

LOUPE

jaargang 3

nummer 2

april 2008

MAGAZINE OVER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK IN HET ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS



Belicht	3
GESPOT	5
In het nieuws	5
Toetsingscommissie	6
Lopende studies	7
EBM: een serie over Evidence Based Medicine	8
Stellingen	9
Onder de loupe	10
Case report	11
PUBLICATIES	12
Gepromoveerd	14
PUBLICATIES	16
Case report	18
Lopende Studies	19
PUBLICATIES in het kort	20
Het weten waard	22
Statistiek	23
Innovatief	24
Boekbespreking	25
Schrijf!	26
GESPOT Antwoord	27
De jonge onderzoeker	28

Een lentecocktail

De koudste Paasdagen in ruim 40 jaar zijn gelukkig weer achter ons. Was dit het zoveelste bewijs van global warming of een Gregoriaanse speling? Uiteraard het laatste: de vorige keer dat Pasen zo vroeg viel was in 1913. "Maart roert z'n staart." We mogen ons nu al verheugen op een zonnig Pasen in 2011, wanneer Paaszondag valt op 24 april. In ieder geval is de lente begonnen en daar hoort een lentecocktail bij. De wintercocktails, hoestdranken, blijken niet te werken en cocktails van monoclonale antilichamen bieden zich hoopvol aan. Antibiotica slaan beter aan bij pneumonie als er corticosteroiden in vermengd worden en ook nierfuncties herstellen na een snuffje prednison. Vaccinaties met cocktails slaan beter aan bij voldoende aanwezigheid van B-cellen. Een cocktail van bacteriën, probiotica, haalde de internationale pers en leverde een publicatie op in een blad met hoge Impact Factor! Goed wetenschappelijk onderzoek met ongewenste uitkomst. Wellicht dat darmgerichte hypnotherapie meer succes zou hebben opgeleverd. Dit alles op smaak gebracht met stimulerende ingrediënten uit eigen huis, levert een frisse lentecocktail, die wij U graag voorzetten.

Cocktails van geneesmiddelen: waar blijft de 'Cuba Colonicarcinoma'?

Kandidaat-medicijnen leggen een lange weg af van preklinisch en klinisch onderzoek, voordat ze in aanmerking komen voor registratie. Daarbij lopen de kosten van ontwikkeling van een enkel medicijn in de honderden miljoenen euro's. Een eenmaal geregistreerd medicijn kan vervolgens als enkelvoudige therapie toegepast worden, maar artsen testen een nieuw medicijn steeds vaker in combinatie met andere medicijnen om betere klinische effecten te bewerkstelligen.

Bekende voorbeelden zijn de cocktails van chemotherapeutica die in de oncologie gebruikt worden om tumorgroei te remmen, en de succesvolle combinaties van HIV-remmers voor de bestrijding van AIDS. Het vreemde van deze benadering is dat de arts voor deze experimentele therapieën moet kiezen uit een beperkt aantal geregistreerde geneesmiddelen, die niet ontwikkeld en getest zijn om het in combinatie beter te doen.

Inefficiënt

De kans is gering dat deze strategie de best werkende cocktail oplevert. Het identificeren van de beste cocktail vereist immers zeer uitgebreid preklinisch onderzoek van duizenden combinaties van kandidaat-geneesmiddelen. Ook vanuit kosten oogpunt is de huidige benadering inefficiënt. De kosten die gemoeid zijn met de ontwikkeling van een geneesmiddelencocktail zullen beduidend lager liggen dan de optelsom van de ontwikkelingskosten van de individuele ingrediënten. Waarom gebruiken we deze benadering dan nog steeds? Nieuwe geneesmiddelen worden door de autoriteiten alleen geregistreerd als ze voldoen aan strenge eisen wat betreft effectiviteit, bijwerkingen, veiligheid en kwaliteit. In dat licht wordt een experimentele combinatietherapie, gebaseerd op ingrediënten die niet individueel het hele klinische ontwikkelingstraject hebben doorlopen, beschouwd als een therapie met een hoger risico ten aanzien van deze aspecten. Het is de vraag of dat waar is of

vooral een onderbuikgevoel: een preklinisch ontwikkelde en geteste cocktail zou wel eens minder risicovol kunnen zijn dan een combinatie van geregistreerde geneesmiddelen die niet samen zijn ontwikkeld en getest op effectiviteit en toxiciteit.

Monoklonale antistoffen

Desondanks is de ontwikkeling van combinatietherapieën in gang gezet. Een enigszins onverwacht voorbeeld is de combinatie van twee monoklonale antistoffen tegen het rabiësvirus, ontwikkeld door het Nederlandse biotechnologiebedrijf Crucell. Deze antistoffencocktail bleek zeer efficiënt in preklinisch en fase I klinisch onderzoek. De cocktail kreeg als veelbelovend kandidaat-geneesmiddel de 'Fast Track'-status van de Amerikaanse overheid.

Vanwege hun voorspelbare gedrag vormen monoklonale antistoffen een ideale categorie van nieuwe geneesmiddelen. In preklinisch onderzoek is al aangetoond dat ze – in combinatie – zeer krachtig werken bij de bestrijding van een breed scala aan ziekten. Mogelijk vormen zij de wegbereiders van de 'cocktailbenadering'.

Een ding is zeker: voor de nabije toekomst zullen in de moleculaire keukens van de farmaceutische en biotechnologie-industrie de ingrediënten voor de cocktails in steeds hoger tempo worden ontwikkeld en getest. Het aantal cocktails op de geneesmiddelenmenukaart wordt hierdoor snel groter.



Bron: M Hartman, U-Blad

door **dr. T. Logtenberg**
CEO Merus Biopharmaceuticals

WETENSCHAP IN BEEELD



GESPOT

Digitale indiening bij Bevoegde Instantie

Casus:

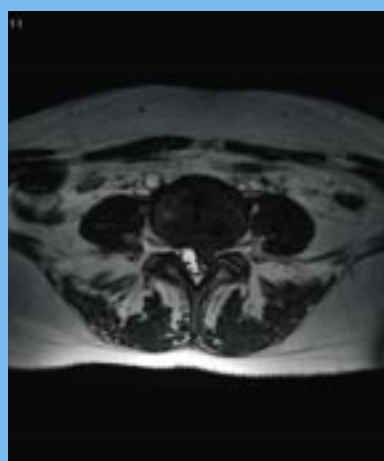
Een vrouw van 46 jaar presenteert zich bij de neuroloog met progressieve pijnklachten in de rug en uitstralende pijn naar linkerbil en -been in het traject van wortel L5.

Een MRI vervaardigd ter uitsluiting van een HNP, laat een grote extrusie van de discus zien op niveau L4-L5, met verplaatsing van wortel L5 links.

De pijnklachten verbeteren tijdens de opname. Dient patiënt op basis van deze opnamen geopereerd te worden?



Afbeelding 1



Afbeelding 2

Het antwoord op deze vragen vindt u op pagina 27



door Saskia de Weerd,
Ambtelijk secretaris VCMO

Klinische studies met geneesmiddelen moeten zowel bij een METC¹ als bij de bevoegde instantie² worden ingediend. Vanaf 1 januari 2008 is het hierbij verplicht om alle documenten bij de bevoegde instantie digitaal in te sturen. De indiening bij een METC, zoals de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO), blijft voorsnog ongewijzigd.

De indiening bij de bevoegde instantie betreft alleen de volgende documenten: primaire indiening klinische geneesmiddelenstudies, substantiële amendementen, SUSAR's³, jaarlijkse veiligheidsrapportages, EudraCT-formulier 'einde onderzoek' en het studierapport.

Voor de digitale indiening van het onderzoeksdossier en van substantiële amendementen is een speciale aanbiedingsbrief opgesteld. Beide brieven zijn te vinden in het standaard onderzoeksdossier op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (www.ccmo.nl). Hier kunt u meer informatie vinden over dit onderwerp.

1 Medisch-Ethische Toetsings Commissie.

2 Indien het onderzoeksdossier beoordeeld wordt door een erkende METC, dan treedt de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) op als Bevoegde Instantie. Wordt het onderzoek beoordeeld door de CCMO (als toetsingscommissie) dan treedt de minister van VWS op als de Bevoegde Instantie.

3 Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction; een vermoeden van een onverwachte ernstige bijwerking.

TOETSINGS COMMISSIE

wetenschappelijk onderzoek



M.H.M. Steeghs, ziekenhuisapotheker
en secretaris/vicevoorzitter VCMO

'De Toetsingscommissie' is een vaste rubriek in dit tijdschrift. Onderwerpen die hier toegelicht worden, zijn onder andere 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



Toetsing geneesmiddelenonderzoek

Sinds de implementatie van de Good Clinical Practice (GCP)-richtlijn in de Nederlandse wetgeving is er een verschil tussen geneesmiddelenonderzoek en niet-geneesmiddelenonderzoek. Een belangrijk verschil is het aantal (extra!) verplichte documenten dat ingediend moet worden bij geneesmiddelenonderzoek.

Zo moet het Europese EudraCT-formulier online worden ingevuld, waarop allerlei vragen met betrekking tot het te gebruiken geneesmiddel staan; ook vragen over een eventuele placebobehandeling. Bureau Onderwijs & Wetenschap schreef een toelichting om het invullen van dit formulier te vereenvoudigen (opvraagbaar via Wanda Hoppezak). Ook is bij dit bureau een klinisch farmacoloog beschikbaar om vragen bij het invullen te beantwoorden. Het EudraCT-formulier vertoont een grote overlap met het (Nederlandse) ABR-formulier. De kritiek van onderzoekers (én commissieleden) is dan ook dat het dubbel werk genereert. Toch is het handig om met dit (lastige) formulier te beginnen, omdat het de weg wijst naar documenten die ook moeten worden ingediend. Bovendien kunnen stukken tekst die op de EudraCT-website al zijn ingevuld, eenvoudig worden geladen naar het ABR-formulier.

IMPD of SPC??

Als er onderzoek wordt gedaan met een middel dat al op de Nederlandse of (EU-)markt is toegelaten, kan men volstaan met het indienen van een SPC (Summary of Product Characteristics). Dit is een uitgebreide (artsen)bijsluiter die in dat geval het IMPD (Investigational Medicinal Product Dossier) vervangt. Is het middel nog niet geregistreerd, dan is men verplicht een volledig IMPD in te leveren. Dit is een gedetailleerd rapport waarin alle farmaceutische gegevens van het onderzoeksmiddel zijn vermeld, zoals structuurformules, synthesroute, farmaceutische formulering (ampul, tablet), de stabiliteit en bewaarcondities. Bij 'gewone', nog niet geregistreerde geneesmiddelen kan dit al een lijvig rapport opleveren. Dit wordt nog omvangrijker en lastiger wanneer het gaat om bloedproducten, met r-DNA-tech-

niek geproduceerde geneesmiddelen of antilichamen.

Investigators Brochure

Als laatste extra document dient ook een Investigators Brochure (IB) te worden ingeleverd voor de toetsing. Dit vermeldt het gehele dierexperimentele onderzoek op farmacologisch, kinetisch en toxicologisch gebied, maar ook resultaten van fase I, II en III studies voor zover die al hebben plaatsgevonden, met alle hierbij signaleerde bijwerkingen. Indien het te onderzoeken geneesmiddel al geregistreerd is in Nederland, volstaat een beperkter IB. Bijvoorbeeld een onderbouwing waarom het te onderzoeken geneesmiddel voor een andere indicatie of dosering wordt onderzocht dan in de officiële bijsluiter staat vermeld.

Ook voor vragen omtrent het opstellen van een IB, kunt u contact opnemen met de klinisch farmacoloog van Bureau Onderwijs & Wetenschap.

De boordeling van deze farmaceutische studiedocumenten in samenhang is belangrijk. Zo heeft de recentelijk 'miser' bij gezonde vrijwilligers in Engeland uitgewezen (antilichaamonderzoek). Hier werden onder andere de bovengenoemde documenten door aparte instanties getoetst. Hierdoor belandden vier personen gedurende langere tijd op de IC. Soms lijkt het wel of het indienen van de studiedocumenten een (bureaucratische) formaliteit is, maar bovenstaand voorbeeld laat zien dat niet alleen voor de onderzoeker een zorgvuldige indiening een must is maar ook een zorgvuldige toetsing door de METC!

De website van de VCMO is www.vcmo.nl

Ovidius-studie: Dexamethason bij community-acquired pneumonie

Een community-acquired pneumonie (CAP) is een veel voorkomende aandoening. Bijna 20% van alle episodes resulteert in een opname in het ziekenhuis. Bij longinfecties komen cytokines en andere inflammatiemediatoren vrij, die helpen om de pathogenen onschadelijk te maken. Deze natuurlijke reactie kan schadelijk zijn wanneer de hoeveelheid vrijgekomen cytokines te groot is.

Op de Intensive Care (IC) is behandeling met corticosteroiden bij patiënten met een systemische inflammatie een effectieve behandeling. Buiten de IC is er echter weinig onderzoek gedaan naar het effect van corticosteroiden bij bijvoorbeeld een CAP. In het Ovidius-onderzoek toetsen we de hypothese dat corticosteroiden in het vroege beloop van een CAP de systemische en pulmonaire ontsteking kunnen remmen. Dit kan leiden tot een sneller herstel van de pneumonie en een verminderd aantal complicaties (sepsis, overlijden).

Vervolgstudie

De Ovidius-studie is een vervolg op de eerder in dit ziekenhuis uitgevoerde Triple P-studie, waarin werd gekeken naar het spontane cytokeinebeloop tijdens een pneumonie. In samenwerking met de afdelingen Interne Geneeskunde, Longziekten, Medische Microbiologie en Immunologie (MMI) en Klinische Farmacie is deze vervolgstudie opgezet. Hierbij wordt gekeken of dexamethason-toediening bij een pneumonie leidt tot sneller herstel.

Patiënten die zich presenteren op de Spoedeisende Hulp met een community-acquired pneumonie worden gerandomiseerd in twee groepen. De ene groep krijgt naast de reguliere behandeling (zoals een antibioticum) een placebo, terwijl de andere groep naast de reguliere behandeling vier dagen 5 mg dexamethason krijgt. We vergelijken onder

andere de opnameduur in beide groepen. Tevens onderzoeken we hoe de cytokinerespons verandert door dexamethason.

Voordeel

Een voordeel van deze studie voor de dagelijkse praktijk is dat er tijdens de studie op de MMI een uitgebreid diagnostisch protocol loopt om zo snel mogelijk de verwekker van de pneumonie te vinden. Zo worden er standaard virale kweken afgenomen en vindt er PCR-bepaling plaats naar onder andere *Chlamydia psittaci* en *Mycoplasma pneumoniae*.

Naschrift redactie:

PCR staat voor Polymerase Ketting Reactie (Polymerase Chain Reaction). Deze techniek wordt onder andere gebruikt om kleine hoeveelheden van een specifiek stuk DNA een groot aantal keren te vermeerderen.



door Sabine Meijvis, arts-assistent Interne Geneeskunde en Hans Hardeman, arts-assistent Longziekten

Evidence Based Medicine: wat is dat precies?

Edith Leclercq, medewerker Medische en Verpleegkundige Bibliotheek



Sinds het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw heeft Evidence Based Medicine (EBM) een enorme vlucht genomen¹. Ook de overheid vraagt steeds vaker dat het medisch handelen vanuit een EBM-perspectief gebeurt. Omdat niet altijd even helder is wat EBM is, besteedt LOUPE daar in de komende nummers aandacht aan. Als eerste: wat houdt EBM precies in?

EBM is het zorgvuldig en oordeelkundig gebruik van het huidige bewijsmateriaal om klinische beslissingen te nemen over individuele patiënten². Het bewijsmateriaal wordt bij EBM ruim genomen: het bevat de kennis en kunde van de medicus met daarnaast ondersteuning en onderbouwing vanuit systematisch literatuuronderzoek. Ook wordt er rekening gehouden met

de wensen en voorkeuren van de patiënt zelf of zijn vertegenwoordiger. Al met al houdt het in dat een arts een vertaalslag moet maken van het gevonden medische bewijsmateriaal naar een behandelconcept voor een patiënt. Zonder daarbij zijn eigen ervaring naar de achtergrond te schuiven.

Waar bestaat EBM uit?

Als een medicus op het spreekuur een patiënt ziet, stelt hij een diagnose. Soms blijven er echter twijfels bestaan over de behandeling, of er zijn complicaties, en wil de medicus weten of er over dergelijke patiënten eerder in de medische literatuur is gepubliceerd. Er vormt zich een vraag. Bij EBM is het de kunst om deze vraag volgens bepaalde regels te stellen: een vraag moet immers beantwoordbaar zijn. Vervolgens wordt er in verschillende medische databases gezocht naar een antwoord op deze vraag en worden de gevonden publicaties kritisch beoordeeld. De op deze wijze gevonden 'evidence' of het bewijsmateriaal kan de medicus nu in de praktijk >>

EBM: een voorbeeld Hoestdrankjes: zonde van het geld?

In januari 2008 verscheen er een update van een Cochrane systematisch review 'Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory setting'¹. Deze review includeert 25 klinische studies waarin het effect van vrij verkrijgbare hoestdranken op het hoesten bij kinderen en volwassenen is onderzocht.

Studies naar het effect op acute hoest (korter dan drie weken) en op chronische hoest (langer dan drie weken) werden bij deze review betrokken. In de geïnccludeerde studies onderzochten zes verschillende types hoestdranken. Voor de uitkomst keek men onder meer naar de frequentie en de hevigheid van de hoestbuien.

Er is niet voldoende evidence gevonden om te kunnen zeggen of dergelijke vrij verkrijgbare hoestdranken effect hebben op het hoesten. Aangezien de geïnccludeerde studies van magere kwaliteit zijn, is het hoe dan ook moeilijk om conclusies te trekken. Over bijwerkingen wordt al helemaal weinig gerapporteerd.

Nieuwe klinische studies naar het effect van vrij verkrijgbare hoestdranken op het hoesten zullen zich beter moeten richten op de in te nemen dosis, randomisatie en verslaglegging van eventuele bijwerkingen. Tevens moet er meer informatie worden verkregen over de klinische uitkomst zoals de duur van het hoesten en de frequentie en hevigheid ervan.

1. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD001831

toepassen. Maar hij neemt zijn eigen ervaring en de wensen van de patiënt in de besluitvorming mee.

Als er geen 'evidence' is?

Bij EBM gaat men ervan uit dat er voor een bepaald medisch probleem bewijsmateriaal beschikbaar is verkregen uit systematisch onderzoek en resulterend in een systematisch overzichtartikel. Helaas is dit lang niet altijd het geval. Het is belangrijk om eerst naar publicaties te zoeken die een klinische studie beschrijven, bij voorkeur een gerandomiseerde of gecontroleerde studie. Als deze niet worden gevonden, blijven de casussen nog over. Worden er geen klinische studies of casussen in de literatuur gevonden, dan kan worden gesteld dat er geen 'evidence' beschikbaar is. Dit kan aanleiding zijn voor nieuw medisch onderzoek.

Geen doel op zich

EBM is geen doel op zich, maar een andere manier van denken en handelen. Het doel van elke arts en elk ziekenhuis blijft – ook bij EBM – patiënten zinnige en doeltreffende zorg te verlenen, van goede kwaliteit en zoals de patiënt dat wenst. Omdat bewijsmateriaal voortdurend aan veranderingen onderhevig is, moet er ook bij EBM continu aandacht zijn voor de nieuwste medische inzichten. EBM moet je leren door het in de praktijk te (blijven) doen. EBM is niet alleen belangrijk voor artsen, maar ook voor paramedici en andere werkers in de gezondheidszorg.

We houden u op de hoogte!

Literatuur

- 1) <http://www.cebm.utoronto.ca/intro/interest.htm>, website van het Centre for Evidence-Based Medicine, Universiteit van Toronto
- 2) Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM. Inleiding in evidence-based medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal, 2e druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2003

Het gezicht straalt met de jaren een tekort aan
antioxidantia uit.

Als je kunt lachen om jezelf heb je veel lol.

Het is eenvoudiger een geschikte partner te
vinden, dan een geschikte biomarker.

*Wim B.M. Gerritsen,
Universiteit van Groningen*

Werken volgens protocol levert verrassende
werkwijzen op.

Alle dingen zijn giftig en er is niets dat geen
gif bevat; alleen de dosis zorgt ervoor dat iets
niet giftig is.

Paracelsus 1493-1541

De beste tijd om op vakantie te gaan, is wan-
neer je er geen tijd voor hebt.

*Rifka Peeters,
Universiteit van Leiden*

Hard bewijs is ook niet alles

Concurrentie in de zorg wordt als belangrijk wapen gezien om de kostenstijging van de gezondheidszorg op te vangen. Steeds meer ziekenhuizen en ziektekostenverzekeraars fuseren om sterk te staan in de te verwachten concurrentieslag. Hoewel paradoxaal genoeg de keuzemogelijkheden van de patiënt hierdoor afnemen, profileert de zorg zich steeds minder als een aanbodgerichte organisatie.

De patiënt wordt consument. Van belang is dan het marketingbeeld dat men van 'de patiënt' heeft. Is de patiënt een hypochonder die voor elk wissel naar huisarts en specialist snelt of een mondige consument die aan de hand van de kwaliteitsranking beslist wie hem mag behandelen? Als steeds meer benadrukt wordt dat hij een keuzebewuste consument moet zijn, zal de patiënt zich in die richting ontwikkelen. Hij wordt dan een andere patiënt dan wanneer de overheid bijvoorbeeld de boodschap uitdraagt dat gezondheidszorg géén kwestie is van een hoogstpersoonlijk zorg-op-maatpakket.

Tijdgeest

De overheid wil de marktwerking tussen de zorgverzekeraars stimuleren. Voor deze marktwerking is een 'kwaliteitsbewuste' consument een absolute voorwaarde. De media en de overheid creëren het beeld dat de tijdgeest het vraagt en dat het dus onvermijdelijk is dat we met keuze- en kwaliteitsbewuste consumenten van doen krijgen in plaats van met lijdzame, passieve patiënten. Het is dan ook niet verwonderlijk dat het management steeds

nadrukelijker laat horen dat de zorg persoonlijker en klantvriendelijker moet. De patiënt staat in vele nota's en beleidsplannen allang centraal; dat benadrukt slechts dat dit op de werkvloer nog lang niet het geval is.

Utopie

Weten patiënten eigenlijk wel wat goed voor hen is? In de Verenigde Staten zijn gedragsafhankelijke factoren als teveel eten, tabaksgebruik en alcohol verantwoordelijk voor 30% van alle sterfte. Over doden als gevolg van oneigenlijk gebruik van vuurwapens en verkeersslachtoffers door roekeloos rijgedrag heb ik het nog niet eens. Dokters worden enerzijds verplicht steeds meer de richtlijnen te volgen, maar anderzijds moeten ze steeds meer rekening houden met individuele wensen van patiënten. Ook als die haaks staan op wetenschappelijke inzichten. Is het geen utopie om persoonlijker, klantvriendelijker en tegelijkertijd goedkoper, efficiënter en met meer oog voor het algemeen belang te werken?

Tweedeling

Onderzoeksresultaten spelen een steeds belangrijker rol bij beslissingen over medische behandelingen, net als bij het volksgezondheidsbeleid. Dat gebeurt bijvoorbeeld bij het samenstellen van het basispakket voor de ziektekostenverzekering. Opmerkelijk genoeg speelt wetenschappelijke kennis bij het aanvullende pakket weer nauwelijks een rol van betekenis. Daar zijn de wensen van de patiënt richtinggevend. Dit kan gemakkelijk leiden tot kwakzalverij, polypragmasie, geldklopperij, schijnzekerheid, ongekende medicalisering en op termijn de grootste schending van de eed

van Hippocrates: een volledige en definitieve tweedeling in de zorg. Marktwerking werkt vooral bij consumenten die kunnen kiezen en bij patiënten bij wie bejegeningaspecten het gros van hun medisch probleem beslaan. Krijgt een 'betere' gezondheidswerker trouwens beter betaald?

Eenzijdige nadruk

Het risico van een eenzijdige nadruk op wetenschappelijke onderbouwing is dat het type zorg waarvan gemakkelijker bewezen kan worden dat dat leidt tot gezondheidswinst, meer aandacht krijgt. Al het andere moet bij gebrek aan hard bewijs inboeten aan status – en uiteindelijk ook aan middelen. Het cruciale verschil tussen 'niet bewezen dat het werkt' en 'bewezen dat het niet werkt' wordt hierbij gemakkelijk uit het oog verloren. Als wordt ingezoomd op hard bewijs en alle dimensies van zorg alleen in DBC-getallen samenkomen, kunnen belangrijke waarden in de zorg verloren gaan. Aandacht hebben, luisteren, niet gehaast zijn, een aardig woord: dat blijven de uitgangspunten voor elk contact met een patiënt, ook als de 'effectiviteit' daarvan niet bewezen is.

Literatuur:

1. *Passend bewijs; ethische vragen bij het gebruik van evidence in het zorgbeleid. Centrum voor ethiek en gezondheid 2007.*
2. *Loewenstein G et al Asymmetric paternalism to improve health behaviours. JAMA 2007;298:2415-17.*

Sclerodermie-patiënt met acute nierinsufficiëntie

Een 78-jarige patiënte met een sinds drie jaar bestaande diffuse systemische sclerodermie met pulmonale en cardiale betrokkenheid, wordt opgenomen met snel progressieve nierinsufficiëntie, hypertensie en trombope-nie. Het LDH (lactaatdehydrogenase) is sterk verhoogd, evenals de PRA (plasma renine-ac-tiviteit). Bij opname gebruikt ze als medicatie onder andere prednison 15 mgr. per dag en diuretica.

De diagnose renale scleroderma crise (RSC) wordt gesteld, een gevreesde complicatie (15 à 20%) bij diffuse systemische scleroder-mie. Patiënte wordt behandeld met captopril (ACE-remmer) en labetalol en de prednison dosis wordt verlaagd naar 5 mgr. per dag. Hierop verbetert de nier-functie langzaam, verdwijnt de trombopenie en normaliseert het LDH-gehalte.

Risicofactoren voor een RSC zijn een relatief hoge dosering corticosteroïden, hartfalen, een koud seizoen en snel progressieve huidverdik-kingen bij een relatief kort bestaande diffuse vorm van sclerodermie. Eerstekeusbehandeling is ACE-remming, aangezien het renine-angio-tensine-systeem een cruciale rol speelt in de pathogenese van RSC. Sinds de invoering van behandeling met ACE-remmers is de éénjaars overleving van RSC gestegen van 10 naar 76%.



Sclerodermie-patiënte met acute nierinsufficiëntie



*door dr. E.J. ter Borg,
internist/reumatoloog*

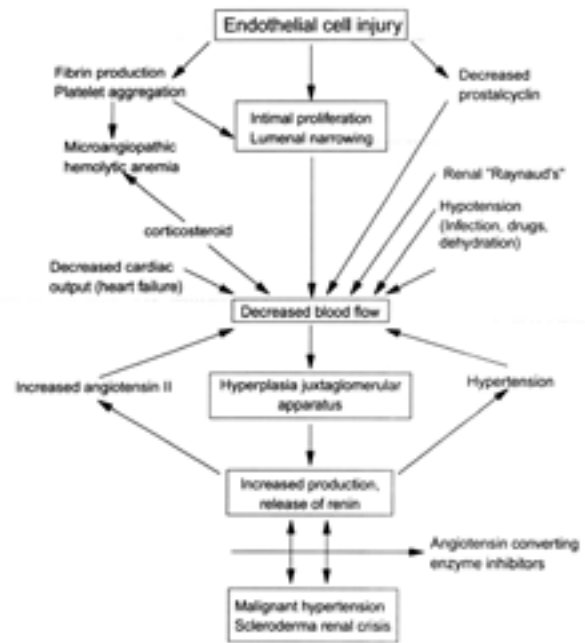


Fig. 1. A potential pathogenetic mechanism for SRC with multiple factors contributing to a "vicious" cycle that results in malignant hypertension and renal failure.

van der Heyden J, Suttorp MJ, Bal ET, Ernst JM, Ackerstaff RG, Schaap, J, Kelder JC, Schepens M, Plokker HW

Staged Carotid Angioplasty and Stenting followed by Cardiac Surgery in Patients with Severe Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: Early and Long-Term Results

Toelichting

door Jan van der Heyden, cardioloog

Het percutaan plaatsen van een carotisstent (CAS) voorafgaand aan openhartchirurgie bij patiënten met een ernstige asymptomatische carotisstenose kan een waardig alternatief zijn voor een gecombineerde carotisendarterectomie (CEA) en hartchirurgie.

Behandelmethode

De behandeling van een ernstige asymptomatische carotisstenose bij patiënten die openhartchirurgie ondergaan, blijft erg controversieel. De laatste twee decennia adviseren de grote cardio-thoracale centra om bij dergelijke patiënten gecombineerde (carotis en hart) chirurgie uit te voeren. Dit beperkt de kans op hersenschade tijdens de hartoperatie door een tekort aan bloedtoevoer door een vernauwde halsslagader. Mede als gevolg van de snelle ontwikkeling van endovasculaire technieken lijkt het percutaan plaatsen van een carotisstent een waardig alternatief voor deze hoogrisicopatiënten. Bovendien lijkt de kans op een hartinfarct behoorlijk lager en is deze techniek minder ingrijpend voor de patiënt dan een CEA.

In dit artikel wordt de behandelingsmethode beschreven zoals toegepast in het St. Antonius Ziekenhuis. Toonaangevend zijn de lage periprocedurele complicatiecijfers en de goede langetermijnresultaten (vijf jaar). Ook wordt de antistolling rondom de procedure uitvoerig besproken, waarbij de timing tussen CAS en hartchirurgie essentieel is.

Toekomst

Er zijn geen gerandomiseerde data voorhanden die deze strategie ondersteunen. Het blijft de vraag of prospectief randomiseren realiseerbaar is, aangezien de onderzoekspopulatie te klein is. In de Verenigde Staten bleek na een peiling slechts 1,1% van alle CABG-patiënten [CABG (coronaire bypassoperatie)-patiënten met coronaire bypassoperatie] een gecombineerde CEA-CABG te ondergaan. Bovendien zou je 4000 patiënten moeten includeren, als je aanneemt dat er een dertigdagen dood-, beroerte- en myocardinfarct-ratio van 12% is in de CEA-CABG groep, en een 'noninferiority' grens van 3%.

Een meer realistische benadering om evidence based data te verzamelen, zou onderzoek moeten zijn gebaseerd op surrogaat eindpunten, zoals nieuwe laesies op MRI en cognitief deficit postproceduraal of transcranieel gedetecteerde micro-embolieën.



BACKGROUND: The strategy for treating patients with severe asymptomatic carotid artery stenosis and cardiac disease remains unresolved. Staged or combined carotid endarterectomy in these patients offers the potential benefit of decreased neurological morbidity during and after cardiac surgery; however, in high-risk patients with severe coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, or renal impairment, the incidence of death and stroke is significantly higher.

METHODS & RESULTS: We report the results of a prospective, single-center study designed to evaluate the feasibility and safety of carotid artery angioplasty and stenting (CAS) before cardiac surgery in neurologically asymptomatic patients. The periprocedural and long-term outcomes of 356 consecutive patients who underwent CAS before cardiac surgery were analyzed. The procedural success rate of CAS was 97.7%. The death and stroke rate from time of CAS to 30 days after cardiac surgery was 4.8% (n=17). The myocardial infarction rate from time of CAS to 30 days after cardiac surgery was 2.0% (n=7), and the combined death, stroke, and myocardial infarction rate was 6.7% (n=24). Distal embolic protection devices were used in 40% of the cases.

CONCLUSIONS: This large cohort of asymptomatic patients who underwent staged CAS and cardiac surgery experienced a low periprocedural complication rate. The high rate of freedom from death and stroke during the 5 years of follow-up sup-

ports the long-term durability of this approach. Our findings suggest that this new strategy may become a valuable alternative in the treatment of patients with combined carotid and cardiac disease.



Figuur: ernstige stenose a.carotis interna; angiografie voor en na stentplaatsing

Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial

Vlieger AM, Menko-Frankenhuys C, Wolfkamp SC, Tromp E, Benninga MA

BACKGROUND & AIMS: Functional abdominal pain (FAP) and irritable bowel syndrome (IBS) are highly prevalent in childhood. A substantial proportion of patients continues to experience long-lasting symptoms. Gut-directed hypnotherapy (HT) has been shown to be highly effective in the treatment of adult IBS patients. We undertook a randomized controlled trial and compared clinical effectiveness of HT with standard medical therapy (SMT) in children with FAP or IBS.

METHODS: Fifty-three pediatric patients, age 8-18 years, with FAP (n = 31) or IBS (n = 22), were randomized to either HT or SMT. Hypnotherapy consisted of 6 sessions over a 3-month period. Patients in the SMT group received standard medical care and 6 sessions of supportive therapy. Pain intensity, pain frequency, and associated symptoms were scored in weekly standardized abdominal pain diaries at baseline, during therapy, and 6 and 12 months after therapy.

RESULTS: Pain scores decreased significantly in both groups: from baseline to 1 year follow-up, pain intensity scores decreased in the HT group from 13.5 to 1.3 and in the SMT group from 14.1 to 8.0. Pain frequency scores decreased from 13.5 to 1.1 in the HT group and from 14.4 to 9.3 in the SMT group. Hypnotherapy was highly superior, with a significantly greater reduction in pain scores compared with SMT ($P < .001$). At 1 year follow-up, successful treatment was accomplished in 85% of the HT group and 25% of the SMT group ($P < .001$).

CONCLUSIONS: Gut-directed HT is highly effective in the treatment of children with longstanding FAP or IBS.



Toelichting

door Arine Vlieger, kinderarts

Functionele buikpijn (FB) en het prikkelbare darmsyndroom (PDS) komen zeer frequent voor bij kinderen. Het zijn de meest voorkomende redenen voor een bezoek aan de kinderarts. De behandelingsmogelijkheden zijn beperkt: aan ouders en kind wordt meestal uitgelegd dat er niet iets ernstigs aan de hand is en dat de klachten vanzelf overgaan. Meer dan de helft van de kinderen houdt echter jarenlang klachten, die vaak gepaard gaan met aanzienlijk schoolverzuim.

Behandelmethode

Bij volwassenen is al lang bekend dat darmgerichte hypnotherapie een effectieve behandelingsmethode is bij PDS. Onze studie laat nu voor het eerst zien dat het ook bij kinderen met FB en PDS zeer goed kan worden toegepast. Een jaar na het beëindigen van de behandeling was 85% van de hypnosegroep klachtenvrij versus 25% van de groep kinderen die de standaard behandeling kreeg. Hoewel we blij verrast waren door de hoge effectiviteit van hypnotherapie, is het niet geheel onverwacht. Het is immers bekend dat kinderen gevoeliger zijn voor suggesties en hypnose dan volwassenen.

Hoe verder

Wat betekent dit nu voor de praktijk? Heel veel. Eindelijk kunnen kinderartsen deze kinderen iets bieden. De resultaten zijn dan ook wereldwijd met veel enthousiasme ontvangen. Het is wel belangrijk dat anderen de studie gaan herhalen, onder andere om te laten zien dat het effect niet therapeut-afhankelijk is.

Probleem

Een probleem waar we nu tegen aan lopen, is dat er zeer veel kinderen met buikpijn zijn en zeer weinig mensen met ervaring met hypnose bij kinderen. Om die reden startten we een aantal jaar geleden al met het opleiden van kinderpsychologen, kinderartsen en speltherapeuten. Inmiddels zijn er ongeveer 10 tot 15 therapeuten in Nederland die kinderen kunnen behandelen volgens het protocol dat we in de studie gebruikt hebben. Hopelijk neemt dit aantal de komende jaren snel toe.

Hoeveel midazolam en propofol voor welke patiënt?



door Rifka Peeters, ziekenhuisapotheker/
klinisch farmacoloog

Doeltreffende sedatie bij patiënten op de Intensive Care verbetert de uitkomst van hun behandeling sterk. Een groot probleem is echter dat daarvoor zeer uiteenlopende doseringen van de meest gebruikte sedativa midazolam en propofol nodig zijn. Er zijn op dit moment geen duidelijke doseeradviezen op basis waarvan de dosering individueel kan worden aangepast. Dat geldt in het bijzonder voor kinderen.

In mijn proefschrift is onderzoek gedaan naar zogenaamde populatie farmacokinetische en farmacodynamische (PK-PD) modellen waarmee de dosering van midazolam en propofol individueel kan worden aangepast. Verschillende factoren, waaronder lichaamsgewicht (voor kinderen), mate van ziekte, hartfalen en leverdoorbloeding (voor volwassenen) blijken belangrijke voorspellers te zijn van de optimale doseringen. Voor propofol blijkt dat kinderen hogere doses nodig hebben dan volwassenen op basis van verschillen in farmacokinetiek en niet door verschillen in gevoeligheid. Ook heeft propofol een beter voorspelbaar effect bij kinderen dan midazolam. Bij volwassen intensive care-patiënten blijkt de mate van ziekte belangrijk te zijn voor de diepte van sedatie, waarbij ziekere patiënten minder propofol nodig hebben.

Vervolgonderzoek

Er vindt vervolgonderzoek plaats binnen de onderzoekslijn populatie PK/PD modelling in samenwerking met de afdeling Anesthesiologie en Intensive Care van het St. Antonius

Ziekenhuis, het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research en de afdeling Kinderheeskunde van het Erasmus MC-Sophia. Dat richt zich vooral op individualisering van doseringen bij speciale patiëntenpopulaties die traditiegetrouw buiten de bijsluiters vallen: bijvoorbeeld kritisch zieke (en vaak oudere) volwassenen, kinderen en patiënten met bovenmatig overgewicht. Recent is in het St. Antonius Ziekenhuis de OPCIC-studie van start gegaan op de Intensive Care, waarbij onder andere de optimale dosis pijnbestrijding bij intensive care-patiënten wordt onderzocht.

Rifka Peeters is gepromoveerd op 28 november 2007 aan de Universiteit van Leiden.

Biomarkers of oxidative stress in cardiopulmonary medicine

Met de huidige biomarkers kan orgaan-schade bij patiënten die een bypassoperatie ondergaan goed gemeten worden. De technologische veranderingen aan de hart-longmachine, die bij bypasschirurgie kan worden gebruikt, kunnen de orgaanschade verminderen die de hartchirurgie met zich meebrengt.

Er zijn twee manieren van opereren: op een stilgelegd hart waarbij een hartlongmachine de bloedsomloop in stand houdt, of op een kloppend hart volgens de zogenaamde Octopusmethode.

In dit onderzoek zijn drie operatietechnieken toegepast: de klassieke, met de mini-hart-longmachine en volgens de Octopusmethode. Tijdens en na de operatie werd de concentratie van de ischemiemarkers hypoxanthine, xanthine en urinezuur in bloed en urine gemeten, net als de concentratie van de weefsel-schademarkers malondialdehyde. Ischemie en oxidatieve stress waren minimaal tijdens de bypassoperaties waarbij gebruik werd gemaakt van de mini-hartlongmachine en de Octopusmethode.

Waterstofperoxide

Biomarkers, met name het zuurstofradicaal waterstofperoxide, kunnen ook bij andere aandoeningen worden gemeten. Dit geldt onder andere voor luchtwegontstekingen waarbij ischemie en oxidatieve stress een belangrijke rol spelen. Bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (COPD) is de progressie van COPD geassocieerd met een toename van ademnood en een verslechtering

van de zuurstofoverdracht van longblaasjes naar bloed. Bij patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen vanwege een verergering van COPD, zijn tijdens de medicamenteuze behandeling biomarkers voor oxidatieve stress gemeten. De hoeveelheid van deze biomarkers nam tijdens de behandeling af.

Meeliften

Jarenlang heb ik op de afdeling Opleiding en Onderzoek van het Klinisch Chemisch Laboratorium studenten en (arts)onderzoekers begeleid onder eindverantwoordelijkheid van Fred Haas. Zo kon ik in het begin meeliften op onderzoek geïnitieerd door anderen, met als resultaat mijn eerste artikel in 1997. Leon Aarts (anesthesioloog), de eerste promovendus waarvoor wij veel onderzoek hebben verricht en als hoogleraar verbonden aan het UMC Groningen, is mijn promotor geworden.

Een belangrijk gegeven: onderzoek in je eentje is onmogelijk. Promoveren is een teamsport.

Wim Gerritsen is gepromoveerd op 3 december 2007 aan de Universiteit van Groningen.



door dr. Wim B.M. Gerritsen, biochemicus

Valkering KP, van der Hoeven H, Pijnenburg BC

Posterolateral Elbow Impingement in Professional Boxers

Toelichting

door Henk van der Hoeven, orthopeed

De elleboog maakt deel uit van een bewegingsketen. De energie en kracht die nodig zijn om bijvoorbeeld een bal te kunnen gooien of tegen een tennisbal te slaan, wordt geleverd in een keten van spieren en gewrichten.

Voor een werpbeweging wordt 50% van de energie geleverd door de spieren en gewrichten van heup en rug en door de buikmusculatuur. Ongeveer 13% van de energie wordt geleverd door de schouder en 21% door de elleboog.



Dit betekent dat er grote krachten vrijkomen bij het bewegen van de gewrichten. Deze krachten moeten geneutraliseerd worden door de banden en de spieren rond de gewrichten. Soms zijn de krachten zo groot dat er schade ontstaat in het gewricht. Bij boksen wordt door de bewegingsketen energie opgebouwd om tot een stoot te kunnen komen. Hiervoor is een felle strekbeweging van de elleboog nodig met een draaiing van de onderarm (pronatie). Bij deze beweging komt het achterste deel van de elleboog onder grote druk te staan, die de normale belastingsgrenzen overschrijdt.

Door de inklemming van weefsel ontstaan pijn en functiebeperking (strekbeperring) die interfereren met sportbeoefening. Uiteindelijk kunnen er benige veranderingen ontstaan door de herhaalde inklemming tijdens boksen. Er ontstaan osteofyten en soms zelfs losse botfragmentjes ter plaatse van de processus olecrani.

Behandeling kan plaatsvinden door arthroskopische verwijdering van de osteofyten en/of losse botfragmenten. Het belang van het artikel is dat het een sportspecifieke vorm van posterieure inklemming van de elleboog beschrijft. In tegenstelling tot de zogenaamde werperselleboog bevinden de osteofyten zich bij bokseers meer aan de laterale zijde van de elleboog. Bij werpers worden deze meer aan de mediale zijde van het olecranon aangetroffen. Het herkennen hiervan in de orthopedische praktijk is van belang om tot een goede diagnose en behandeling te kunnen komen.



BACKGROUND: Elbow injury is common in boxing, but it has not been reported in the literature. The onset is often a hyperextension trauma caused by a missed hit. Clinically the boxers complain of pain, stiffness, and an extension deficit

PURPOSE: To evaluate the pathogenesis, diagnostic approach, and arthroscopic treatment of elbow injury in boxers, and to compare these with other sports-related elbow injuries. a were prospectively captured into a database.

STUDY DESIGN: Case series; Level of evidence, 4.

METHODS: Between 2003 and 2005, a group of 5 professional boxers received a diagnosis of posterior elbow impingement. An arthroscopic debridement was performed. All patients were evaluated preoperatively and 1 year postoperatively with the Hospital for Special Surgery Elbow Assessment Scale.

RESULTS: An arthroscopic partial resection of the posterior olecranon tip was performed, and osteophytes and fibrous tissue were removed in this area. Loose bodies were removed from the elbow in 3 patients. They were present in the posterior compartment in 2 patients and the anterior compartment in 1. The Hospital for Special Surgery score showed satisfactory to good improvement after 1 year in all 5 cases. They all showed a normal function at follow-up and had a full return to their sports activities. In contrast with the valgus extension overload syndrome, our patients did not show any signs of concomitant ulnar collateral ligament injury.

CONCLUSION: Posterolateral elbow impingement in boxers is caused by hyperextension trauma. Concomitant medial elbow instability was not present. Standard arthroscopic debridement showed good results.

Effectiveness of stabilising exercise in pregnancy-associated lumbar-pelvic pain

*Theermann C, Schumacher SE,
van der Wurff P*

Many women experience musculoskeletal complaints during their pregnancy. This systematic review investigates the possible effect of stabilising exercises in patients with lumbar-pelvic pain and the indication of physiotherapy in these cases. Although the number of studies dealing with this subject is still limited, physiotherapy and especially stabilising exercises seem to have a positive effect on lumbar-pelvic pain.



Toelichting

door Christine Theermann (r) en Sanne Schumacher (l), fysiotherapeuten PB&R

Wereldwijd hebben 45% van alle vrouwen tijdens en na de zwangerschap klachten aan het houdings- en bewegingsapparaat. Wij deden voor ons afstudeerproject aan de Hogeschool Utrecht (2006) literatuuronderzoek naar de effectiviteit van stabiliserende oefeningen op zwangerschapsgerelateerde bekkenklachten.

zoeek naar de effectiviteit van stabiliserende oefeningen op zwangerschapsgerelateerde bekkenklachten.

In de literatuur worden twee verschillende oorzaken voor deze klachten (bekkeninstabiliteit) genoemd: het hormonale type of het mechanische type. Bij het hormonale type zijn onder invloed van het hormoon relaxin de banden en spieren van het houdings- en bewegingsapparaat verweekt. Bij het mechanische type zijn de klachten terug te voeren op een tijdens de bevalling doorgevoerd trauma, waardoor de belastbaarheid is veranderd. Klachtenprovocerende activiteiten zijn langdurig staan, wandelen, fietsen en zitten. Een verminderde kwaliteit van leven, beperkingen in dagelijkse activiteiten en werkverzuim kunnen gevolgen zijn van deze klachten.

Onderzoeksmethode

Door middel van een systematische literatuurreview volgens de Delphi-methode, is het effect van stabiliserende oefeningen op bekkenklachten tijdens de zwangerschap onderzocht. Het effect van stabiliserende oefeningen door training van de musculus multifidus en musculus transversus abdominis op de stabiliteit van het bekken is niet eenduidig bewezen. De reden hiervoor is dat er geen eenduidige diagnostische criteria werden gebruikt voor de omschrijving van bekkenklachten. Daarnaast werden in veel onderzoeken verschillende interventies tegelijkertijd onderzocht. Naast de stabiliteitstraining kunnen bijvoorbeeld ook acupunctuur of andere fysiotherapeutische behandelmethoden zoals een bekkenband of hydrotherapie een gunstig effect op bekkeninstabiliteit hebben. Ook is het aantal goede randomized clinical trials (gescoord aan hand van de Delphi-list*) beperkt. De conclusie is dan ook dat er meer behoefte is aan evidence based-studies. De hoge prevalentie (45% van de vrouwen tijdens en of na de zwangerschap) van bekkeninstabiliteit tijdens de zwangerschap rechtvaardigt dit.

Actueel is er vanuit het Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF) en de Nederlandse Vereniging voor Fysiotherapie bij Bekkenproblematiek (NVFB) een concept van de richtlijn zwangerschapsgerelateerde bekkenpijn uitgegeven.



*Delphi-list:

De Delphi list is een lijst met kenmerken met betrekking tot klinisch wetenschappelijke studies in relatie tot kwaliteitskenmerken ervan, opgesteld door een groep experts van klinisch wetenschappelijk onderzoek (voor nadere informatie zie Verhagen et al, *Journal of Clinical Epidemiology* 51:1235-41, 1998).

De auteurs werken inmiddels binnen de vakgroep Cardiologie in het St. Antonius Ziekenhuis. Dit artikel staat los van de actieve vakgroep Bekkenfysiotherapie die zich in het St. Antonius Ziekenhuis met deze problematiek bezighoudt.

van de Wal RM, van Werkum JW, le Cocq d'Armandville MC, Plokker HW, Morshuis WJ

Aneurysma van een aortocoronaire veneuze bypass graft



door dr. Ruud M.A. van de Wal, AIOS Cardiologie (Vooropleiding Interne Geneeskunde)

Een 69-jarige man wordt doorverwezen naar het ziekenhuis vanwege een recent inferoposterior myocardiinfarct, waarvoor hij behandeld was middels thrombolyse. Zijn medische voorgeschiedenis vermeldt een viervoudige coronaire bypassoperatie (CABG) in 1979, waarbij twee veneuze jump-grafts zijn geplaatst en een re-CABG in 1990. Tijdens deze laatste operatie werd één van de veneuze grafts vervangen door een nieuwe veneuze jumpgraft op de arteria descendens posterior en op de postero-laterale tak. De verwijderde veneuze graft liet tekenen zien van ernstige atherosclerotische degeneratie.

Omdat de patiënt angineuze klachten blijft houden, wordt hij naar het St. Antonius Ziekenhuis doorverwezen voor een coronairangiografische evaluatie. Bij opname heeft hij een bloeddruk van 112/80 mm Hg en een polsfrequentie van 80 slagen per minuut. Bij lichamelijk onderzoek horen we eerst een normale eerste en tweede harttoon met een luide pansystolische soufflé. Deze horen we het luidst rechts parasternaal. Bij het lichamelijk onderzoek komen geen andere afwijkingen aan het licht. De thoraxfoto (zie foto A hiernaast) laat een grote verdachte schaduw zien rechts naast het sternum. Echocardiografisch stellen we een licht verminderde systolische linkerkamerfunctie vast en daarbij een matig ernstige mitralisklepinsufficiëntie. Een pulserende extracardiale massa wordt gezien ter plaatse van de rechter atrioventriculaire groeve. Het angiogram laat een geocludeerd natief systeem zien. De veneuze graft blijkt open maar is ernstig verwijd ter plaatse van het ostium (\emptyset 8 mm) met aneurysmatische verwijdingen in het verdere verloop (tot 6 cm).

Bij CT-onderzoek (zie foto B hiernaast) consta-

teren we vervolgens twee tandemaneurysmata van de veneuze graft met diameters proximaal en distaal van respectievelijk 5 cm en meer dan 10 cm. Deze aneurysmata geven compressie van het rechterventrikel.

Opnieuw CABG

Op basis van deze bevindingen wordt de patiënt opnieuw geaccepteerd voor CABG, dit keer in combinatie met een mitralisklepvervanging. De operatie, waarbij onder andere de oude veneuze graft wordt vervangen door een nieuwe jumpgraft, verloopt ongecompliceerd. Drie uur na de operatie wordt de patiënt hemodynamisch instabiel bij ventrikelfibrilleren. Met spoed verricht men een thoracotomie en stelt men extracorporele circulatie in. Bij inspectie van het hart blijkt dat er zich een fors hematoom in de rechterventrikelwand heeft ontwikkeld. Ondanks maximale medicamenteuze ondersteuning en het inbrengen van een intra-aortale ballonpomp overlijdt de patiënt kort hierop. Histopathologisch onderzoek bevestigt de aanwezigheid van twee aneurysmatische verwijdingen van de veneuze graft, die gedeeltelijk zijn gevuld met thrombusmateriaal. Tevens wordt een gemetastaseerde nierceltumor gevonden.

Deze casus beschrijft de ernstige gevolgen van een zeldzame, late complicatie die zich kan voordoen jaren na het uitvoeren van een CABG met plaatsing van veneuze grafts. >>

De OPCIC studie, Randomized Clinical Trial of the Optimization of procedural Pain Control in ICU Patients



A: De meest in het oog springende afwijking op deze thoraxfoto is het ruimte-innemend proces rechts van het hart.

B: Deze illustratieve CT-opname laat de compressie van het rechterventrikel zien door het distale aneurysma van de veneuze graft.

Pijn is een veel voorkomend probleem bij kritisch zieke patiënten en kan een negatieve invloed hebben op de morbiditeit en mortaliteit van de patiënt. In 2006 is er op de intensive care (IC) een programma gestart om het pijnbestrijdingsbeleid te verbeteren.

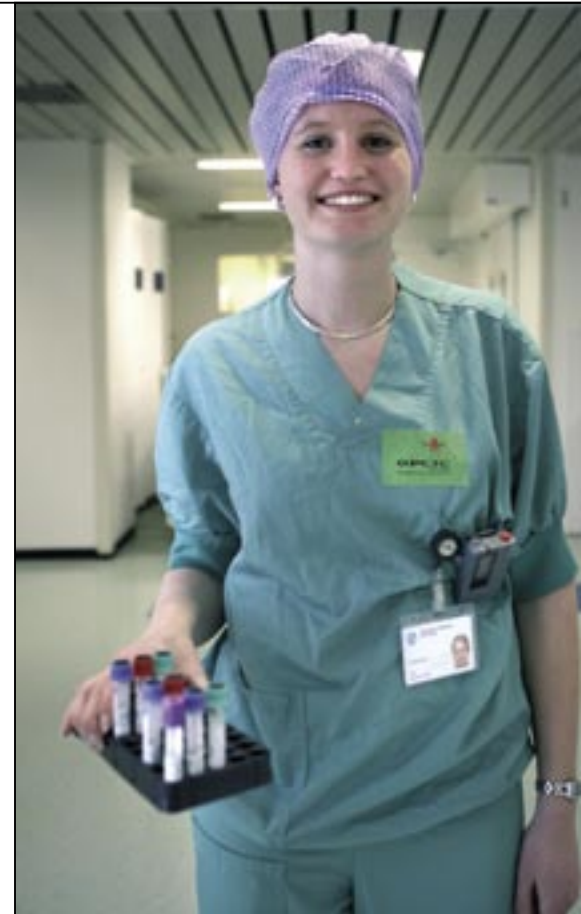
Hoewel dit programma (onder andere systematische pijnvaluatie) het percentage onacceptabele pijn ($NRS \geq 4$) heeft gereduceerd, is er nog weinig aandacht besteed aan interventie-gerelateerde pijn bij IC-patiënten. In een pilotstudie bleek 60% van de 30 IC-patiënten onacceptabele pijn ($NRS \geq 4$) aan te geven tijdens een pijnlijke onvermijdbare interventie (het draaien tijdens verzorging).

Doel

Het doel van de OPCIC studie is het evalueren van de effectiviteit en veiligheid van morfine intraveneus (2,5 mg vs. 7,5 mg) op het percentage patiënten met ernstige pijn tijdens een pijnlijke en onvermijdbare interventie. Er zullen 150 patiënten voor deze studie worden geïncludeerd die een openhartoperatie ondergaan. Bij de pijnlijke interventie op de eerste postoperatieve dag vragen we de patiënt pijnscores te geven. Ook nemen we bloed af voor de bepaling van onder andere morfine, paracetamolspiegels en stresshormonen. Als de patiënt zelf niet kan scoren, zal de verpleegkundige de pijn inschatten op basis van de eerder gevolgde klinische lessen over pijn. Waar nodig zullen patiënten tot tien dagen opname op de IC vervolgd worden en wordt het gehele pijnbeleid geëvalueerd.

Doseringschema's

Uiteindelijk wordt er met deze gegevens een populatie farmacokinetisch en -dynamisch



door Sabine Ahlers,
onderzoeker Klinische Farmacie

(PK-PD) model voor morfine en zijn metabolieten ontwikkeld. Op deze manier kunnen we rationele geïndividualiseerde doseringsschema's ontwikkelen voor toepassing van morfine bij IC-patiënten. Hiermee hopen we de IC-patiënt een optimale pijnbestrijding te kunnen bieden, met verbetering van kwaliteit van leven tijdens IC-opname.



*Erdmann PG, Teunissen LL,
van Genderen FR, Notermans NC,
Lindeman E, Helders PJ, van Meeteren NL*

Functioning of patients with chronic idiopathic axonal polyneuropathy (CIAP)

Journal of Neurology 2007;254(9):1204-1211

Chronische Idiopathische Axonale Polyneuropathy (CIAP) resulteert in een geleidelijke verslechtering van sensorische en motorische functies. Het effect hiervan op het dagelijks functioneren werd onderzocht bij 56 patiënten. Regressieanalyse toonde aan dat leeftijd, spierkracht en vermoeidheid in belangrijke mate het loopvermogen bepaalden. Het loopvermogen bepaalde weer in grote mate de autonomie van de patiënt binnens- en buitenshuis. De auteurs concluderen dat de verminderde autonomie door CIAP mogelijk verbeterd kan worden door training en reductie van vermoeidheid.



*Mrazek F, Kvezereli M, Garr E, Kubistova Z,
Kriegova E, Fillerova R, Arakelyan A, Ruven HJ,
Drabek J, van den Bosch JM, Kolek V, Welsh KI,
Grutters JC, du Bois RM, Petrek M*

Complement receptor 1 single nucleotide polymorphisms in Czech and Dutch patients with sarcoidosis

Tissue Antigens 2008;71(1):77-80

Een van de hypothesen voor het ontstaan van sarcoïdose is de vorming van immuuncomplexen, die bestaan uit de nog onbekende 'trigger' voor sarcoïdose met specifieke antilichamen. Immune complexen worden geklaard in de lever of milt waarbij onder andere complement receptor 1 (CR1) een rol speelt. In een Italiaanse populatie bleek C5507G, een genetisch polymorfisme in het CR1-gen, samen te hangen met susceptibiliteit voor sarcoïdose. In deze studie is aangetoond dat dit polymorfisme in de Tsjechische en Nederlandse populatie niet samenhangt met de gevoeligheid voor of het verloop van sarcoïdose. Ook zijn er geen aanwijzingen dat het polymorfisme een rol speelt in de expressie van het gen. Zelfs binnen een continent lijkt etniciteit een belangrijke rol te spelen bij het ophelderen van ziektemechanismen.



Fox MR, Bredenoord AJ

Oesophageal high-resolution manometry – moving from research into clinical practice

Gut 2008;57(3):405-23

Een drukmeting van de slokdarm (manometrie) is een nuttige techniek voor de evaluatie van patiënten met slikklachten, niet-cardiale thoracale pijn en de pre-operatieve evaluatie van kandidaten voor anti-reflux-chirurgie. De manometrische technieken zijn de afgelopen 30 jaar geëvolueerd van een drukmeting met één sensor tot metingen met 36 sensoren in de slokdarm op 1 cm afstand, waarbij de drukken in real-time worden weergegeven met behulp van een kleurenschaal (high-resolution manometrie). Het is nog niet bewezen dat high-resolution manometrie werkelijk een betere diagnostische opbrengst heeft vergeleken met een optimaal uitgevoerde conventionele meting. Het praktisch gemak en de grafisch aantrekkelijke weergave van de meting zullen er echter voor zorgen dat deze techniek snel terrein zal winnen.



*Van de Wal RM, van der Harst P,
Wagenaar LJ, Wassmann S, Morshuis
WJ, Nickenig G, Buikema H, Plokker HW,
van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, Voors AA*

Angiotensin II type 2 receptor vasoactivity in internal mammary arteries of patients with coronary artery disease

Journal of Cardiovascular Pharmacology 2007;50(4):372-379

De rol van angiotensine II receptor 2 (AT2)-stimulatie op de vasotonus van de arteria mammaria interna werd onderzocht in 50 patiënten die een coronaire bypassoperatie ondergingen. Een hogere AT2 receptor-expressie was geassocieerd met een verhoogde contractiele respons op angiotensine II. Candesartan, een angiotensine receptorblokker, blokkeerde de volledige angiotensine II gemedieerde respons. Echter, de stimulatie van de AT2-receptor veroorzaakte geen vasodilatatie.



van der Velden AM, Claessen AM,
van Velzen-Blad H, de Groot MR,
Kramer HM, Biesma DH, Rijkers GT

Vaccination responses and lymphocyte subsets after autologous stem cell transplantation

Vaccine 2007;25(51):8512-8517

Twintig patiënten werden na autologe stamceltransplantatie gevacineerd met Difterie-Tetanus-Poliomyelitis (DTP), Haemophilus influenzae b (Hib) en met het pneumococcon vaccin. Drie maanden na transplantatie was het aantal Natural Killer-cellen en het aantal T-cellen normaal. Het aantal CD19+ B-cellen nam geleidelijk toe. Patiënten met een laag aantal B-cellen (<1.108/L) hadden meerdere vaccinaties nodig om een goede antistofrespons te behalen. Patiënten met >2.108/L B-cellen hadden aan één vaccinatie voldoende. De auteurs concluderen dat een minimaal aantal B-cellen noodzakelijk is voor een adequate respons op vaccinatie.



van Hees BC, de Ruiter G, Wiltink EH,
de Jongh BM, Tersmette M

Optimizing use of ciprofloxacin: a prospective intervention study

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008;61(1)210-213

Resistentie tegen ciprofloxacine, een breed spectrum-antibioticum, neemt toe. In deze interventiestudie is beschreven hoe op vijf afdelingen van het St. Antonius Ziekenhuis, door middel van uitgebreide voorlichting en interventie, het voorschrijven van ciprofloxacine werd beïnvloed. Het aantal recepten daalde hierdoor in totaal met 71,3% en de kwaliteit van de recepten nam significant toe. In een ziekenhuis dat al een relatief beperkt gebruik van ciprofloxacine kent, leidde interventie en voorlichting door de arts-microbiologen tot een drie- tot viervoudige reductie van het gebruik van dit antibioticum. De studie toont fraai aan dat intensieve samenwerking tussen arts-microbiologen en klinici een cruciale rol speelt in verantwoord antibioticumbeleid van een ziekenhuis.



van Tuyl SA, Tenthof van Noorden J,
Stolk MF, Kuipers EJ

Clinical consequences of videocapsule endoscopy in GI bleeding and Crohn's disease

Gastrointestinal Endoscopy 2007;66(6):1164-1170

150 Patiënten ondergingen een videocapsuleonderzoek wegens bloedverlies (97), M. Crohn (36) of andere redenen (17). Na een jaar werd gekeken wat de effecten waren van de uitkomst van het videocapsuleonderzoek. Met de videocapsule werd een zekere diagnose gesteld bij 34% van de patiënten, een mogelijke diagnose bij 34% en geen diagnose bij 32%. Bij 38% van de patiënten veranderde het klinisch beleid als gevolg van de bevindingen bij videocapsuleonderzoek. Indien een zekere diagnose werd gesteld liep dit op naar 59%. De auteurs concluderen dat de uitkomsten van videocapsuleonderzoek een belangrijke impact kunnen hebben op het klinisch beleid.



van Deurzen CH, van Hillegersberg R,
Hobbelen MG, Seldenrijk CA,
Koelemij R, van Diest PJ

Predictive value of tumor load in breast cancer sentinel lymph nodes for second echelon lymph node metastases

Cellular Oncology 2007;29(6):497-505

De noodzaak voor een volledig okselkliertoilet bij patiënten met borstkanker en een kleine metastase in de schildwachtklier is niet volledig duidelijk. In totaal werden 317 patiënten met borstkanker en een positieve schildwachtklier geïnccludeerd. Zij ondergingen allen een volledig okselkliertoilet. Tweede echelon lymfekliermetastasen werden aangetroffen bij 13% van de patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier, bij 20% van de micro-metastasen en bij 48% van de macro-metastasen ($p < 0.001$).

Een adequate bepaling van de tumormassa in de schildwachtklier is een goede voorspeller voor de betrokkenheid van tweede echelon lymfeklieren. Echter, zelfs patiënten met geïsoleerde tumorcellen in de schildwachtklier hebben tweede echelon lymfekliermetastasen in 13% van de gevallen. Dit kan een okselkliertoilet rechtvaardigen.

Inloopspreekuur wetenschap

Weet u dat Bureau Onderwijs & Wetenschap een inloopspreekuur houdt? Iedereen die zelf onderzoek wil gaan doen, kan hier terecht met vragen. Tijdens het spreekuur kunnen vragen gesteld worden en ideeën geuit over wetenschappelijk onderzoek. Over de opzet van een studie, maar bijvoorbeeld ook vragen als 'Ik heb een idee over een wetenschappelijk onderzoek, maar vraag me af of dit onderzoek al gedaan is in het Antonius'.

Catherijne Knibbe (hoofd Wetenschap) of Franz Schramel (adviseur wetenschap) zullen u hierbij helpen. Met dit inloopspreekuur wil Bureau Onderwijs & Wetenschap de drempel verlagen voor met name arts-assistenten die wetenschappelijk onderzoek willen gaan doen. Maar ook verpleegkundigen en andere clinici zijn van harte welkom. Zelf denken we aan onderwerpen als het bespreken van de vraagstelling, de mate van belasting voor de patiënt, de haalbaarheid van de onderzoeksopzet of de samenwerking met andere specialismen of afdelingen.

Het is niet de bedoeling dat de papierwinkel voor indiening van een medisch wetenschappelijk onderzoek bij de Verenigde Commissies Mensgebonden Onderzoek (VCMO) hier behandeld wordt. Dit blijft lopen via het secretariaat van O&W.

Het inloopspreekuur vindt tweemaal per maand plaats op maandag tussen 16.00 en 17.00 uur, op de dagen dat er een VCMO-vergadering plaatsvindt. Deze data zijn te vinden op: www.vcmo.nl.

Incidenteel kan er ook buiten het inloopspreekuur een afspraak gemaakt worden.

Klinisch onderzoek met een medisch hulpmiddel

Aan het uitvoeren van klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen wordt een aantal eisen gesteld. Naast een positief oordeel van een erkende Medisch Ethische Toetsingscommissie moet het onderzoek voldoen aan de ISO14155-norm. Deze norm is grotendeels vergelijkbaar met GCP.

Verder geldt er voor Drug Eluting Stents (thans alleen nog voor cardiale stents) nog een aanvullende (strengere) richtlijn, opgesteld door de EMEA (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/11054007en.pdf>).

Onderzoek met niet-CE¹-gemarkeerde medische hulpmiddelen moet ook worden aangemeld bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Ook een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel dat voor een andere, niet geregistreerde indicatie wordt onderzocht, dient bij de Inspectie te worden aangemeld. Dit is een wettelijke plicht op grond van het Besluit Medische Hulpmiddelen. Deze aanmelding wordt doorgaans door de fabrikant van het medisch hulpmiddel verzorgd. Meer informatie over deze aanmelding is te vinden op www.igz.nl².

Tot slot dient een dienst in het St. Antonius Ziekenhuis die het device in algemene termen kan beoordelen (bijvoorbeeld de technische dienst of klinische fysica), te worden geïnformeerd over een nieuw niet-CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel dat voor klinisch onderzoek zal worden gebruikt.

Meer informatie kunt u opvragen bij het secretariaat van de VCMO en de LTME.

1. De CE-markering die op veel producten te vinden is, geeft aan dat het product voldoet aan de daarvoor geldende regels binnen de Europese Economische Ruimte (de EU plus Liechtenstein, Noorwegen en IJsland). CE staat hierbij voor Conformité Européenne. De CE-markering is geen keurmerk aangezien het een wettelijke verplichting is. De handel in producten zonder deze markering is in het gebied van de aangesloten landen niet toegestaan.

*2. Onder kopje 'Loket Fabrikanten' - het subkopje 'Medische hulpmiddelen' kiezen - op de geopende pagina op de link 'Klinisch onderzoek met medische hulpmiddelen' klikken - vervolgens kunt u het pdf-bestand 'Procedure Klinisch onderzoek medische hulpmiddelen' openen. De directe link naar deze pagina is als volgt:
http://www.igz.nl/fabloket/fablok_medische_hulpmidd/fablok_klinisch_onderzoek*

Zijn er fouten gemaakt in het probioticaonderzoek?



door Ellen Tromp,
methodoloog/epidemioloog

Er is veel gesproken en geschreven over hét probioticaonderzoek, waarvoor bijna driehonderd patiënten met acute alvleesklierontsteking op de verpleegafdeling en intensive care zijn behandeld met probiotica. Het St. Antonius Ziekenhuis leverde de meeste patiënten van alle 15 deelnemende ziekenhuizen: 45.

Probiotica zijn gunstige darmbacteriën die in de menselijke darm de groei van schadelijke bacteriën tegengaan. De helft van de onderzoeksgroep kreeg probiotica, de andere helft een placebo. In totaal overleden 24 patiënten (16%) in de behandelgroep en negen patiënten in de controlegroep (6%).

Deze onverwacht hogere sterfte in de behandelgroep werd pas na afloop van het onderzoek duidelijk. Bij zo'n dubbelblind onderzoek worden verschillen tussen de controle- en behandelgroep pas zichtbaar als het onderzoek is afgelopen. De totale sterfte tijdens het onderzoek bedroeg 11%. Dat is hetzelfde percentage als uit de medische literatuur bekend is, namelijk 10%.

Toeval of meetfout?

Het is allerminst zeker dat de doden vielen door toediening van probiotica. In de statistiek onderscheiden we vier typen meetfouten die, vaak ongemerkt, in het onderzoek kunnen sluipen: 1. gebrek aan precisie; 2. selectiebias; 3. informatiebias en 4. confounding.

1. Is het mogelijk dat het gevonden verschil in sterfte tussen controle- en behandelgroep berust op toeval (betrouwbaarheid)?

Er is een statistische toets op de gegevens uitgevoerd. Uit de p-waarde ($p < 0,05$) blijkt het verschil significant. Naast significantie geven betrouwbaarheidsintervallen ook een indruk van het interval waarbinnen de werkelijke waarde met 95% waarschijnlijkheid ligt. Het 95% betrouwbaarheidsinterval van de controlegroep loopt van 2,23% tot 9,93% sterfte en van de behandelgroep van 10,28% tot 22,16% sterfte.

De betrouwbaarheidsintervallen van de controle- en behandelgroep overlappen elkaar niet. Dit betekent dat het verschil in sterfte significant is. Naast toevallige meetfouten kan er ook sprake zijn van systematische meetfouten, die berusten op tekortkomingen in de opzet, uitvoering of analyse van het onderzoek.

2. Is het mogelijk dat bij het indelen van de patiënten in de controle- en behandelgroep selectie heeft plaatsgevonden?

Van selectiebias is sprake als de selectie van de patiënten in beide onderzoeksgroepen niet helemaal overeenkomt. In het probioticaonderzoek zijn de patiënten met behulp van een computergestuurde dobbelsteen in één van beide onderzoeksgroepen ingedeeld. Een lot dat niemand op dat moment te horen kreeg. Het lijkt niet aannemelijk dat selectiebias is opgetreden.

3. Is het mogelijk dat is afgeweken van de definities voor het vaststellen van de diagnose of uitkomstmaat?

Informatiebias berust op een systematisch verschil in meten en classificatie. In het probioticaonderzoek is de diagnose 'ernstige acute alvleesklierontsteking' van te voren gedefinieerd volgens internationale criteria. De uitkomstmaat 'sterfte' is onomstotelijk vast te stellen. Ook hier lijkt het niet aannemelijk dat informatiebias aanwezig is geweest.

4. Is het mogelijk dat niet-meegewogen patiënt-, behandel- of ziekenhuisgebonden risicofactoren (mede) verantwoordelijk zijn voor het gevonden verschil?

Van confounding is sprake als de relatie

tussen de probioticabehandeling en het sterftepercentage door een andere factor verstoord wordt. Een confounder kan een verband tussen probiotica en sterfte verzwaken of versterken of zelfs een in werkelijkheid afwezig verband suggereren. Zo zou de ernst van de alvleesklierontsteking een confounder kunnen zijn voor de relatie tussen probiotica en sterftekans. Toevallig meer ernstig zieke patiënten zouden dan terecht zijn gekomen in de behandelgroep. Deze toevallskans lijkt niet erg aannemelijk en bovendien kan de statistiek hiervoor corrigeren.

Geén toeval of meetfout

Uit publicatie over het probioticaonderzoek in The Lancet blijkt dat het significante verschil in sterfte tussen controle- en behandelgroep terecht is. Met behulp van de statistiek laten de onderzoekers zien dat het verschil niet is ontstaan doordat de patiënten in de behandelgroep toevallig al zieker waren. Wel tonen ze in het artikel aan dat bij negen patiënten een deel van de darm afstierf na toediening van probiotica. Dat was bijna altijd dodelijk.

Bronnen:

www.prezies.nl/publicaties/Boerhaave_Wille_2001.pdf
www.umcutrecht.nl/zorg/nieuws/2008/01/onverwacht-hogere-sterfte-in-onderzoek.htm
www.volkskrant.nl/wetenschap/article500594.ece/In_de_maag_met_probiotica
 NRC Handelsblad donderdag 14 februari 2008
 'Dood patiënten toch te wijten aan probiotica'.
 The Lancet 2008; 371(9613):651-659



door dr. H. Biemond-Moeniralam,
internist/intensivist

Sepsis is een gegeneraliseerde ontstekingsreactie veroorzaakt door een bacteriële infectie. Ernstige sepsis leidt tot orgaan-dysfunctie en hypotensie. Persisteert de hypotensie ondanks adequate volumeresuscitatie, dan is er een 'septische shock'. In dit spectrum daalt de overlevingskans progressief tot bijna 50%. Therapieën zoals early-goal directed therapy, geactiveerd Proteïne C, intensieve insulinertherapie, longsparende beademing en vroeg starten met adequate antibiotica toonden een verlaging van de mortaliteit variërend van 6 tot 15%.

In 2005 werd de internationale Surviving Sepsis Campagne (SSC) gelanceerd met het doel om door middel van gebundelde richtlijnen een mortaliteitsreductie van 25% in vijf jaar tijd te bereiken. In 2006 is de SSC in Nederland gestart op elf Intensive Care (IC) afdelingen; onder andere in het St. Antonius Ziekenhuis. Uit de resultaten van de nulmeting bij 100 sepsispatiënten op de IC bleek dat de snelheid waarmee de behandeling gestart werd en het behalen van het aantal adviezen (tabel), essentieel waren voor een hogere overlevingskans.

Continu monitoren

Uit de nulmeting bleek dat slechts bij < 20% van de patiënten de veneuze zuurstofsaturatie (SvO₂) binnen zes uur werd gemeten. De SvO₂ is een maat voor de orgaanperfusie en kan continu worden gemeten via een speciale centrale lijn (PreSep catheter) in de vena jugularis of vena subclavia met een sensor aan de tip van de catheter. Is de SvO₂ < 70%, dan is het zuurstofaanbod aan de perifere organen onvoldoende en moet de patiënt meer zuurstof of erythrocyten toegediend krijgen. Een te hoge SvO₂ (>90%) is een weergave van onvoldoende orgaanperfusie (microcirculatie) en zal door middel van meer vulling en inotropica getracht worden de microcirculatie te openen voor een adequate perfusie. Met een tweede catheter (FloTrac catheter), aangesloten op de arteriële lijn, kan het slagvolume berekend worden. Zowel de SvO₂ als de slagvolumevariatie (SVV) worden tegelijkertijd op dezelfde monitor weergegeven. Door de SvO₂ en de SVV continu te monitoren, kan men sneller starten met extra vocht-

Resuscitatie bundel: < 6 uur na optreden ernstige sepsis

1. Lactaat meten;
2. (Bloed)kweken voorafgaand aan antibiotica;
3. Breedspectrum antibiotica < 1 uur;
4. Vochtsuppletie en/of vasopressoren tot MAP > 65;
5. CVD > 8-12 mmHg (indien onbeademd), SVV <13%;
6. SvO₂ > 70% uit centrale lijn (> 65% uit Swan Ganz).

Management bundel: < 24 uur na optreden ernstige sepsis

1. Low-dose steroïden: bij refractaire shock (>2 uur) ondanks vulling en inotropie of bij bewezen bijnierschorsinsufficiëntie;
2. Geactiveerd proteïne C bij septische shock en uitval van 2 of meer organen;
3. Intensieve insulinertherapie;
4. Gemiddelde inspiratoire plateaudruk < 30 cm H₂O.

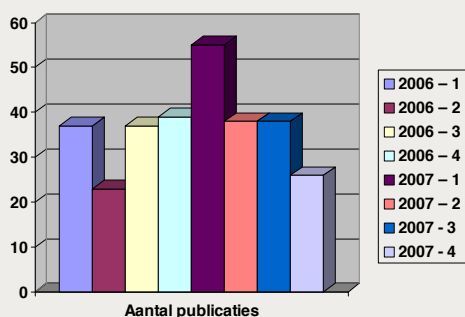
Tabel: Surviving Sepsis Campagne bundels

toediening en zal de orgaanperfusie sneller verbeteren. Niet alleen bij opname, maar ook in de uren die daarop volgen. Het plaatsen van deze lijnen is minder arbeidsintensief en minder riskant dan het plaatsen van een Swan Ganz-catheter. Sinds 2007 wordt bij een septische shock gebruikgemaakt van deze lijnen en de sepsisbox. Deze box bevat alle materialen (SvO₂-catheter, arteriële lijn, bloedkweekflessen, ingevulde laboratoriumformulieren, afnamebuizen) die nodig zijn om een patiënt binnen zes uur een volledige resuscitatie te geven. Door middel van een database worden alle resultaten regelmatig aan het behandelteam teruggekoppeld om de implementatie van de SSC-richtlijn en daarmee de overleving van septische shock te verbeteren.

Publicatiethermometer

Om u een snel overzicht te geven van het aantal publicaties uit het St. Antonius Ziekenhuis stelt LOUPE een publicatiethermometer voor u samen. U ziet in één oogopslag hoe productief we tot en met het laatste kwartaal waren in termen van het aantal publicaties.

Kwartaal	Aantal publicaties
2006 - 1	37
2006 - 2	23
2006 - 3	37
2006 - 4	39
2007 - 1	55
2007 - 2	38
2007 - 3	38
2007 - 4	26



door Edith Leclercq

Twee nieuwe boeken over Evidence Based Medicine

Sinds Evidence Based Medicine (EBM) een grote vlucht heeft genomen en niet meer is weg te denken uit de (para)medische praktijk, zijn er veel boeken over dit onderwerp geschreven.

Recentelijk voegde de Medische Bibliotheek weer twee EBM-boeken aan de collectie toe: 'Evidence-based Nursing, an Introduction' en 'Evidence-based Medical Monitoring: from Principles to Practice'.

Evidence-based Nursing

In 'Evidence-based Nursing' worden alle aspecten van EBM besproken die voor verpleegkundigen van belang zijn. Van statistiek tot literatuur zoeken, van data-analyse tot hoe EBM in de verpleegkundige praktijk het beste kan worden geïmplementeerd. Ook wordt kort stilgestaan bij de belangrijkste verpleegkundige bronnen van literatuur op het gebied van verpleegkunde (CINAHL en Medline). Aan het eind van ieder hoofdstuk staat een aantal opdrachten, die men verder kan uitwerken om tot een goed begrip van EBM te komen. Een aanrader voor elke verpleegkundige!

Evidence-based Monitoring

Elke patiënt wordt gedurende enige tijd gevolgd wat betreft de status van de ziekte, de behandelwijze en herstelperiode. Deze monitoring kan relatief kort duren, maar voor bijvoorbeeld chronische patiënten ook jaren.

Bij monitoring moeten altijd de risico's (kans op een vals-positieve of een vals-negatieve uitkomst) en kosten tegen de eventuele voordelen worden afgewogen. Het boek 'Evidence-based Monitoring' gaat hier uitgebreid op in. Het eerste deel behandelt de theorie van het monitoren. Aan bod komen onder meer het kiezen van de juiste test, hoe te reageren op veranderingen in de conditie van de patiënt, frequentie van testen, en kosten-batenanalyse.

Het tweede gedeelte gaat uitgebreid in op de medische praktijk van het monitoren, zowel bij chronische ziektes zoals diabetes, als bij relatief kortdurende ziektes als pre-eclampsie.

How to display data

Ook nieuw in de Medische Bibliotheek is het boekje 'How to display data'. Iedere onderzoeker die zijn resultaten wil publiceren, zou kennis moeten nemen van dit boek. Het is een praktische handleiding over hoe het beste resultaten kunnen worden gepresenteerd, zowel op papier als in een (congres)zaal. Ook worden er voorbeelden gegeven van hoe het niet moet.

SCHRIJF!

Met 'impact'!



door Ingrid Korenromp, onderzoeker

The Lancet? Science? Of gaan we voor een publicatie in Nature? Met een impactfactor van 26.6 is zo'n tijdschrift toch ook niet mis! Bij de keuze van een tijdschrift speelt de impactfactor vaak een grote rol. Maar wat is dat eigenlijk, de impactfactor, en waarom lijkt het zo belangrijk?

De impactfactor (IF) is een jaarlijkse waarde die aan een tijdschrift wordt toegekend. Het geeft de kwaliteit van het tijdschrift weer, op de schaal van 0 tot ongeveer 50. Eenvoudig gezegd werkt het zo: hoe vaker artikelen uit een bepaald tijdschrift in andere publicaties worden geciteerd, hoe hoger de impactfactor.

Hoe bereken je het?

De IF wordt berekend over een periode van

twee jaar en volgt het principe van een deelsom: alle citaten van artikelen uit een bepaald tijdschrift in andere tijdschriften, gedeeld door het totaal aantal te citeren artikelen van dat bewuste tijdschrift. Een voorbeeld: we berekenen de IF voor Tijdschrift X in het jaar 2006. In de twee jaren daaraan voorafgaand produceerde het tijdschrift in totaal 450 artikelen (=B). In alle wetenschappelijke tijdschriften van 2006 werd er 900 keer verwezen (=A) naar die (450) artikelen. De impactfactor (IF) in 2006 voor Tijdschrift X is A gedeeld door B. Dus: $900/450 = 2$.

Hoe betrouwbaar is het?

U kunt zich voorstellen dat deze rekensom maar ten dele de kwaliteit van het hele tijdschrift weerspiegelt. Het zou namelijk zo kunnen zijn dat een groot aantal verwijzingen niet alle artikelen uit Tijdschrift X betreft, maar slechts één of twee belangrijke wetenschappelijke ontdekkingen (lees: artikelen). In principe zou de IF dan meer over een handjevol invloedrijke artikelen kunnen zeggen dan over het hele tijdschrift.

Welke factoren beïnvloeden de impactfactor?

U kunt zich vast ook indenken dat de uitkomst van deze rekensom nogal beïnvloedbaar is. Een voorbeeld: auteurs verwijzen bij voorkeur naar review-artikelen. Het zal u dan ook niet verbazen dat veel Review Journals hoog op de IF-ladder staan. Reviews zijn dus niet alleen nuttig voor onderzoekers, maar verhogen bovendien de IF van een tijdschrift. Daarom zijn ook editors van 'gewone' tijdschriften dol op dit soort artikelen. Publiceren ze deze dan ook nog aan het begin van het uitgavejaar, dan is de kans optimaal dat hun IF stijgt.

Citability

Daarnaast kunnen diezelfde editors hun au-

teurs motiveren vooral 'eigen werk' te citeren, dus te verwijzen naar artikelen die eerder in hun tijdschrift gepubliceerd werden. Elk citaat telt! Ook kan een uitgever besluiten slechts een beperkt aantal artikelen te accepteren voor publicatie. Selectie vindt dan plaats op basis van 'citability': hoe groot is de kans dat dit artikel geciteerd zal worden? Artikelen zonder harde conclusies of betrekking hebbend op een specialistisch vakgebied, maken dan bij voorbaat geen kans. Het tijdschrift Science houdt op die manier de IF hoog en de deuren gesloten: ze accepteert slechts 10% van de ingediende artikelen. En hier schuilt meteen het belang voor de individuele onderzoeker.

Belangrijk?

Acceptatie van uw werk door een hoog-IF tijdschrift laat zien dat u wél aan die hoge eisen van de uitgever voldoet. Het bevestigt de kwaliteit van uw onderzoek en verhoogt tegelijkertijd uw wetenschappelijke status. Zo wordt de waarde van een heel tijdschrift een indicatie voor de deugdelijkheid van uw eigen onderzoek. Sommige onderzoekers gaan zelfs zo ver dat ze de som van de impactfactors van al hun artikelen berekenen en daaraan hun persoonlijke wetenschappelijke kwaliteit (en carrièrekansen) aflezen.

Wat is úw wetenschappelijke impact?

Als u nu nog steeds overtuigd bent van de onomstreden waarde van de IF, kunt u die score ook voor uzelf berekenen. Daarvoor moet u eerst de IF van de tijdschriften waarin u gepubliceerd heeft achterhalen. Het onafhankelijke, Amerikaanse instituut Thomson Scientific brengt jaarlijks een lijst op de markt. Kunt u die niet betalen, dan kunt u de cijfers ook opzoeken op de webpagina's van de tijdschriften zelf. Geen tijd om zelf te zoeken? Vraag het dan onze eigen bibliotheek (bibliotheek@antonius.net)!

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**

BLADEN & CO, Utrecht

Fotografie

Willem Mes, Utrecht

Vormgeving

BLADEN & CO, Utrecht

Druk

Drukkerij Atlas, Soest

Verzending

SWZ Grafimail, Zeist

Redactiebureau

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

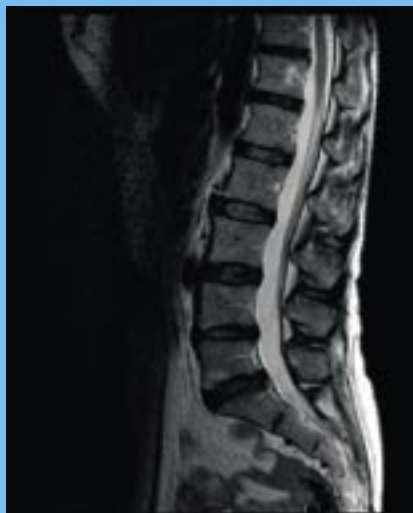
Het St. Antonius Ziekenhuis noch de
redactie zijn aansprakelijk voor de inhoud
van de onder auteursnaam opgenomen
artikelen. Niets uit dit tijdschrift mag
openbaar worden gemaakt door middel
van druk, microfilm of op welke wijze ook,
zonder schriftelijke toestemming van de
redactie.

Antwoord:

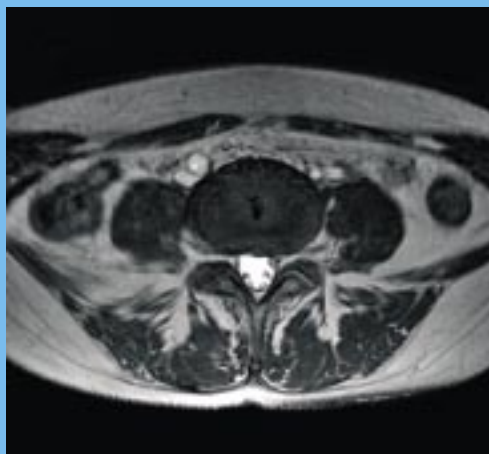
door Diana van der Linden, AIOS Radiologie

**Bespreking:**

Patiënt is conservatief behandeld. Na drie maanden wordt een controlescan gemaakt om de HNP te evalueren. Op deze MRI wordt een nagenoeg genormaliseerd beeld gezien.



Afbeelding 1



Afbeelding 2

Met dank aan dr. Van Heeswijk, die de beelden heeft beoordeeld.

De DNA-sequencer

Met geld uit het innovatiebudget is een DNA-sequencer geplaatst in het St. Antonius Ziekenhuis. Dit apparaat is in staat de volgorde van ons genetisch materiaal te bepalen. Na een lange aanlooperperiode is de sequencer eindelijk operationeel. De eerste A's, C's, G's en T's rollen over het beeldscherm en worden met gejuich ontvangen.

Via een bevriende arts kom je in contact met een familie met gezonde ouders en drie zieke kinderen die lijden aan een combinatie van auto-immuunziekten. Je droomt van een 'Nature'-publicatie, waarin je de oorzakelijke mutatie presenteert aan de wereld. Aangezien een mens wordt gecodeerd door 30.000 tot 40.000 genen, wordt het zoeken naar een speld in een hooiberg. Op internet kijk je welke genen geassocieerd zijn met de auto-immuniteit. Je komt steeds weer op hetzelfde gen: CTLA-4. Je ontwerpt primers om het CTLA-4 gen te sequencen. Na een aantal dagen zijn alle benodigdheden aanwezig en gaat de analist aan de slag.

Je wordt gebeld door de analist dat er een mutatie is gevonden in de familieleden. Ze heeft de volgorde van het CTLA-4 gen van de familieleden vergeleken met de gewone volgorde van dit gen en er blijkt een mutatie te zitten op een plek die tot een verandering van het CTLA-4 eiwit leidt. Die middag gaat de champagne open. De 'Nature'-publicatie lijkt binnen handbereik. Enthousiast als je bent, begin je al diezelfde avond met het schrijven van het artikel.

DNA kun je van links naar rechts sequencen en van rechts naar links. Voor een publicatie moet je de mutatie nog van rechts naar links bevestigen. De CTLA-4 volgorde van rechts naar links gesequenced komt overeen met de gewone volgorde van het gen. De 'mutatie' die je gevonden had in de links naar rechts CTLA-4 sequentie blijkt te zijn veroorzaakt door een technische fout, waarvan niemand de etiologie kent. Je staat als jonge onderzoeker weer met beide benen op de grond.

