmette M, Meinders AJ, Biesma DH. Denk aan Dengue. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 2006;5:199-205.
- 2) Karakus A., Banga N., Voorn GP, Meinders AJ Dengue shock syndrome and rhabdomyolysis. *Neth J Med.* 2007;65(2):78-81.



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 van een product

Voor het verkrijgen van een patent wendt u zich tot een octrooigemachtigde. Een dergelijke gemachtigde staat onder ede. Aan hem kunt u alles vertellen. Hij stelt samen met u een aanvraag op. Dat kunt u nooit alleen want het taalgebruik dat uw patent beschrijft, bent u niet machtig.

Uw gemachtigde doet alles om uw patent claims zo voordelig mogelijk op te stellen. Hij beschouwt uw patent ook een beetje als zijn baby. Zo gauw de indiening bij het Europees Octrooibureau (in Rijswijk gevestigd) heeft plaatsgehad, gaat uw 'priority date' (PD) in. De 'geboortedatum van uw kind'. Deze datum wordt erkend door alle landen die het PCT (Patent Cooperation Treaty) verdrag hebben ondertekend. Dat is een internationale overeenkomst die de aangesloten landen verplicht deze datum

als definitieve aanvraagdatum te erkennen.

In de periode die volgt op deze indieningsdatum wordt een 'nieuwheidsonderzoek' gestart. Dat kunt u zelf laten doen in Rijswijk. Laat u dat doen, dan bent u hiervoor al gauw 8.000 tot 10.000 euro kwijt. U heeft dan tot een jaar de tijd om te beslissen in welke landen u het patent wilt laten registreren. Welke landen u moet kiezen hangt weer helemaal van de aard van uw product af.

De geldigheid van een patent is wisselend, maar de meeste landen erkennen het 15 tot 20 jaar. Zolang u uw PD nog niet heeft, kunt u niet naar de industrie stappen of erover publiceren want dan is het idee bekend en heeft u geen rechten meer op een patentering. Met een bedrijf gaan praten, kan wel nadat u beiden een degelijk

'Confidentiality agreement' heeft ondertekend.

Als het dan zover is en u heeft uw uitzicht op een patent omdat er niet een ander met hetzelfde idee bezig is, kan u het idee in licentie aanbieden aan een producent. U bent dan al inmiddels vele duizenden euro's lichter. Aan een licentiecontract zitten vele haken en ogen en u dient op uw hoede te zijn dat ze het product niet net iets wijzigen en er alsnog mee aan de haal gaan. U staat dan met lege handen. Mocht het lukken om in dat eerste jaar enkele prototypen te evalueren, dan kunt u zien of het wat wordt. Wordt het niets, dan kunt u tenminste tijdig stoppen; zonder een forse deuk in uw pensioen te slaan!

Screening for pulmonary arteriovenous malformation using transthoracic echocardiography: A prospective study



door Marco van Gent, AIOS Cardiologie

Hereditaire hemorrhagische teleangiectasia (HHT), ook wel de ziekte van Rendu-Osler-Weber genoemd, is een autosomaal dominante, vasculaire aandoening. Karakteristiek zijn mucocutane teleangiëctasieën, maar ook grotere arterioveneuze malformaties komen frequent voor. Van deze laatste komen pulmonale arterioveneuze malformaties (PAVM's) vrij vaak voor, namelijk bij ongeveer 40% van de Nederlandse patiënten. Ze vormen een abnormale verbinding tussen longslagader en longader en veroorzaken zo een rechts-links shunt en dientengevolge hypoxemie. Dit kan aanleiding geven tot o.a. dyspnoe. Doordat de longhaarvaten worden 'omzeild' hebben patiënten met PAVM's een verhoogd risico op een CVA en hersenabces. Ook kunnen ze aanleiding geven tot - soms ernstige - bloedingen. Vanwege deze potentieel gevaarlijke complicaties is behandeling van PAVM's geïndiceerd, ook als patiënten asymptomatisch zijn. De behandeling gebeurt op de afdeling Radiologie middels embolisatie met zogenaamde 'plugs' of 'coils', waardoor de abnormale bloedvaten worden afgesloten.

Om PAVM's op te sporen, kan gebruik worden gemaakt van o.a. pulsoximetrie, thoraxfoto, shunt-meting (met 100% zuurstof), CT-thorax en contrast echocardiografie (CE). Bij laatstgenoemde techniek wordt gebruikgemaakt van het spontaan contrast van zogenaamde microbelletjes lucht in een geschudde fysiologische zoutoplossing, die dan intraveneus wordt toegediend. In normale omstandigheden worden de microbelletjes gefilterd in

de longcirculatie, maar in aanwezigheid van een PAVM kan dit contrast door shunting ook in de linker harthelft worden waargenomen. Doel van het onderzoek is de waarde van CE als screeningsmethode te vergelijken met de overige onderzoeken en in het bijzonder met de CT-thorax, die veelal als gouden standaard wordt gebruikt. Op dit moment zijn bijna 300 patiënten prospectief geïncludeerd, die gescreend zijn met alle bovenstaande methoden. De voorlopige resultaten tonen dat CE een zeer goede negatief voorspellende waarde heeft. Dit betekent in de praktijk dat met CE bijna geen PAVM's worden gemist hetgeen een belangrijke voorwaarde is voor een screeningstechniek. Wellicht dat deze eenvoudige, goedkope en weinig belastende techniek dan ook een centrale plaats zal gaan innemen in de screening op aanwezigheid van PAVM's.

St. Antonius Ziekenhuis lanceert digitaal repository

Het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein beschikt sinds kort als eerste niet-academisch ziekenhuis in Nederland over een digitaal repository.

In dit digitale archief, STAR gedoopt (SinT Antonius Repository), zijn alle wetenschappelijke publicaties van het ziekenhuis opgeslagen. Dat zijn er op moment van schrijven zo'n 5.600. Ruim de helft daarvan bestaat uit artikelen uit peer reviewed tijdschriften, de andere helft uit niet peer reviewed artikelen, bijdragen aan boeken, abstracts en dissertaties.

STAR is het initiatief van de Medische Bibliotheek van het ziekenhuis. Waar de meeste universiteiten kiezen voor het laten vullen van het repository door de auteurs zelf, koos het St Antonius Ziekenhuis ervoor om zelf het heft in handen te nemen, en STAR centraal te vullen. De dekking die op deze wijze verkregen wordt, blijkt aanzienlijk hoger te zijn. Waar mogelijk worden aan iedere referentie

links toegevoegd naar de volledig elektronische versies. Dat laatste maakt het tot een echt repository. Met digitale repositories proberen wetenschappelijke instellingen de toegankelijkheid van wetenschappelijke literatuur te vergroten. Een aanzienlijke hobbel daarbij kan het beleid van uitgeverij zijn. Er zijn gelukkig uitgeverij die de artikelen vrij beschikbaar stellen (open access) al dan niet na een bepaalde periode. Daarentegen zijn er ook uitgeverij met een wat andere benadering. Zij verbieden het opnemen van het gepubliceerde artikel in een repository. Dat kan in sommige gevallen omzeild worden door het opnemen van pre-prints (het definitieve manuscript) in de database.

Daarnaast hebben repositories nog twee andere functies. Zij archiveren de literatuur en versterken het wetenschappelijke imago van de instelling. Op dit moment is STAR alleen nog binnen het St. Antonius Ziekenhuis toegankelijk. De volgende stap is om het ook extern open te stellen. Dan zal het een echte bijdrage kunnen leveren aan het zichtbaar maken van de wetenschappelijke productie van het ziekenhuis.

Tot slot biedt een repository de mogelijkheid om een aantal aardige statistieken te verzamelen. Zo heeft een eerste analyse

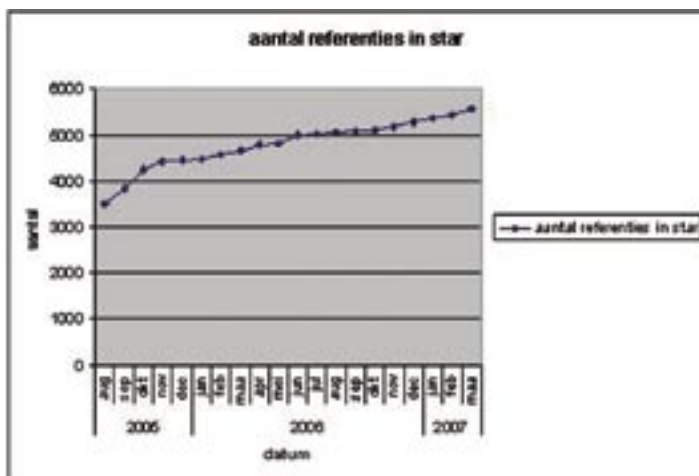
geleerd dat er zeven (oud-)stafleden binnen het St. Antonius Ziekenhuis zijn die maar liefst 100 of meer peer reviewed artikelen op hun naam hebben staan. In deze groep van zeven wordt de historie van het ziekenhuis als long-, hart- en vaatcentrum duidelijk weerspiegeld.

Standaard procedures geneesmiddelenonderzoek verplicht voor onderzoeks- centra sedert invoering EU Clinical Trial Directive.

Clinical Trial Service (CTS) levert SOP's (Standard Operating Procedures) voor artsen in klinisch geneesmiddelenonderzoek.



Kwaliteit is het sleutelwoord bij klinisch geneesmiddelenonderzoek. Door hoge kwaliteit te leveren en te handhaven, kan de veiligheid van de patiënt worden gewaarborgd en levert het onderzoek betrouwbare resultaten op. Kwaliteit kan alleen gegarandeerd worden indien iedereen die bij geneesmiddelenonderzoek betrokken is volgens vastgestelde werkvoorschriften werkt. Voor geneesmiddelenonderzoek zijn de meeste van deze procedures ook wettelijk vastgelegd in de (inter)nationale wet- en regelgeving (o.a. WMO, ICH-GCP, European CTD (2001/20/EG) en de Kwaliteitswet voor Zorginstellingen). CTS heeft een praktisch (digitaal) kwaliteitshandboek ontwikkeld voor het opzetten, uitvoeren en evalueren van klinisch geneesmiddelenonderzoek waarin deze procedures staan beschreven: SOP's for sites; Standaard Procedures Geneesmiddelenonderzoek voor onderzoekscentra. Op dit moment zijn Standard Operating Procedures (SOP's) verplicht voor alle investigator-initiated trials en is de Inspectie voor de Gezondheidszorg van mening dat 'een verantwoorde, consequente en GCP-correcte uitvoering van klinisch onderzoek onmogelijk is zonder duidelijke protocollen en/of werkprocedures voor de (alle of in elk geval alle kritische) stappen en processen binnen een onderzoek.'



Bovenstaande tabel geeft een indruk van de groei van STAR in de afgelopen jaren.



Damoiseaux J, Rijkers G, Tervaert JW

Pneumococcal vaccination does not increase circulating levels of IgM antibodies to oxidized LDL in humans and therefore precludes an anti-atherogenic effect

Atherosclerosis 2007;190(1):10-11.

Pneumococceenvaccinatie zou een anti-atherogeen effect hebben door een toename van IgM antilichamen gericht tegen geoxideerd low density lipoproteïnen (oxLDL) te bewerkstelligen. In een heldere brief aan de editor presenteren de auteurs hun resultaten, waarin ze in meer detail naar subtypen van anti-oxLDL antilichamen in kinderen en volwassenen hebben gekeken, die gevaccineerd zijn met een 23-valent pneumococceen polysaccharide vaccin. IgG en IgM antilichamen gericht tegen twee vormen van oxLDL, t.w. malondialdehyde-gemodificeerd LDL en koper-gemodificeerd LDL, bleken geen verschillen voor en na vaccinatie op te leveren. De auteurs weerleggen hiermee dat er een wetenschappelijke basis is voor de hypothese dat pneumococceenvaccinatie een anti-atherogeen effect heeft.



Hacking HG, Post MW, Schepers VP, Visser-Meily JM, Lindemans E

A comparison of 3 generic Health Status Questionnaires among stroke patients

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

In een studie bij 198 patiënten zijn een jaar na een cerebro-vasculair accident vier verschillende algemene gezondheidsvragenlijsten afgenomen. Hierbij is gebleken dat deze vragenlijsten onderling nauwelijks uitwisselbaar zijn (spearmans correlations ≤ 0.6). Voor de fysieke en sociale aspecten kan bij deze patiënten het beste het SIP68 gebruikt worden, terwijl de SF-36 meer geschikt is voor in kaart brengen van mentale gevolgen van een CVA.



Biemans JMA, Smeets L, Kelder JC, van Heeswijk JPM, Moll FL, Teijink JAW

Optimale positie van de patiënt bij catheterisatie van de vena subclavia: in Trendelenburgligging, zonder rol tussen de schouderbladen

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2007;151(4):243-247.

Deze studie onderzoekt wat de optimale ligging van een patiënt is tijdens catheterisatie van de vena subclavia. Hiertoe werden 26 gezonde vrijwilligers onderzocht. De vena subclavia diameter werd echografisch afgebeeld in vier verschillende posities. Het bleek dat voor een succesvolle catheterisatie van de vena subclavia de patiënt het best in 'Trendelenburgpositie' kan liggen zonder steun tussen de schouderbladen, waarbij bij voorkeur de rechter vena subclavia wordt aangeprikt.



Kruit A, Grutters JC, Gerritsen WB, Kos S, Wodzig WK, van den Bosch JM, Ruven HJ

ACE I/D corrected Z-scores to identify normal and elevated ACE activity in sarcoidosis

Respiratory Medicine 2007;101(3):510-515.

Reeds lang bestaat discussie over de waarde van een verhoogde activiteit van serum angiotensin convertend enzyme (ACE) als laboratoriumbepaling bij sarcoïdose. Een van de oorzaken is een veelvoorkomend genetisch polymorfisme, het zogenaamde insertie/deletie (I/D) polymorfisme in het ACE gen, dat er toe leidt dat normaalwaarden van ACE in gezonde vrijwilligers verschillend zijn. Rekening houdend met dit I/D polymorfisme bleek 8% van de normale ACE uitslagen geclassificeerd als verhoogd of vice versa. Dit onderzoek toont niet alleen aan dat de nauwkeurigheid van de ACE bepaling flink te verbeteren is, maar ook dat de discussie over de waarde van de ACE bepaling bij sarcoïdose gevoerd dient te worden met inachtneming van het I/D polymorfisme.



*Sijmons EA, Lankveld MA, Witteveen PO,
Peeters PH, Koot VC,
Schagen van Leeuwen JH*

Compliance to clinical guidelines for early-stage epithelia ovarian cancer in relation to patient outcome

European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology 2007;131(2):203-208.

Om te beoordelen of de richtlijnen voor chirurgische stadiëring en adjuvante behandeling van vroege ovariumcarcinomen ook daadwerkelijk gevolgd werden in Midden-Nederland, hebben de auteurs klinische gegevens van 125 patiënten onderzocht. 33% was optimaal gestadieerd. Richtlijnen voor adjuvante chemo- en radiotherapie werden bij alle graad 1- en bij 75% van de graad 2- en 3-patiënten gevolgd. De 5-jaars overleving in de optimaal gestadieerde groep was beter (98%) dan in de niet optimaal gestadieerde groep (69%). De auteurs concluderen dat incomplete chirurgische stadiëring tot misclassificatie en onderbehandeling



leidt. Ze pleiten voor onderzoek naar de factoren die het volgen van de richtlijnen belemmeren.

*van Hees BC, Veldman-Ariesen MJ,
de Jongh BM, Tersmette M, van Pelt W*

Regional and seasonal differences in incidences and antibiotic resistance of Campylobacter from a nationwide surveillance study in The Netherlands: an overview of 2000–2004

Clinical Microbiology & Infection 2007;13(3):305-310.

Tussen 2000 en 2004 werden data verzameld van Campylobacter infecties in Nederlandse regio's met in totaal 12 miljoen inwoners. Analyses werden uitgevoerd op basis van seizoenen, geografische regio en urbanisatiegraad. Er bleken correlaties te bestaan tussen de frequentie en regio (noord meer dan zuid), urbanisatiegraad (stedelijke meer dan landelijke) en seizoenen (zomer meer dan winter). Verder bleek er een stabiel resistentiepatroon voor fluoroquinolonen (35%) en een toenemende resistentie voor erythromycine (1.9% in 2001; 2.7% in 2004). Erythromycine-resistentie werd vaker in meer zuidelijke en stedelijke gebieden gevonden.



*Schepens MA, Kelder JC, Morshuis
WJ, Heijmen RH, van Dongen EP, ter
Beek HT*

Long-term follow-up after thoracoabdominal aortic aneurysm repair

Annals of Thoracic Surgery 2007;83(2):S851-S855.

De lange termijnresultaten van thoracoabdominale aorta aneurysma (TAAA) chirurgie werden onderzocht door gegevens van 500 patiënten (tussen 1981 en 2006) te evalueren. De overleving werd vergeleken met een gematchte Nederlandse populatie. Vooral in de eerste negen maanden postoperatief is er een verhoogd overlijdensrisico. Verminderde linkerkamerfunctie, hoge leeftijd, postoperatieve dialyse en neurologische problemen hebben een negatief effect. De 5- en 20-jaars overleving na TAAA chirurgie is 63% en 6% en in de gematchte populatie 99% en 15%. Vooral het vermijden van postoperatieve problemen als hiervoor genoemd en electief opereren van jongere patiënten zal



de kansen op lange overleving moeten doen toenemen.

*Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ,
Koeleman BP, Lindhout D, Ploos van
Amstel JK, Westermann CJ*

Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia

Journal of medical genetics 2006;43(4):371-377.

Hereditary hemorrhagische teleangiectasie (HHT) is een autosomaal dominante aandoening, gekenmerkt door vasculaire malformaties in verschillende orgaan-systemen. In deze studie werd het voorkomen van de verschillende vasculaire malformaties (long, hersenen, lever en darmen) vergeleken tussen de twee belangrijkste HHT-typen (HHT type 1 en HHT type 2) en binnen het type tussen mannen en vrouwen. Long- en hersenmalformaties komen vaker voor bij het HHT type 1. Levermalformaties komen frequenter voor bij HHT type 2 en de darmafwijkingen zijn geassocieerd met zowel type 1 als type 2. Binnen HHT type 1 komen long- en levermalformaties vaker voor bij vrouwen en binnen HHT type 2 komen alleen de levermalformaties vaker voor bij vrouwen.



van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, Deneer VH, van den Bosch JM, Leufkens HG

Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes

Journal of Hypertension 2007;25:235-239.

Angiotensin-converting enzyme (ACE)-remmers verlagen naast de bloeddruk ook de hoestprikkeldrempel. Dit laatste zou mogelijk kunnen beschermen tegen een pneumonie. In een populatiestudie is het gebruik van ACE-remmers vergeleken tussen 4.719 patiënten met een pneumonie en 15.322 controlepatiënten. Het blijkt dat het gebruik van ACE-remmers een significante bescherming geeft tegen een pneumonie (28% risicoreductie). Het effect was het sterkste in patiënten met een beroerte in de voorgeschiedenis. Beroerte is een risicofactor voor een pneumonie veroorzaakt door aspiratie.



van Oostrom AJ, Alipour A, Plokker HW, Sniderman AD, Cabezas MC

The metabolic syndrome in relation to complement component 3 and postprandial lipemia in patients from an outpatient lipid clinic and healthy volunteers

Atherosclerosis 2007;190(1):167-173.

Het metaboolsyndroom, oftewel insuline resistentie syndroom, wordt gekarakteriseerd door een gestoord vetzuurmetabolisme waarbij verhoging van vrije vetzuren een directe invloed heeft op insulineresistentie van perifere organen en endotheelfunctie. Recent is vastgesteld dat complement component 3 (C3), een eiwit met een centrale rol in het innate immuunsysteem, een risicofactor voor diabetes is. In analogie met insuline en insulineresistentie is de rol van C3, in relatie met het vrije vetzuurmetabolisme, onderzocht. Gebleken is dat C3 en postprandiale lipemie geassocieerd zijn met het metaboolsyndroom. Tevens lijkt C3 een goede marker te zijn om individuen met een metaboolsyndroom te identificeren.



Hermans H, Post MC, Thijs V, Spaepen M, Budts WI

Increased prevalence of migraine in adult congenital heart disease

Heart 2007;93(3):361-362.

In deze studie werden de prevalenties en karakteristieken van migraine vergeleken tussen patiënten met een congenitale hartaandoening in aanwezigheid van een rechts-linksshunt (RLS) (n=40), een congenitale hartaandoening zonder RLS (n=40), en een controlegroep, gematched op leeftijd en geslacht (n=40).

De prevalentie van migraine en de karakteristieken (frequentie, ernst en duur van de hoofdpijn) waren niet verschillend tussen de drie groepen. Echter, de prevalentie van migraine met aura was significant hoger in de patiënten met een congenitale hartaandoening zowel met (40%) als zonder (32.5%) RLS, in vergelijking met de controlegroep (5%). Als onafhankelijke voorspellers voor migraine met aura werden gevonden: type patiënt (wel of geen congenitale hartaandoening) en de hemoglobineconcentratie

Beschrijvende statistiek: Levensgeluk gemeten



door Ellen Tromp,
methodoloog/epidemioloog

In de statistiek is bijna alles meetbaar. Zo ook ons 'levensgeluk'. Zelf heb ik de proef op de som genomen en aan twintig mensen in mijn omgeving de volgende vragen voorgelegd:

1. Als ik mijn leven over zou mogen doen, zou ik het op dezelfde manier doen;
2. De meeste anderen hebben het beter dan ik;
3. Ik heb het naar mijn zin;
4. Het leven is zwaar;
5. Ik voel mij eenzaam.

De antwoordmogelijkheden op deze vragen zijn op nominaal meetniveau en lopen van

1. wel;
2. ten dele;
3. niet.

Na hercodering van de drie negatief geformuleerde geluksitems, zijn de scores van de vijf vragen bij elkaar opgeteld. De totaal score voor 'geluk' varieert van de score 5 (zeer ongelukkig) tot score 15 (zeer gelukkig): zie tabel 1.

Gemiddelde, mediaan en modus

Het gemiddelde levensgeluk van alle ondervraagde personen is $(12 + 11 + \dots + 5 + 10) / 20 = 10,6$. Er is echter één persoon (persoon 19) met score 5. Deze score wijkt nogal af van de rest en trekt het gemiddelde naar beneden. Wanneer er extreme scores zijn, kun je beter de mediaan of de modus gebruiken. De mediaan is de middelste waarde wanneer je de scores ordent van laag naar hoog. De modus is de score die het meest voorkomt in een reeks. In ons geval is de mediaan 11 en de modus 12.

Standaarddeviatie

Soms kan het gemiddelde ook om andere redenen misleidend zijn. Bij groep 1 en 2 zijn de gemiddelden gelijk, terwijl de cijfers binnen de groepen geheel anders verdeeld zijn. In de tweede groep is er veel meer spreiding in cijfers, dan in de eerste. De spreiding noemen we in de statistiek standaarddeviatie of standaardafwijking. De standaarddeviatie (SD) bereken je door het gemiddelde te nemen van het absolute verschil tussen de individuele score en het groepsgemiddelde. In ons

voorbeeld is de SD voor groep 1: $\sqrt{((12-10,6)^2 + (11-10,6)^2 + (10-10,6)^2 + \dots + (11-10,6)^2 / (n-1))} = \sqrt{(1,42 + 0,42 + 0,62 + \dots + 0,42 / 9)} = 0,699$. Voor de tweede groep is de SD 2,46. Als je nu naast de gemiddelden van beide groepen ook de SD zet, wordt het meteen duidelijk dat de verdeling binnen de beide groepen sterk verschillen.

Range en interkwartielafstand

Naast SD heb je nog een andere spreidingsmaat, namelijk de range. De range is de afstand tussen de hoogste en laagste score in de steekproef. In de eerste groep is de range 2 en in de tweede groep 8. Ook de afstand tussen twee gekozen percentielen kan een indruk van de spreiding geven. In ons voorbeeld is de 25e en 75e percentielscore (ook wel de interkwartielafstand genoemd) respectievelijk 10 en 12. Dit betekent dat ongeveer 25% van de ondervraagden een geluksscore heeft van beneden de 10 en 75% van de ondervraagden een score van 12 of lager.

Concluderend kan gezegd worden dat het met het levensgeluk van de mensen in mijn omgeving redelijk is gesteld. Zoals bovenstaande voorbeeld laat zien, is 'levensgeluk' goed meetbaar, maar helaas nog steeds in zeer beperkte mate maakbaar.

Gebruikte literatuur:

Baarda, De Goede en Van Dijkum. Basisboek Statistiek met SPSS. ISBN 90 207 3244 7.

groep 1		groep 2	
persoon	geluksscore	persoon	geluksscore
1	12	11	9
2	11	12	13
3	10	13	12
4	10	14	13
5	11	15	12
6	10	16	9
7	11	17	11
8	10	18	12
9	10	19	5
10	11	20	10

CASE REPORT

Stenttrombose, een ernstige complicatie na een dotterbehandeling



door Wouter van Werkum,
researchcharts R&D Cardiologie

Trombocyten spelen een belangrijke rol in het ontstaan van trombotische gebeurtenissen (bijv. acuut myocardinfarct) bij patiënten met coronairlijden. Daarom worden deze patiënten behandeld met aspirine en clopidogrel. Ook na een dotterbehandeling worden deze medicijnen gegeven om een trombotische afsluiting van de stent te voorkomen. Gezien de resultaten van voorgaande (eigen) onderzoeken bestaat echter het vermoeden dat sommige patiënten onvoldoende effect van bovenstaande antitrombotische medicatie ondervinden. Deze patiënten hebben wellicht een hoger risico op stenttrombose. Stenttrombose treedt op bij ongeveer 1-2 procent van de patiënten en gaat gepaard met een hoge morbiditeit en mortaliteit (tot 45%!)

Gelet op de relatief lage incidentie van deze gevaarlijke complicatie is er tot nu toe weinig onderzoek gedaan naar de karakteristieken van een stenttrombose.

Sinds kort heeft de afdeling Cardiologie van het St. Antonius Ziekenhuis een landelijke registratie opgezet om alle stenttrombose patiënten vast te leggen.

Uit deze database hebben wij een drietal patiënten geselecteerd waarbij een stenttrombose tegelijkertijd is opgetreden in meerdere coronaire stents in verschillende kransslagaderen. Wij hebben deze complicatie gedoopt met de naam 'Double-Trouble'. Bovengenoemde casus illustreert dat de verhoogde bloedplaatjesreactiviteit door stolselvorming in één stent, elders (in dit geval in een andere coronair arterie) ook problemen kan veroorzaken.

Referenties:

- 1) *Clinical biochemical and genetical resistance to clopidogrel in a patient with recurrent stent thrombosis. Int J Cardiology 2007;116(1):136-137.*
- 2) *Double trouble: three cases with simultaneous stent thrombosis in different coronary arteries. J Interv Cardiol. 2007;20(2):132-5.*

Unieke, nieuwe behandeling Barrett-slokdarm in het St. Antonius Ziekenhuis



door Mark Stolk, maag-darm-leverarts

Barrett-slokdarm is een aandoening waarbij – onder invloed van reflux van maaginhoud naar de slokdarm – in het onderste deel van de slokdarm de normale plaveiselepitheel bekleding is vervangen door cilindrisch epitheel. Dit Barrett-epitheel is premaligne, en daarom worden mensen met een bekende Barrett-slokdarm preventief gescreend. Adenocarcinoom in een Barrett-slokdarm wordt voorafgegaan door epitheeldysplasie (via laaggradige dysplasie naar hooggradige dysplasie, en uiteindelijk kanker).

Als bij een patiënt een vroegcarcinoom of een dysplastische afwijking in het Barrett-epitheel wordt vastgesteld kan deze slijmvlieslaesie tegenwoordig endoscopisch goed verwijderd worden, via een zogenaamde endoscopische mucosale resectie (EMR). In het achterblijvende Barrett-slijmvlies kan zich echter op termijn weer opnieuw dysplasie of kanker ontwikkelen.

Recent is in het St. Antonius Ziekenhuis een nieuwe methode beschikbaar om Barrett-slijmvlies zo te behandelen dat het gehele Barrett-segment wordt verwijderd. Deze techniek maakt gebruik van radiofrequente ablatie (RFA). De methode, ook wel bekend onder de naam BARRx, wordt momenteel op slechts twee plaatsen in Europa getest en gebruikt, in het AMC in Amsterdam, en in het St. Antonius Ziekenhuis. Tijdens de behandeling wordt een ballonnetje in de slokdarm gepositioneerd. Deze ballon heeft ringelektroden waardoorheen een hoogfrequente wisselstroom wordt geleid. Hierdoor ontstaat hitte, met als gevolg necrose van de mucosa. De slokdarm herstelt zich door middel van aanmaak van nieuw plaveiselepitheel. Alle patiënten worden in onderzoeksverband behandeld, in het kader van promotieonderzoek van een op dit project aangestelde research fellow.

Pols aan de vinger met behulp van... de Finometer®

door Justin Luermans, AIOS Cardiologie

Voor cardiologen is het belangrijk, in de diagnostiek en behandeling van patiënten, goed geïnformeerd te zijn over de functie van het hart en de circulatie. Hiervoor hebben we de beschikking over verschillende technieken om het hart in beeld te brengen of om metingen van belangrijke hemodynamische parameters te verrichten. Voorbeelden hiervan zijn het echocardiogram, de bloeddrukmeter en cannulatie van bloedvaten.

Een nadeel van laatstgenoemde methode is het invasieve karakter. Daarnaast is het soms belangrijk om snelle veranderingen in de hemodynamiek te kunnen meten, wat met veel van bovengenoemde technieken niet mogelijk is.

Tot de vroege jaren 80 was voor een continue meting van de bloeddruk, cannulatie van een arterie noodzakelijk. Dit veranderde met de ontwikkeling van de Finapres® door Wesseling in 1985. De Finometer® is een verbeterde versie van het systeem dat op niet-invasieve wijze bloeddrukmeting en beat-to-beat hemodynamische monitoring mogelijk maakt. Het systeem is gebaseerd op de volume-clamp methode, geïntroduceerd door de Tsjechische fysioloog Prof. Penaz in 1967. Met deze methode wordt de diameter van de vingerarteriën d.m.v. een manchet om de vinger constant gehouden (geclamped), ondanks veranderingen van de arteriële druk tijdens elke hartslag. Diameterveranderingen worden gedetecteerd door een in de vingermanchet ingebouwde infrarood plethysmograaf, die veranderingen in lichtdoorval meet. Als nu tijdens systole een toename van arteriële diameter wordt gedetecteerd, dan wordt de manchetdruk onmiddellijk dusdanig vergroot, dat de licht-

doorval gelijk blijft. Als de bovengenoemde volume-clamp methode actief is bij de juiste onbelaste ofwel unloaded diameter van de vingerarterie dan verschaft de vingermanchetdruk een indirecte meting van de intra-arteriële druk. Vanuit deze vingerdruk kan een aorta drukgolf gereconstrueerd worden en via de geïntegreerde Modelflow® methodologie kunnen slagvolume en hartminuutvolume worden berekend.

Grote voordelen van het systeem zijn ten eerste het niet-invasieve karakter, ten tweede dat de metingen beat-to-beat plaatsvinden, zodat snelle veranderingen kunnen worden gemeten en ten derde dat naast de bloeddruk ook andere hemodynamische parameters worden gegeven. Een nadeel is dat het systeem niet zozeer geschikt is om nauwkeurige absolute parameters te meten, maar met name veranderingen hiervan.

Wij zijn verheugd te beschikken over de Finometer® in het St. Antonius Ziekenhuis. Deze wordt zowel in klinische setting als in onderzoeksverband gebruikt.

Een voorbeeld van een klinische toepassing is die bij de patiënt met (recidiverende) collapsen zonder duidelijke oorzaak. Met behulp van de Finometer® kunnen bij deze patiënten snelle hemodynamische veranderingen worden gemeten op het moment dat de lichaamshouding verandert of ten tijde van een collaps(neiging) bij bijvoorbeeld een kantelafeltest. Uiteraard zijn er nog veel meer klinische toepassingen denkbaar.

In onderzoeksverband wordt de Finometer® bijvoorbeeld gebruikt bij het onderzoek naar hemodynamische veranderingen die optreden tijdens het sluiten van een patent foramen ovale, atriumseptum defect of een pulmonale arterioveneuze malformatie.

Ik hoop dat ik de lezers langs deze weg bekend heb gemaakt met de mogelijkheden en voordelen van de Finometer®. Wellicht ontstaan er dan ook goede nieuwe ideeën om in een andere klinische setting of onderzoeksverband met de Finometer® aan de vinger de vinger aan de pols te houden.

Referentie:

W.J.W. Bos et al. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. Circulation. 1996;94:1870-1875.



SCHRIJF!

Schrijfeen abstract!

door Ingrid Korenromp, onderzoeker



SCHRIJF! is een nieuwe rubriek in LOUPE. U vindt er handreikingen voor het publiceren van uw onderzoeksresultaten. Of het nu gaat om een poster of elektro-

nisch submitten, het onderwerp wordt vooral praktisch bij de kop gepakt. Dus: veel tips! De serie start met wenken voor het schrijven van een 'abstract'.

De patiënten zijn weer terug naar huis, de database zit boordevol getallen en nog beter: de eerste statistische analyses zijn veelbelovend. Tijd dus om het nieuws wereldkundig te maken: het eerste artikel! Maar hoe pakt u die klus 'wetenschappelijk verantwoord' aan? LOUPE adviseert: maak eerst het abstract.

Waarom eerst?

De meeste onderzoekers schrijven het abstract als laatste: als toetje na de maaltijd of als puntje op de i. Maar eigenlijk is het verstandiger te starten met het abstract. Hierdoor ordent u vooraf alle informatie en scheidt u hoofd- van bijzaken. De boodschap van uw artikel wordt zo voor uzelf helder. Tegelijkertijd creëert u door middel van het abstract alvast de structuur van het artikel. Zo dient dat straks als routekaart: het artikel is dan immers een kwestie van uitschrijven van deze samenvatting.

Vier vragen

Net als het volledige artikel volgt het abstract een vaste structuur: het format. Eigenlijk geeft het antwoord op de volgende vier vragen:

- Wat is de hoofdvraagstelling van het artikel?
- Hoe heeft u die onderzocht?

C. Wat is uw belangrijkste resultaat?

D. Wat is uw belangrijkste interpretatie en conclusie? (Dit moet dus het antwoord zijn op A!)

Schrijf de antwoorden zo kort en bondig mogelijk op – het liefst per vraag één of twee zinnen. Zo dwingt u uzelf om uw woorden zuinig en met zorg te kiezen. Dat komt de leesbaarheid van het abstract zeker ten goede. Belangrijkste vraag betreft natuurlijk de hoofdvraagstelling van het artikel. Kijk daar kritisch naar en schroom niet de formulering een paar keer aan te passen.

Ruimte over?

Meestal telt het abstract ongeveer 250 woorden. Mocht u nog ruimte over hebben, dan kunt u nog aandacht besteden aan de volgende twee punten. Ten eerste: wat was de aanleiding voor dit onderzoek? Dit voegt u toe aan het begin van het abstract. En ten tweede: hoe is de stand van zaken veranderd door uw onderzoek? Dit zet u aan het eind van het abstract.

Tip

Tenslotte een praktische tip. Check voordat u aan het schrijven slaat, eerst de auteursinstructie op de webpagina van het beoogde tijdschrift. Dat scheelt een hoop werk. Via de handige verzamel-site: <http://mulford.mco.edu/instr/> kunt u de belangrijkste tijdschriften vinden.

En daarna?

Het abstract is het visitekaartje van uw onderzoek. Vaak is het zelfs het enige onderdeel van een artikel dat lezers kunnen inzien. Doel van het abstract is de lezer te motiveren het hele artikel te lezen. Daartoe vertelt het uw onderzoeksverhaal in een notendop. De volgende stap is het uitwerken ervan in een artikelvorm. Wenken daarvoor leest u in de volgende SCHRIJF!

Colofon

Adviesraad

Commissie Onderwijs & Wetenschap

Hoofdredactie

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

Redactie

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

Redactionele begeleiding / productiebegeleiding

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 correspondentie 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 Martijn F. Boomsma, AIOS Radiologie

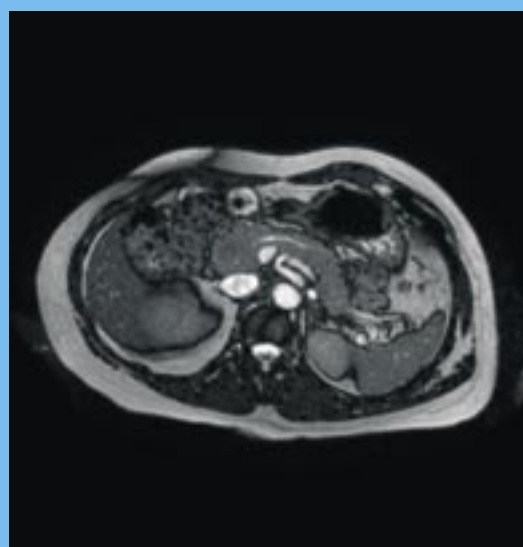


Er is een concentrische vernauwing t.p.v. het pars descendens van het duodenum. Tevens is de maag alsmede bulbus duodeni uitgezet (zogenaamd 'Double Bubble-sign'). De top differentiaal diagnose op deze leeftijd bestaat uit carcinoma van het duodenum of pancreas, postbulbair ulcus duodeni of een intramuraal hematoom van het duodenum. CT-pancreas, MR-pancreas, MRCP dan wel ERCP met endo-echografie kan overwogen worden.

Aanvullend werd een CT- en MR-onderzoek verricht.



Figuur 2
CT abdomen na i.v. en oraal contrast, portale fase



Figuur 3
MR B-FFE opname van het pancreas

Diagnose:

Pancreas annulare

Bespreking:

De CT-scan laat zien dat er een ring van pancreatisch weefsel aanwezig is rondom het pars descendens duodeni. Dit is per definitie een pancreas annulare.

Bij het pancreas annulare roteert tijdens de embryonale ontwikkeling het ventrale pancreas niet volledig en het duodenum eveneens nauwelijks of niet. Deze congenitale anomalie presenteert zich in 52% van de gevallen bij neonaten of blijft asymptomatisch tot volwassenheid in 48% van de gevallen. Bij neonaten kan dit een acute obstructie geven. Indien ontdekt op latere leeftijd gaat dit vaak gepaard met een snel vol gevoel na de maaltijd, braken en pijn in epigastrio. Begeleidende gastrische of duodenale ulcera worden in 26-48% gevonden en pancreatitis is aanwezig in 15-30%.

De behandeling van een symptomatisch pancreas annulare is chirurgisch. Er bestaan twee manieren om de obstructie op te heffen. De eerste methode bestaat uit het doornemen van het pancreasweefsel dat zich rondom het duodenum bevindt. Als er echter al langer een stricturerend pancreas annulare bestaat, kan het duodenum een fibromateuse verandering hebben ondergaan, waardoor de stenose na klieving kan persisteren. Een Roux-en Y lis op de maag oftewel een gastrojejunostomie is de tweede chirurgische optie die toegepast kan worden om de maaguitgangso obstructie op te heffen. Deze laatste optie is bij onze patiënt toegepast met bevredigend resultaat.

Literatuur:

Federle et al. Diagnostic Imaging 2004-2005. II-3 p 4-5 and 10-11. Amirsys Inc. Salt Lake City, Utah, USA. ISBN: 1-4160-2541-3.

Geluk zit in een klein hoekje

Je betreedt voorzichtig maar met goede moed de wetenschappelijke wereld. Nog vol idealen denk je dat wij, de wetenschappers, een gemeenschappelijk doel nastreven: het verbeteren van de zorg voor de patiënt.

Jouw eerste project was het analyseren van een stofje in het ademcondensaat van longpatiënten. Je had een artikel gelezen, waarin dit een veelbelovende biomarker leek te zijn. In jouw patiënten bleek het stofje met dezelfde methodes niet aantoonbaar te zijn.

Na uiteindelijk resultaten te hebben geboekt op het gebied van de genetica, ging je naar een internationaal congres om jouw bevindingen aan de wereld te tonen. Een beginnersfout bleek later. Deze congressen worden ook bezocht door Japanners. Vermomd als keurige, slecht Engelssprekende heren lopen ze langs de onderzoekspresentaties met een camera. Voordat je terug in jouw eigen laboratorium bent om een artikel over het onderzoek naar een medisch tijdschrift te sturen, heeft deze Japanner een andere Japanner ingelicht over jouw bevindingen en heeft hij dezelfde genen onderzocht in zijn patiëntenpopulatie. Dus jonge onderzoeker: presenteer niet voordat je artikel voor publicatie is geaccepteerd. Het artikel van de Japanners was eerder bij de 'editor' dan jouw artikel. Na hun artikel te hebben gelezen in het belangrijkste longtijdschrift doorliep je de stadia van ontkenning, woede en verdriet. Uiteindelijk kwam je in de fase van 'coping'. Na alle data over het betreffende gen op een rijtje te hebben gezet, bleek hun controlegroep uit de pas te lopen met andere Japanse controlepersonen. Met een vlijmscherp geschreven 'tegenartikel', enigszins gematigd door jouw begeleider, kreeg jouw wraak zijn uiteindelijke vorm.

Jonge onderzoekers worden snel oud. In de wetenschappelijke wereld draait alles om publiceren en, behoudens je eigen begeleiders, is niemand te vertrouwen. Jonge onderzoeker: het is maar dat je het weet.

