Medisch Journaal

máxima
medisch centrum

Alcohol en jongeren

Diabetes Educatie Simulator

Post-operatief verwijderen van blaaskatheter

Medisch Journaal - jaargang 44 - nummer 2 - 2015

JAARGANG 44 - NUMMER 2 - 2015

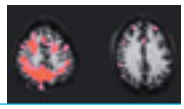
59 **Editorial**
Het wassende water

61 **Column**
...U zult behagen...

62 **Onderzoeken**
Direct post-operatief verwijderen van blaaskatheter na een laparoscopische hysterectomie; resultaten van een pilotstudie. S.J. Dedden, A.R. Kampmeijer, P.M.A.J. Geomini, M.Y. Bongers

66 Transparantie van oncologische resultaten na radicale prostatectomie in de Benelux. C.K.M. Vermeulen, L.M.C.L. Fossion

72 Het fysiologisch model van de Eindhoven Diabetes Educatie Simulator (E-DES). A.H. Maas, Y.J.W. Rozendaal, C. van Pul, P.A.J. Hilbers, E.J.E. Cottaar, N.A.W. van Riel, H.R. Haak



78 Alcohol en jongeren: laat je niet flessen! B. Zegers

81 **Beeldspraak**
Dokter, ik heb een patiënte in plaats van een partner thuis. R. Goes, M. van der Vlies, S. Rongen, X.L. Stalpers

82 **CAT in 't bakkie**
Stomp Thoraxtrauma. F. Derkx-Verhagen

85 **Inzicht**
FUN-meeting slaat brug tussen arts en ingenieur

86 **Casuïstiek**
Extra-uteriene graviditeit. R. Mooij, P.M.A.J. Geomini, M.Y. Bongers

92 **Interview**
De paradox van etalagebenen

95 **Afdeling belicht**
NICU. Een kwart eeuw intensieve zorg voor de allerkleinsten

97 **Arts anders**
Rombout Visser, cardioloog

98 **MMC in het nieuws**

Colofon

hoofdredacteur dr. E.A. Boss, gynaecoloog. **eindredacteur** dr. P.H.M. Kuijper, klinisch chemicus. **redactie** mw. N. Hermans, mw. L. Vorselman, dr. L.M.C.L. Fossion, uroloog, dr. R.M.H. Roumen, chirurg, dr. R.J.A.M. Verbunt, cardioloog, mw. P.J. van den Berg, neuroloog, mw dr. J. Dieleman, epidemioloog, dr. F. van Dielen, chirurg **redactiebureau Medisch Journaal** Máxima Medisch Centrum | postbus 90052, 5600 PD Eindhoven | Telefoon 040 8886781 e-mail: l.vorselman@mmc.nl **uitgever en acquisitie** Landes Uitgevers bv | Zonnedauw 4, 9202 PA Drachten | 0512 541707 www.landesuitgevers.nl **opmaak** Maurice de Jong.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

Het wassende water

Wie heeft ze niet zien hangen? Die fleurige posters met allerlei soorten vreemd uitziende beestjes in diverse kleuren en vormen met de meest exotische namen, maar gewoon heel dichtbij te vinden; namelijk op je handen en vingers.
Niemand in het MMC kan toch nog met droge ogen zeggen dat het aan zijn of haar aandacht is ontsnapt. De (handen)hygiëne ligt onder de loep in "ons huis" en niet ten onrechte zullen we maar eufemistisch zeggen.

Als kind leren we allemaal een paar belangrijke basisregels waarvan opstaan voor ouderen in de bus, naar links en rechts kijken voor je de straat oversteekt en handen wassen na het toilet/voor het eten toch wel bij iedereen met een (schone) paplepel naar binnen zijn gegoten. Waarom dan toch dit hardnekkig handen-was-probleem met name in de zorg en – ja, het moet gezegd - met name ook bij de dokters.

"Do the patient no harm" beloofde of zwoor iedereen toch plechtig aan het begin van zijn of haar carrière? Kunnen we door niet of onzorgvuldig handen wassen de patiënt dan schade berokkenen? Jazeker! Zeker voor een vaak kwetsbare patiëntgroep waar wij mee te maken krijgen als zorgverlener is deze handenhygiëne van essentieel belang ter voorkoming van kruisbesmetting. Bovenstaande is natuurlijk helemaal niets nieuws maar waarom dan toch het niet naleven van alle adviezen op de vele posters?

In een aardig opiniërend stuk van docent medische ethiek Menno de Bree in Medisch Contact[1] wordt een verklaring gegeven voor dit

dr. Erik Boss, hoofdredacteur

fenomeen. In wat hij omschrijft als "weerzinsverveling" wordt uit de doeken gedaan dat de manier waarop in een organisatie met ver- en geboden wordt omgegaan juist leidt tot het niet naleven van bijvoorbeeld de regels rond het handenwassen. De kwaliteitsinterventies worden ervaren als te veel, te negatief of soms te kinderachtig. Dit neemt de oriëntatie weg op waar het echt om gaat. Het gaat niet om 'je moet aan de regels voldoen' maar om 'je moet de patiënt niet onnodig schaden'.
Als oplossing wordt door de Bree aangedragen om een en ander met meer humor en minder negatief gekleurd te benaderen. Met als voorbeeld de zeer succesvol gebleken ingebakken kunstvliegen in de toiletpotten tegen wildplassende mannen.

Dus, zeg maar, een vrolijk deuntje (applaus?) uit de muur of een lachend zeepje dat aangeeft dat we klaar zijn met handen wassen als tegemoetkoming aan onze weerzinsverveling? En dit alles als reminder om de patiënt niet onnodig te schaden? Alsjeblieft, nee toch...hier hoeven we onze handen toch niet aan vuil te maken? Mijn tip; zoek elkaar gewoon op bij de wasbak en praat, lach, overleg, klets, discussieer, overdenk, peins of filosofeer (desnoods alleen) en deze voor de patiënt zo belangrijke en zichzelf ècht terugverdienende minuten vliegen zo voorbij.

Veel was- en leesplezier

Erik Boss

Ref: Waarom dokters hun handen niet wassen? M. de Bree, Medisch Contact 27 juni 2013;1426-1429

...U zult behagen...

...het krachtigste wapen dat innovatieve chirurgen kunnen inzetten om de effectiviteit van een nieuwe chirurgische techniek te bepalen is een placebo-gecontroleerd, dubbelblind gerandomiseerde *chirurgische* trial...

...nu zult U zeggen: Ho!, effe wachten, dat gaat zo maar niet, is dat nou wel ethisch; iemand met langdurige buikpijn, mogelijk als gevolg van een chronisch geïrriteerde blindedarm[1] of een beklemde buikwandzenuw[2], onder narcose brengen, alleen een snee geven en direct weer dichtnaaien, om hem enige weken later te vertellen dat hij tot de controlegroep behoort waarbij blindedarm of zenuwtje helemaal niet verwijderd werden?...

...ja, dat is juist uitermate ethisch!...

...het is juist onethisch geweest dat wij chirurgen door onze opleiders zijn opgevoed met het idee dat 'iedere chirurgische behandeling effectief is', een tegenwoordig volstrekt achterhaalde 'expert-opinie' welke zich op de laagste trede van het wetenschappelijke altaar genaamd 'Evidence' bevindt. Op dit ouderwetse paradigma blijkt veel af te dingen, zo vond een recent British Medical Journal artikel waarin 51 chirurgische placebo-onderzoeken werden doorgelicht, dat in de helft van de trials de nep-ingreep minstens zo effectief was als de echte operatie[3]...

...nu wisten 'African witch doctors' natuurlijk al lang dat er een sterk placebo-effect uitgaat van een simpele huidsnede, toen ik in Tanzania als jong doktertje in een plattelandsziekenhuis geconfronteerd werd met een ziek kind met een acute buik en een vers litteken bij McBurney, fluisterde mijn medical assistant: 'Mganga Mkuu Marc, die blindedarm zit er echt nog wel in!...

...en ja hoor...

...het placebo ('ik zal behagen')-effect is vaak van tijdelijke aard, en na een aantal maanden wel uitgewerkt. Ook is het krachtiger naarmate de ingreep invasiever en de behandelaar meer overtuig(en)d is, maar het kan de autosuggestieve patiënt ook over een drempel helpen waarna de natuur haar heilzame werk kan afmaken...

Marc Scheltinga
m.scheltinga@mmc.nl

...de hoofdstedelijke chirurg Arnold van de Laar heeft in 'Onder het mes', een bundeling bizarre ziektegeschiedenissen, buitennissige operaties ('in cellofaan wikkelen van een gebarsten aneurysma') en nog vreemdere patiënten ('Einstein'), ook een hoofdstuk gewijd aan het placebo-effect. Het mechanisme werkt beter naarmate de verwachting groter, de aandacht meer, de erkenning beter en de suggestie overtuigender is. Zo beschouwende is het een kwestie van tijd voordat de ziektekostenverzekeraars zich dit realiseren en ....

1 Roumen et al. Randomized double-blind controlled trial evaluating elective laparoscopic appendectomy for chronic right lower abdominal quadrant pain. British Journal of Surgery 2008; 95: 169-175.
2 Boelens et al. A double blind randomized controlled trial on surgery for chronic abdominal pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. Ann Surg. 2013; 257(5):845-9.
3 Wartolowska K et al. Use of placebo controls in the evaluation of surgery: Systematic review. BMJ, 2014.

Direct post-operatief verwijderen van blaaskatheter na een laparoscopische hysterectomie; resultaten van een pilotstudie

Auteurs

S.J. Dedden, A.R. Kampmeijer, beiden semi-arts gynaecologie, dr. P.M.A.J. Geomini, prof. dr. M.Y. Bongers, beiden gynaecoloog

Samenvatting

Doel: het onderzoeken van de mogelijkheid van het direct post-operatief verwijderen van de blaaskatheter na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie.
Methode: prospectieve observationele pilotstudie.
Resultaten: tien patiënten ondergingen tussen januari 2015 en april 2015 een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie met verwijdering van de blaaskatheter direct aansluitend, 90% had spontane residuloze mictie, één patiënte had een katheter à demeure nodig, 0% urineweginfecties, 100% patiënttevredenheid.
Conclusie: direct post-operatief verwijderen van de blaaskatheter na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie leidt in deze pilotstudie niet tot het optreden van urineweginfecties en blaasretenties en wel tot een hoge patiënttevredenheid.

Inleiding

Een hysterectomie heeft diverse indicaties: therapie resistente menstruatieklachten (al dan niet in de aanwezigheid van myomen of poliepen), prolaps uteri of een (pre)maligne afwijking van corpus uteri. Er zijn drie manieren om een hysterectomie te verrichten: vaginaal, laparoscopisch en laparotomisch[1]. Een vaginale hysterectomie prefereert boven de laparoscopische en abdominale route in verband met een kortere operatietijd en minder risico op peri-operatieve complicaties. Indien er onvoldoende descensus of mobiliteit van de uterus is, of de uterus te groot is voor een vaginale benadering dan heeft de laparoscopische benadering de voorkeur boven de laparotomische[2].

Het MMC heeft een voorloperfunctie in de minimaal invasieve gynaecologische chirurgie. De laparoscopische hysterectomie wordt per jaar meer dan 100 keer verricht, dit ligt ver boven de mediane 50 jaarlijks uitgevoerde laparoscopische hysterectomieën in andere klinieken in Nederland[3]. Routinematig wordt na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie een CAD (katheter à demeure) geplaatst die de dag na de ingreep wordt verwijderd. De reden voor plaatsing van de katheter is de theorie dat er een risico is op blaasretentie aangezien de blaas peroperatief van de uterus wordt afgeschoven. Blaasretentie kan leiden tot blaasatonie met alle nadelige gevolgen van dien[4]. Een nadeel van een CAD is het risico op een urineweginfectie. Dit risico neemt toe bij een langere verblijfsduur van de katheter en is geassocieerd met een langere opnameduur en hiermee hogere kosten.

Ofschoon het achterlaten van een verblijfskatheter na een hysterectomie in MMC standaardbeleid is, is hier geen evidence voor. Een meta-analyse van Zhang et al. laat zien dat post-operatieve verwijdering van de katheter na 24 uur een significant hoger risico geeft op het ontstaan van een symptomatische urineweginfectie in vergelijking met de groep waarbij de katheter direct post-operatief wordt verwijderd. Het direct verwijderen van de CAD leidt echter wel tot significant meer rekatheterisatie. Blaasretenties worden in deze review niet als uitkomstmaat beschreven.

Het doel van deze PILOT studie was om te bepalen of het mogelijk is om de blaaskatheter direct post-operatief te verwijderen na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie. Uitkomst waren het optreden van een blaasretentie en het optreden van een symptomatische urineweginfectie. Bovendien werd patiënt-tevredenheid onderzocht alsmede patiënt- en operatie-factoren genoteerd. De resultaten zouden gebruikt kunnen worden om het huidige beleid in MMC eventueel aan te passen.

Correspondentie: s.dedden@mmc.nl

Patiënten en methoden

De PILOT studie is opgezet als prospectieve observationele analyse van patiënten die tussen 1 januari 2015 tot 1 april 2015 in MMC een laparoscopische hysterectomie hebben ondergaan.
De laparoscopische hysterectomie kan al dan niet gecombineerd zijn met een uni- of bilaterale salphingo-ovariëctomie. Exclusiecriteria:

- Indicatie tot aanvullende interventie zoals verwijderen van blaasendometriose of straffe adhesies met het rectum
- pre-existente urge-incontinentie
- neurologische aandoeningen
- retentieblaas in de voorgeschiedenis
- een leeftijd boven de 65 jaar
- ASA-classificatie ≥3
- epiduraal anesthesie tijdens de OK
- postoperatieve vaginaal tampon

De volgende patiëntenkarakteristieken zijn geanalyseerd: leeftijd, body mass index (BMI), duur van de operatie, gewicht van de uterus en tijdstip van verwijderen van de katheter.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten waren het optreden van een blaasretentie en een symptomatische urineweginfectie. Blaasretentie werd gedefinieerd als het tot twee maal toe optreden van een residu van ≥150 ml na spontane mictie. Indien spontane mictie niet lukte, werd de retentie bepaald met een bladderscan, bij een residu van ≥150 ml werd eenmalig gekatheteriseerd en werd nog zes uur gewacht op spontane mictie en werd het residu opnieuw bepaald. Indien dit wederom ≥150 ml was werd een katheter à demeure geplaatst. Secundaire uitkomstmaten waren opnameduur en patiënttevredenheid één week post-operatief. Patiënttevredenheid werd gemeten aan de hand van een vragenlijst die één week post-operatief telefonisch werd afgenomen.

Resultaten

Gedurende de periode van de trial hebben 15 patiënten een laparoscopische hysterectomie ondergaan. Vier patiënten zijn geopereerd samen met de uroloog en chirurg vanwege uitgebreide endometriose in de blaas en op het rectum en zijn geëxcludeerd. Eén patiënte is geëxcludeerd vanwege een voorgeschiedenis van een retentieblaas aansluitend aan een partus waarvoor zij heeft moeten zelfkatheteriseren.

De tien geïncludeerde patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 46,5 jaar (range: 39-51), gemiddeld BMI van 25,5 ^{2} (range: 20-3 kg/m 6), mediane duur van de operatie was 124 minuten (range: 85-200) en gewicht van de uterus 444 (range: 105-1095) gram. De mediane eindtijd van de operatie was 13:30 uur (range: 10:15 uur – 16:56 uur), zie tabel 1.

Negen patiënten (90%) hebben binnen zes uur spontane mictie gehad, van wie zeven patiënten residuloze mictie. Twee patiënten hebben een residu van meer dan 150 mL gehad en werden eenmalig gekatheteriseerd. Beide patiënten hebben binnen vier uur alsnog residuloze mictie gehad. Eén patiënte heeft geen spontane mictie danwel aandrang gehad binnen zes uur. Op de bladderscan is een residu van 113 ml gemeten waarop is besloten haar gezien de tijd (22:00 uur) niet nog een tweede poging tot mictie te geven maar meteen een katheter à demeure in te brengen. De eerste dag post-operatief heeft zij binnen zes uur na verwijderen van de katheter wel residuloze mictie gehad. Opvallend is dat dit de patiënte betrof met het late tijdstip van einde van de operatie van 16.56 uur.

Alle patiënten zijn de eerste dag post-operatief naar huis gegaan. Eén week post-operatief had geen van de patiënten klachten passende bij een urineweginfectie en is niemand behandeld met antibiotica. Alle tien patiënten gaven aan tevreden te zijn over het feit dat zij geen blaaskatheter hebben gehad post-operatief, zelfs de patiënte die alsnog een blaaskatheter heeft gekregen. Alle tien patiënten geven aan het prettig te vinden direct post-operatief zelf te kunnen gaan plassen.

Conclusie en aanbeveling

Het doel van deze pilotstudie was om te onderzoeken of het direct verwijderen van de blaaskatheter na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie mogelijk is in onze patiëntpopulatie en of het leidt tot minder urineweginfectie. In 2012 waren zeven van de 17 post-operatieve complicaties na een laparoscopische hysterectomie in MMC urineweginfecties. Het direct post-operatief verwijderen van de blaaskatheter lijkt een goede optie waarbij mogelijk een reductie in symptomatische urineweginfecties kan worden bereikt. Het postoperatief monitoren van de mictie is hierbij van belang gezien de in de literatuur aangetoonde significant

Tabel 1. Uitkomsten CAD PILOT studie

Uitkomsten			
Retentieblaas	% (n)	10%	(1)
Tweede meting	% (n)	20%	(2)
UWI	% (n)	0%	(0)
Tevredenheid		100%	(10)
Gemiddelde leeftijd	(jaren)	46,5	(39-51)
Gemiddelde BMI	(kg/m^2)	25,5	(20-36)
Mediane duur ingreep	(min)	124	(85-200)
Gemiddelde gewicht uterus	(g)	385,5	(105-1095)
Mediane eindtijd OK		13:30 uur	(10:15 – 16:56 uur)
Wijze verwijdering uterus	(g)	20% chinese roll	(418-425)
		50% vaginaal	(105-580)
		30% morcellator	(305-1095)

verhoogde kans op rekatheterisatie[6]. Patiënttevredenheid is hoog bij het direct post-operatief verwijderen.

Naar aanleiding van deze kleine pilotstudie is direct post-operatief verwijderen van de katheter na een ongecompliceerde laparoscopische hysterectomie nu ingesteld als standaard beleid in MMC. Post-operatief wordt na mictie met de bladderscan het residu bepaald, indien dit minder is dan 150 ml wordt de verdere mictie niet meer gemonitord. Wanneer er een residu is van meer dan 150 ml wordt de patiënte eenmalig gekatheteriseerd en wordt er nogmaals vier uur afgewacht tot spontane mictie. Wanneer er dan residuloze mictie is wordt dit niet verder gemonitord. Indien er opnieuw een residu is van meer dan 150 ml na spontane mictie of geen spontane aandrang dan wordt een katheter à demeure geplaatst en wordt deze de eerste ochtend post-operatief verwijderd. Momenteel wordt ook geëvalueerd of directe post-operatieve verwijdering van de katheter na een vaginale uterus extirpatie mogelijk is. Post-operatief herstel wordt mogelijk positief beïnvloedt door de afwezigheid van de katheter leidend tot een kortere opnameduur en minder kosten.

Deze studie geeft aan dat het goed het is om kritisch naar eigen protocollen te kijken, sommigen zaken worden routinematig en niet evidence based uitgevoerd wat zeker niet altijd in het belang is van de zorgverlener of van de patiënt.

Literatuur

1. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr L, Garry R. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2005; 330 (7506): 1478.
2. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD003677
3. Driessen SR, Baden NL, van Zwet EW, Twijnstra AR, Jansen FW, Trends in the implementation of advanced minimally invasive gynecologic surgical procedures in the Netherlands. The Journal of Minimally Invasive Gynecology (2015), doi: 10.1016/j.jmig.2015.01.026
4. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Salvatore S, Tomera S, Bolis P. Immediate Foley removal after laparoscopic and vaginal hysterectomy: Determinants of postoperative urinary retention. J Minim Invasive Gynecol. 2007
5. C.D. Givens, R.P. Wenzel. Catheter-associated urinary tract infections in surgical patients: a controlled study on the excess morbidity and costs. J Urol, 124 (1980), pp. 646–648
6. Zhang P, Hu W, Cheng B, Cheng L, Xiong X et al. A systematic review and meta-analysis comparing immediate and delayed catheter removal following uncomplicated hysterectomy. Int Urogynaecol J 2014 Nov 15
7. Veen J. MMC Protocol: Urineretentie, beleid bij gynaecologische OK-patiënt. Versie 2.

Transparantie van oncologische resultaten na radicale prostatectomie in de Benelux

Auteurs

C.K.M. Vermeulen en L.M.C.L. Fossion, uroloog

Trefwoorden

Radicale prostatectomie, positief snijvlak, urologie

Samenvatting

De oncologische resultaten na radicale prostatectomie worden negatief beïnvloed door een positief chirurgisch snijvlak (PS). Analyse van de incidentie van een positief snijvlak zou kunnen bijdragen aan het verbeteren van de chirurgische behandeling van prostaatkanker. In het MMC zijn 355 patiënten geanalyseerd na een endoscopische extraperitoneale radicale prostatectomie (EERPE), uitgevoerd door één chirurg (uroloog in het MMC). 36,6% van de patiënten had postoperatief een PS; 23,9% van de T2-tumoren en 62,4% van de T3-tumoren. Dit is in lijn met de aantallen van andere centra, echter zijn er maar weinig die hun gegevens hebben gepubliceerd.
Meer transparantie rondom dit onderwerp is essentieel om de resultaten van chirurgie in de toekomst te kunnen verbeteren.

Wat voegt het onderzoek toe aan bestaande kennis

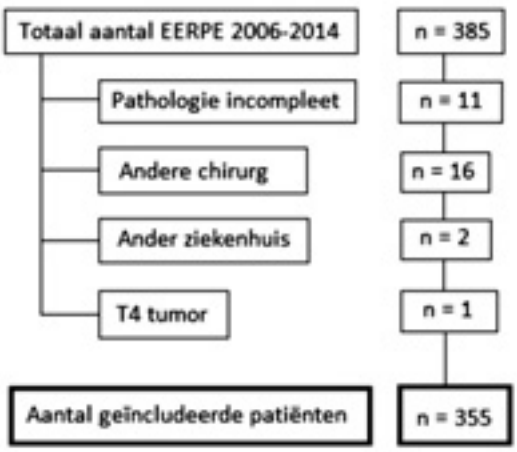
Het onderzoek geeft inzicht over de landelijke en internationale bedenkingen rondom transparantie en publicatie van oncologische gegevens na radicale prostatectomie. Daarnaast is het een kwaliteitsweergave van de chirurgische behandeling van prostaatkanker in het MMC.

Inleiding

De oncologische resultaten na radicale prostatectomie bij prostaatcarcinoom zijn afhankelijk van complete tumorresectie. Een positief chirurgisch snijvlak (PS) heeft een significant verhoogd risico op tumorrecidief en heeft dus een belangrijke voorspellende prognostische waarde[1]. Echter, gegevens over deze oncologische parameter in de Benelux zijn schaars; er zijn slechts enkele centra die hun uitkomsten over PS hebben gepubliceerd, variërend tussen 16-63% in de beschikbare literatuur. Vergelijking van PS tussen medische centra en chirurgen kan informatie verschaffen over de kwaliteit en kan helpen om de chirurgische strategie en vaardigheid van radicale prostatectomie te verbeteren. Het bekendmaken van deze gegevens door medische centra kan hierin een eerste stap zijn. Het doel van deze studie is het aansporen van bewustzijn en transparantie rondom deze problematiek, waarbij we ook nagaan of onze eigen cijfers overeenkomen met de literatuur uit België en Nederland.

Patiënten en methoden

In de periode van 2006 tot en met 2014, werden er 385 endoscopische extraperitoneale radicale prostatectomieën (EERPEs) uitgevoerd door één uroloog (2006 en 2007 in het Bernhoven ziekenhuis en van 2008-2014 in het MMC). Alle patiënten geschikt voor radicale prostatectomie volgens de EAU-richtlijn, werden geïncludeerd en ondergingen een EERPE volgens de techniek van Stolzenburg, gecombineerd met een lymfeklier dissectie bij alle 'matig' en 'hoog' risico patiënten -volgens d'Amico classificatie-. In deze periode werden ook 16 EERPEs uitgevoerd door een andere uroloog; deze patiënten werden geëxcludeerd uit het onderzoek om bias van interchirurgische ervaring te voorkomen. Er waren twee operaties uitgevoerd met onderwijsdoeleinden voor een ander ziekenhuis; deze twee patiënten werden ook geëxcludeerd. Postoperatief werd voor elke patiënt een pathologisch rapport opgesteld. De pT2- en pT3- tumoren hiervan werden geïncludeerd; alle andere tumoren (n=11) werden geëxcludeerd. Dit resulteerde in een totale single-surgeon database van 355 geïncludeerde patiënten (figuur 1).



Figuur 1. Overzicht exclusieprocedure; EERPE; endoscopische extraperitoneale radicale prostatectomieën.

Correspondentie: l.fossion@mmc.nl

De patiëntgegevens, chirurgische benadering (zenuwsparend of niet), aantallen per jaar, pathologie rapporten, pre-, per- en postoperatieve data werden prospectief verzameld en retrospectief geanalyseerd. Daarnaast werd er een literatuurstudie verricht om onze resultaten met die van andere centra uit België en Nederland te vergelijken. Hiervoor werd gezocht op Cochrane en PubMed met de volgende zoektermen: radical prostatectomy, LRP, EERPE, RALP, oncologic outcome, positive surgical margin, PSM, urology, prostate cancer, the Netherlands, Belgium.

Resultaten

Tussen 2006-2015, vielen 355 EERPE-patiënten binnen onze inclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd van de patiënten ten tijde van de operatie was 64 jaar. Preoperatieve Gleason scores varieerden tussen 4 en 10 met een gemiddelde score van 7. De preoperatieve PSA-waardes varieerden tussen de 0,87 en 190, met een gemiddelde van 12,4 µg/l en mediaan van 8,8 µg/l. Ingedeeld volgens de d'Amico classificatie, waren er 93 patiënten met een laag risico (26,2%), 113 patiënten met een matig risico (31,8%) en 149 patiënten met een hoog risico prostaattumor (42,0%). De preoperatieve stadiëring door de uroloog resulteerde in 151 cT1a-cT1c tumoren (42,5%), 80 cT2a-cT2b tumoren (22,5%) en 124 cT2c-3 tumoren (39,4%).

Peroperatief waren er 82 patiënten geschikt (23,1%) voor een bilaterale zenuw sparende techniek en bij 68 patiënten (19,2%) werd er een unilaterale zenuwsparende techniek uitgevoerd. Een laparoscopische lymfeklierdissectie (LPLND) werd bij 225 patiënten uitgevoerd (63,4%). Het geschatte bloedverlies varieerde tussen de 10 en 6600 ml met een gemiddelde van 530 ml en een mediaan van 400 ml. De OK duurde gemiddeld 210 min., met een mediaan van 200 min., variërend tussen de 103-430 min. Na gemiddeld 4,6 dagen en mediaan van 3 dagen, kon de patiënt in goede conditie het ziekenhuis verlaten. De ziekenhuisopname lag tussen de 1 en 56 dagen. Pre-, per- en postoperatieve patiënten karakteristieken zijn geïllustreerd in tabel 1.

Na de pathologische stadiëring bleek er bij 238 patiënten sprake van een pT2 tumor en bij 117 patiënten van een pT3 tumor. 36,6% Van het hele cohort had een positief snijvlak. Bij de bilaterale zenuwsparende techniek was er 36,6% kans op PS en bij unilaterale zenuwsparende techniek 29,4%. Van de patiënten met tumor stadium pT2 had 23,9% een PS; van de pT3 tumoren was dit 62,4%. De resultaten staan weergegeven in tabel 2.

Een Chi-square test werd gedaan om de significantie van de invloed van zenuwsparende chirurgie en de tumorprogressie op het krijgen van een PS te bepalen. De enige significante factor blijkt het stadium van de tumor met een relatief risico van 2,61 (95% BI 2,00-3,40) met een p-waarde van <0,001. Patiënten met een pT3 tumor hebben dus meer risico op het krijgen van een PS dan patiënten die geopereerd worden met een pT2 tumor. De zenuwsparende techniek op zich vormt geen significant risico op PS op zich in onze reeks (tabel 3).

Voor de literatuurstudie zijn 6 verschillende publicaties gevonden van Belgische of Nederlandse centra over PS na radicale prostatectomie.

Tabel 1a. pre-operatief

Pre-operatief			
		Gemiddelde	(range)
Leeftijd		64	(44-76)
Gleason score		6.5	(4-10)
PSA		19.1	(0.87-190)
		n	%
d'Amico risico	Laag	93	26,2
	Matig	113	31,8
	Hoog	149	42,0
		n	%
cT-stadium	cT1a-c	151	42,5
	cT2a	38	10,7
	cT2b	42	11,8
	cT2c	112	31,5
	cT3	12	3,4

Tabel 1b. peroperatief

Peroperatief			
		n	%
Zenuwsparende techniek	Unilateraal	82	23,1
	Bilateraal	68	19,2
LNPND		225	63,4
		Gemiddelde	(range)
Bloedverlies (cc)		530	(10-6600)
OK tijd (min)		210	(103-430)

Tabel 1c. postoperatief

Postoperatief			
		n	%
Pathologisch tumor stadium	pT2	238	67,0
	pT3	117	33,0
Chirurgisch snijvlak	+	130	36,6
	-	225	63,4
		Gemiddelde	(range)
Ziekenhuis opname (dagen)		4,6	(1-56)

De verschillende chirurgische benaderingen en PS-uitkomsten werden vergeleken met de in deze studie gepubliceerde cijfers. Er waren gegevens beschikbaar over alle chirurgische technieken: open retropubische RP, laparoscopische RP, endoscopische extraperitoneale RP en robot geassisteerde RP. De patiënt aantallen lagen tussen de 51-497 per studie. De totale PS-waarde was bij alle studies gerapporteerd en varieert tussen de 16-53,2%. De studie van Van Poppel et al. is hiervan geëxcludeerd omdat zij alleen pT3-tumoren hebben geanalyseerd. De data voor het pT2 stadium geven een

Tabel 2. Data van positieve snijvlakken

Jaar	Totaal		NS bilateraal		NS unilateraal		pT2		pT3	
	n	PS %	n	PS %	n	PS %	n	PS %	n	PS %
2006	23	47,8	7	42,9	3	66,7	16	37,5	7	71,4
2007	38	31,6	14	21,4	7	28,6	30	26,7	8	50,0
2008	41	39,0	8	50,0	8	37,5	26	26,9	15	60,0
2009	45	22,2	9	22,2	7	28,6	33	18,2	12	33,3
2010	40	37,5	9	22,2	9	22,2	27	18,5	13	76,9
2011	39	41,0	7	14,3	7	42,9	25	20,0	14	78,6
2012	31	41,9	1	100,0	6	50,0	16	25,0	15	60,0
2013	51	39,2	4	50,0	19	47,4	39	30,8	12	66,7
2014	47	36,2	9	22,2	16	25,0	26	15,4	21	61,9
Totaal	355	36,6	68	29,4	82	36,6	238	23,9	117	62,4

Alle ingrepen werden uitgevoerd door een enkele chirurg in de periode 2006 – 2014. PS: positieve snijvlakken, NS: 'nerve sparing' ofwel zenuwsparende techniek.

variatie weer tussen de 2,5 – 40,3% en voor het pT3-stadium tussen de 34,5 – 69,9% (tabel 4).
We hebben in deze tabel ook data van de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) geïncludeerd, welke in 2014 werden gepubliceerd. Deze data laten een grote variatie zien tussen de verschillende operatietechnieken en werden verzameld sinds 2006; eerst op vrijwillige basis en sinds 2013 werden alle gegevens standaard geregistreerd. In 2014 waren er 4.142 RP operaties geregistreerd en geanalyseerd over een periode van acht jaar.

Discussie

De resultaten in dit artikel over de significantie van het pathologisch tumorstadium op een PS, komen overeen met de resultaten in de literatuur. Tumor stadium is een bewezen risicofactor voor de incidentie van PS. De data over PS van de verschillende cohorten zijn tevens vergelijkbaar met die van andere medische centra in België en Nederland.

Wanneer gegevens worden vergeleken met de nationale database, moet men een aantal tekortkomingen van het Nederlandse systeem tot op heden onder ogen zien. Ten eerste is deze database opgestart in 2006, maar pas verplicht gesteld sinds 2013. Het is duidelijk dat sommige centra geweigerd hebben om vrijwillig hun data in de landelijke database te includeren vóór 2013. Ten tweede is het aandeel van de RALP-data overheersend in vergelijking tot de andere chirurgische technieken.

Het is bekend dat er jaarlijks ongeveer 12.000 mannen worden gediagnosticeerd met prostaatkanker in Nederland. Uit de IKNL-data (Deelrapportage voor prostaatkanker - Januari 2014 © IKNL) blijkt dat ongeveer 20% van deze patiënten een RP ondergaat; dit zou jaarlijks uitkomen op ongeveer 2400 patiënten in Nederland, ofwel 19.200 in 8 jaar. In 2014 zijn er slechts 4.142 operaties verzameld en geanalyseerd over een tijdsbestek van acht jaar. Dat betekent dat deze data niet representatief zijn voor de kwaliteit van RP in Nederland. Wel is het een reflectie van de beperkte participatie in de kwaliteitsanalyse zolang deelname aan nationale registratie artsen niet verplicht wordt gesteld.

Tabel 3. Resultaten van de Chi-square test

Hypothese	RR	95% BI	p-waarde
1) Zenuwsparende techniek	0,85	0,64 - 1,13	0,272
2) Bilateraal – unilateraal	1,24	0,78 - 1,98	0,355
3) Pathologisch tumor stadium (pT2 - pT3)	2,60	2,00 - 3,40	<0,001

Een belangrijke opmerking betreft de interpretatie van deze data: data over PS kunnen enkel zorgvuldig worden geïnterpreteerd indien men beschikt over de inclusiecriteria per patiënt, d.w.z. het klinisch stadium, de PSA, de Gleason score en de leeftijd van de patiënt. Men kan zich voorstellen dat een financiële investering in bv. een robotsysteem een positieve invloed heeft op de keuze voor operatieve strategie in vergelijking met andere behandelopties, maar dit geldt identiek voor de positieve invloed in behandelstrategie in bv. een centrum waar men brachytherapie of HiFU als focale therapie verricht. Dit fenomeen kan leiden tot een bias met twee consequenties: ten eerste de verschuiving naar hogere aantallen klinisch laag risico gestadiëerde tumoren (cT1a-cT1c tumoren, Gleason score 6 en PSA <10 µg/l), welke vandaag de dag in feite als indolente tumoren worden beschouwd en mogelijk niet eens behandeld hoeven te worden. Ten tweede het versnellende effect op de leercurve en dus de ervaring van de chirurg. Beide hebben een positief effect op het aantal patiënten met een PS aangezien een ervaren chirurg in principe een lager percentage PS hoort te hebben t.o.v. een minder ervaren chirurg en daarnaast kennen de lagere tumorstadia een lager percentage PS zoals hierboven ook beschreven staat.

In ons centrum werd de keuze voor één of geen behandeling niet beïnvloed door een financiële investering, omdat de laparoscopische

Tabel 4. Overzicht van publicaties betreffende PS bij radicale prostatectomie in België en Nederland

Literatuur	Herkomst	Type	n	PS aantal %		
				Totaal	pT2	pT3
Mottrie et al 2007 [2]	België	RALP	184	16	2,5	-
Klaver et al 2011 [5]	Nederland	RALP	400	19,2	13,4	34,5
Santeon 1 2013 [6]	Nederland	LRP	94	53,2	40,3	72,2
Santeon 2 2013 [6]	Nederland	RALP	497	40,6	30,3	57,8
Santeon 3 2013 [6]	Nederland	LRP	378	35,2	26,7	69,9
Roumeguere et al 2003 [7]	België	RRP	77	40	7,3	-
Roumeguere et al 2004 [7]	België	LRP	230	26	7,8	-
Joniau, van Poppel et al 2004 [10]	Meedere	RRP	51	62,7	0	62,7
Wijerman et al 2012 [12]	Nederland	LRP/EERPE	243	49,4	-	-
NVU 2014* [13]	Nederland	LRP	629	40,2	27,3	61,3
		RRP	237	25,3	13,5	52,2
		RALP	3276	30,3	21,7	52,6
Fossion et al 2014	Nederland	EERPE	355	36,6	23,9	62,4

*Data gemarkeerd met '-' zijn onbekend. * betreft een incomplete database met selection bias. PS: Positief snijvlak, RALP: Robot Assisted Laparoscopic Prostatectomy, RRP: Retropubic Radical Prostatectomy, LRP: Laparoscopic Radical Prostatectomy, EERPE: Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy.*

radicale prostatectomie kan worden verricht in ieder ziekenhuis zonder noodzaak tot aanschaf van bijzondere apparatuur. Daarnaast blijkt uit onze data-analyse dat bij 262 patiënten (73,8%) sprake was van een intermediair of hoog risico volgens d'Amico. Dit verklaart het relatief hoge percentage pT3-tumoren in onze reeks in vergelijking met andere centra. Net deze hogere stadium tumoren blijken uit recente literatuur de juiste indicatie voor een radicale chirurgische benadering, al dan niet in combinatie met salvage radiotherapie (multimodaliteitstherapie).

Data analyse helpt ons om oncologische resultaten te begrijpen en te vergelijken met andere chirurgen en centra. Sinds 2013 worden data landelijk verzameld door de verenigingen voor urologen in zowel Nederland als België. Deze data zijn bewust nog niet beschikbaar voor patiënten en verzekeringsmaatschappijen. Ieder begrijpt dat deze laatste groep hulp nodig heeft bij het correct interpreteren van deze data. Daar ligt mogelijk een rol voor de experts van de

Figuur 2. Evolutie van chirurgische snijvlakken bij EERPE procedures als leercurve van een enkele chirurg over the periode 2006-2014, % van de PS aantallen zijn aangegeven in de kolommen.

Nationale Vereniging voor Urologie. Een jaarlijks kwaliteitsrapport over radicale prostatectomie, geanalyseerd en geschreven in lekentaal door de expert-urologen, zou helpen om inzicht te krijgen in de kwaliteit van de patiëntenzorg in België en Nederland. Idealiter worden chirurgen uit centra met minder goede percentages PS bijgeschoold door zij die het beter doen opdat de kwaliteit voor alle patiënten in de Benelux op een hoger niveau wordt gebracht. Daarnaast zou transparantie inzake oncologische resultaten na chirurgie het vertrouwen van de ziektekostenverzekeraar en de patiënt in de medici ten goede komen en begrip met zich mee brengen t.a.v. de te maken gezondheidskosten om dat niveau van zorg te behalen.

Er rest echter nog één grote bias in het verzamelen van data; de persoon of organisatie die de data verzamelt. Onpartijdigheid moet worden gegarandeerd, en dit is vandaag de dag niet het geval. Zo zijn ook onze data verzameld door urologen en onderzoekers die (tijdelijk) werkzaam zijn in het MMC. Deze tekortkoming van ons onderzoek doet de vraag rijzen of er landelijk niet een neutrale partij kan worden aangesteld namens het Ministerie van Gezondheid die verantwoordelijk wordt voor het verzamelen en verwerken van deze data. Toch moet men zich realiseren dat alle rapporten (zoals pathologie, operatie, complicaties) eerst dienen gestandaardiseerd en volgens dezelfde richtlijnen moeten werken (bijvoorbeeld ASA-classificatie, TNM-classificatie, Clavien-Dindo classificatie) opdat een eerlijke vergelijking mogelijk wordt.

Transparantie van data is essentieel voor het correct interpreteren van de resultaten. Welke patiënten kenmerken belangrijk zijn m.b.t. kwaliteit van zorg, wordt stilaan duidelijk. Grootschalig onderzoek blijft echter nodig om de parameters die de postoperatieve conditie van de patiënt beïnvloeden op te sporen en te benoemen.

Conclusie

Onze data bevestigen de relatie van het pathologisch tumorstadium met de incidentie van positieve snijvlakken bij RP procedures in ons ziekenhuis. We zien in onze populatie over de afgelopen acht jaar een totaal PS-aantal van 35,9% en respectievelijk 23,9% en 62,4% voor de pT2 en pT3 tumoren. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten die in de literatuur beschikbaar zijn vanuit België en Nederland.

Vergelijking met andere centra is moeilijk door de beperkte publicaties over dit onderwerp in de Benelux. Uniforme, verplichte registraties van alle uitgevoerde RP's in een nationale database, zou de oplossing kunnen zijn om jaarlijkse rapportages over de kwaliteit van chirurgische behandelingen mogelijk te maken en daarmee de transparantie richting patiënten te verbeteren. De nationale vereniging van urologie zou dan zowel de patiënt als verzekeringsmaatschappij kunnen helpen bij het interpreteren van het gepubliceerde rapport en professionals bijscholen waar nodig.

Literatuur

1. Axel Heidenreich, Patrick J. Bastian, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, Steven Joniau, Nicolas Mottet et al. Guidelines on prostate cancer. European Urology 65 (2014) 467–479
2. Mottrie A, Gallina A, De Wil P, et al. Balancing continence function and oncological outcomes during robot-assisted radical prostatectomy (RARP) . BJU International, 108: 999–1006.
3. Oncoline. Landelijke richtlijn voor oncologische zorg bij prostaatcarcinoom. http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=37168&richtlijn_id=934 Nederlandse Vereniging voor Urologie (laatste update 04-16-2014)
4. D. van den Ouden, W.C.J. Hop, R. Kranse en F.H. Schröder. Tumorcontrole bij patiënten met klinisch niet-gemetastaseerd prostaatcarcinoom, behandeld met radicale prostatectomie: een prospectief onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd. 1998;142:349-54
5. S.S. Rambaran, D. van den Ouden, M. Kliffen, D.C.D. de Lange en O.S. Klaver. Robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie in een perifeer ziekenhuis: perioperatieve parameters en korte termijn functionele en oncologische resultaten bij de eerste 400 patiënten. Maaslandziekenhuis Rotterdam, Tijdschrift voor Urologie oktober 2011 - nr. 6
6. Urologie Jaarverslag 2013. Màxima Medisch Centrum Veldhoven
7. Roumeguere et al. Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. Department of Urology, Erasme Hospital, University Clinics of Brussels, Belgium. World J Urol, 20 (2003), pp. 360–366
8. Ficarra V1, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, Guazzoni G, Guillonneau B, Menon M, Montorsi F, Patel V, Rassweiler J, Van Poppel H. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. Eur Urol. 2009 May;55(5):1037-63.
9. Novara G1, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Wilson TG. Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Prostatectomy Eur Urol. 2012 Sep;62(3):431-52.
10. Joniau S1, Hsu CY, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: Long-term outcomes and outcome predictors. Scand J Urol Nephrol. 2012 Jun;46(3):164-71.
11. R.A.L. Jacobs, L.M.C.L. Fossion. Een kritische analyse van de eerste 218 endoscopische extraperitoneale radicale prostatectomie-procedures in een perifeer Nederlands ziekenhuis. Tijdschrift voor Urologie December 2012, Volume 2, Issue 8, pp 197-204
12. J. Coenen, A. Roovers, R. Koot, P. Wijerman. Pathologische kenmerken van het laparoscopische radicale prostatectomie-preparaat: het belang van snijvlakspecificaties beschreven door de patholoog. Tijdschrift voor Urologie, feb 2012; 1: 11-16
13. Henk van der Poel, Bart Wijsman. Prostatectomie kwaliteitsregistratie, de afgelopen jaren. Verenigingsnieuws; p5-7 Tijdschrift voor Urologie 2014
14. Integraal Kankercentrum Nederland. Deelrapportage voor prostaatkanker. Januari 2014 © IKNL

Het fysiologisch model van de Eindhoven Diabetes Educatie Simulator (E-DES)

Auteurs

A.H. Maas, Y.J.W. Rozendaal*, C. van Pul, klinisch fysicus, prof. P.A.J. Hilbers*, E.J.E. Cottaar*, N.A.W. van Riel*, Prof. H.R. Haak, internist

Wat voegt het onderzoek toe aan bestaande kennis

Het fysiologisch model beschrijft het glucose- en insuline metabolisme van gezonde mensen na het innemen van een glucose-oplossing. Het model kan geïndividualiseerd worden om de grote heterogeniteit in glucose-metabolisme onder gezonde mensen te beschrijven. Het uiteindelijke doel van E-DES is gebruik in een educatief spel voor diabetespatiënten.

Trefwoorden

Diabetes, model, educatieve applicatie

Samenvatting

Het doel van het Eindhoven Diabetes Educatie Simulator project is een educatieve digitale applicatie voor de oudere diabetespatiënt. In dit artikel wordt de basis van deze digitale applicatie getest: een fysiologisch model waarmee realistische glucose- en insulinewaardes in de simulator geïncorporeerd kunnen worden. Het model wordt getraind en geverifieerd op data van gezonde personen en blijkt deze data goed te kunnen voorspellen. Het aanpassen van vier parameters geassocieerd met de bètacel-functie en insulineresistentie verbetert de insulinevoorspellingen drastisch en toont aan dat het model mogelijkheden biedt voor individualisatie.

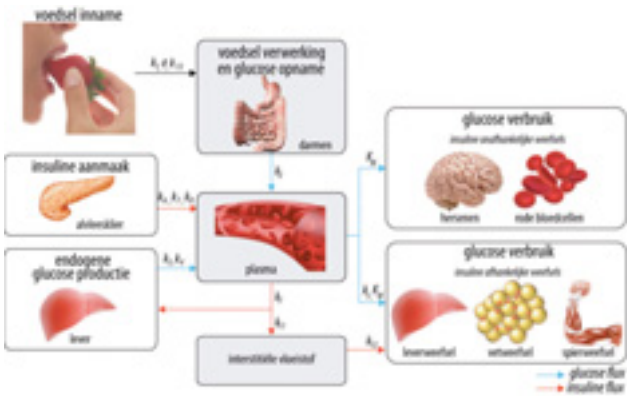
Inleiding

Diabetes mellitus vormt een groeiend probleem in Nederland. In 2011 waren er ongeveer 800.000 patiënten gediagnostiseerd, en de schatting is dat er nog zo'n 200.000 ongediagnosticeerde patiënten rondlopen. Het aantal mensen met diabetes groeit daarnaast ook sterk; de verwachting is dat in de komende 20 jaar de hoeveelheid diabetespatiënten in Nederland met minimaal 30% zal toenemen[1].

Een groot gedeelte van de diabeteszorg wordt gedaan door de patiënt zelf. Door middel van zelfmanagement poogt de patiënt zijn glucoseconcentratie binnen het normale bereik te houden (4-7 mmol/l), waardoor het risico op complicaties verkleind wordt[2]. Hiertoe is het essentieel dat de patiënt begrijpt wat voor invloed verschillende soorten voedsel, beweging en medicatie op zijn glucoseconcentraties hebben. In het huidige zorgsysteem wordt deze informatie veelal mondeling aan de patiënt overgebracht door verschillende medische experts. Dit is een tijdrovende (en dus kostbare) manier van werken. Daarnaast kunnen de patiënten niet op een veilige manier oefenen; de enige manier om verschillende effecten uit te proberen is door ze te testen op hun eigen lijf, wat risico's op te hoge (hyperglykemie) of te lage (hypoglykemie) glucoseconcentraties met zich meebrengt.

Een potentiële oplossing voor deze problemen is het gebruik van een educatieve diabetesapplicatie, waarmee patiënten zelfstandig thuis kunnen oefenen[3]. Momenteel is er geen geschikte applicatie beschikbaar. Bestaande diabetesapplicaties richten zich op het opslaan en overzichtelijk weergeven van glucosewaardes (bijv. Easy Diabetes[4], OnTrack Diabetes[5]). Er bestaan ook een aantal educatieve diabetesspellen (bijv. Time Out[6], Balance Battle[7]), maar deze zijn niet gebaseerd op realistische glucose- en insulinewaardes en zijn daarnaast meestal gericht op (jonge) kinderen.

Figuur 1. Schematische weergave van het fysiologische diabetesmodel



Dit onderzoek is opgezet om een educatieve diabetessimulator te ontwikkelen voor de oudere diabetespatiënt. De eerste stap in de ontwikkeling van deze simulator is het ontwerpen en testen van een fysiologisch model waarmee realistische glucose- en insulinewaardes in de simulator geïncorporeerd kunnen worden. In dit artikel beschrijven we de ontwikkeling van het fysiologisch model op data van gezonde mensen. Ook beschrijven we een methode om het model te individualiseren, zodat de heterogeniteit in glucose metabolisme bij gezonden mensen beschreven kan worden.

* Werkzaam bij faculteit biomedische technologie, Technische Universiteit Eindhoven
Correspondentie: anne.maas@mmc.nl

Patiënten en methoden

Modelbeschrijving

Het fysiologisch model (figuur 1) bestaat uit vier compartimenten: de dunne darm, het plasma, de interstitiële vloeistof en het subcutane weefsel. Voor ieder compartiment worden de in- en uitvoer van glucose en/of insuline berekend door gebruik te maken van gekoppelde differentiaalvergelijkingen. Het model is opgesteld door verschillende bestaande diabetesmodellen aan te passen en samen te voegen [8-14].

Het model kan het dynamische glucose- en insulinemetabolisme van gezonde mensen, patiënten met diabetes type 1 en patiënten met diabetes type 2 beschrijven door de waardes van de fysiologische parameters aan te passen. Voor patiënten met diabetes type 1 geldt bijvoorbeeld dat de parameter die de aanmaak van insuline door de alvleesklier beschrijft gelijk wordt gesteld aan 0. De parameter die insulinegevoeligheid beschrijft zal lager zijn in patiënten met diabetes type 2, aangezien zij vaak insulineresistentie hebben ontwikkeld. Tabel 1 geeft een overzicht van alle fysiologische parameters van het model inclusief een korte beschrijving en een indicatie welke parameters aangepast worden om een ander fenotype the beschrijven. De formules van het model zijn op te vragen bij de corresponderend auteur.

Patiëntendata

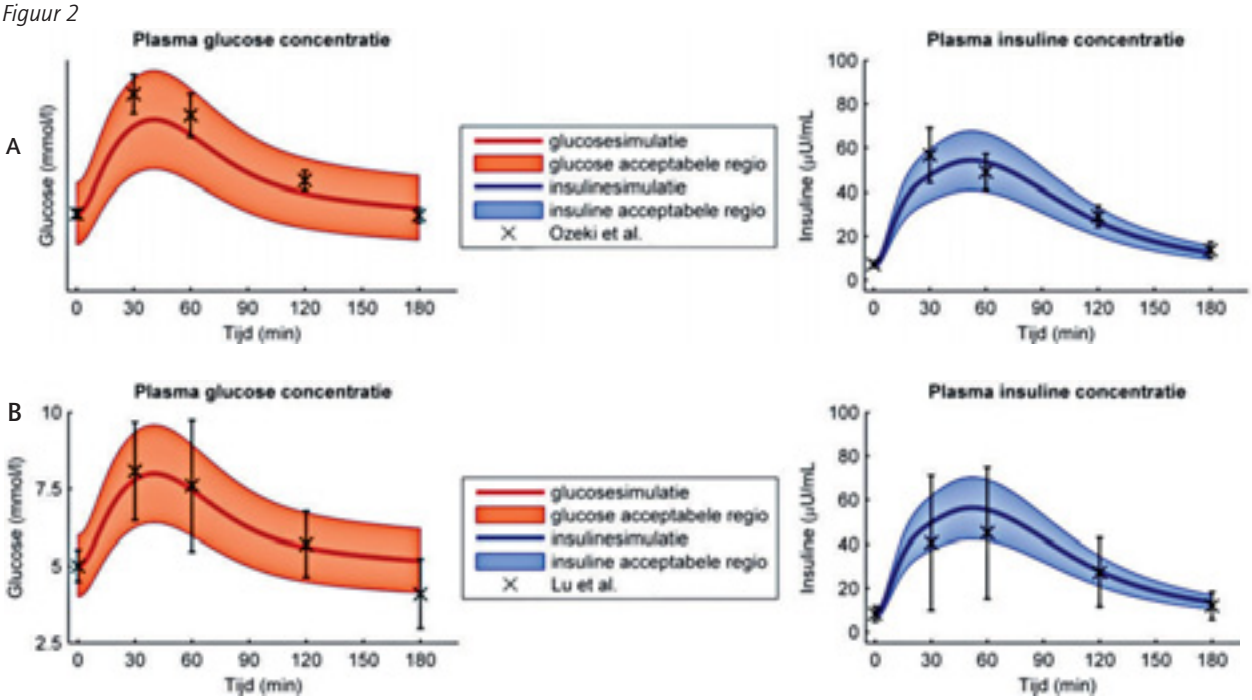
Om de waardes van de parameters van het model te bepalen wordt gebruik gemaakt van orale glucose tolerantietest (OGTT) data uit de literatuur. Voor de verificatie van het model wordt een aparte set OGTT data gebruikt. We hebben een zoektocht naar data uitgevoerd in PubMed met de zoektermen 'OGTT', 'healthy' en 'glucose'. Een dataset werd geïncludeerd als hij meer dan vier glucose- en insulinepunten per patiënt had en als de onderzochte deelnemers aan de volgende criteria voldeden:

- Normaal glucosetolerant: nuchtere glucose <5,7 mmol/l, piek glucose tijdens OGTT <11 mmol/l, 2-uurs glucose tijdens OGTT <7,8 mmol/l[15]
- Normaal insulinegevoelig: nuchtere insuline <15 µU/ml, piek insuline tijdens OGTT <100 µU/ml, 2-uurs insuline tijdens OGTT <50 µU/ml[16]
- Normotensief: systolische bloeddruk <120 mmHg, diastolische bloeddruk <80mmHg[17]
- HbA1c <6,5% (48 mmol/mol)[18]
- BMI <30 kg/m2 (<27,5 kg/m2 voor de Aziatische en Pacifische populatie)[19,20]

Door deze criteria te volgen verzekeren we dat de mensen opgenomen in deze studie een gezond glucosemetabolisme hebben, maar ook dat ze geen andere aandoening hebben die het metabolisme kan beïnvloeden, zoals obesitas.

OGTT datasets waarbij 50 of 75 gram glucose werd ingenomen zijn geïncludeerd. We hebben 20 datasets gevonden die voldeden aan onze criteria. Deze sets zijn opgedeeld in twee groepen: één voor parameterschatting en één ter onafhankelijke verificatie. De sets met 75 gram glucose en een gemiddelde tijd tussen datapunten van minder dan 25 minuten (12 sets, 226 deelnemers[21-31]) zijn gebruikt voor parameterschatting. De overige datasets (8 sets, 229 deelnemers[32-39]) zijn gebruikt ter verificatie van de gevonden parameters. Tabel 2 geeft de belangrijkste eigenschappen van de geïncludeerde studies.

Figuur 2



Best voorspelde dataset (A) en slechts voorspelde dataset (B). De data van Ozeki et al.[34] (figuur 2A, kruisjes en foutenbalken) wordt goed beschreven door het optimale model (vaste lijn) aangezien alle datapunten binnen de acceptabele regio (gekleurde vlak) vallen. De data van Lu et al.[33] (figuur 2B) wordt minder goed beschreven aangezien één glucose-datapunt buiten de acceptabele regio valt. De insuline-datapunten vallen wel allemaal binnen de acceptabele regio. De linker grafiek toont de glucose, de rechtergrafiek de insuline.

Parameterschatting en verificatie

Het model is geïmplementeerd in MATLAB and Optimization Toolbox Release 2010b (The Mathworks Inc, Natick, MA). De differentiaalvergelijkingen worden opgelost met behulp van het ode15s algoritme. Parameterschatting is uitgevoerd op basis een kleinste kwadratenmethode waarbij de som van gekwadrateerde verschillen (SSR), gegeven in vergelijking 1, geminimaliseerd wordt[40].

$$SSR = \sum_{j=1}^{m}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{y_{i,j} - d_{i,j}}{\sigma_{i,j}}\right)^2$$

N representeert hier het aantal meetpunten in de tijd, j geeft aan welke dataset we beoordelen (glucose = 1, insuline = 2), m is het aantal datasets (in dit geval 2, namelijk glucose en insuline), di,j de experimentele data (glucose of insuline), σi,j de standaardafwijking van de experimentele data en yi,j de bijbehorende modelwaarde voorspeld door de huidige parameterset. De minimalisatie van de SSR wordt uitgevoerd door het lsqnonlin algoritme van MATLAB. We optimaliseren de parameters op alle datasets gelijktijdig. Om de kans te vergroten dat het globale minimum wordt gevonden herhalen we de optimalisatie duizend keer met verschillende startwaardes gekozen met behulp van Latin Hypercube Sampling[41]. De set met de laagste SSR (berekend over zowel de glucose- als de insulinedata) wordt gebruikt als de uiteindelijke 'gezonde' parameterset.

Verificatie van het model en de gezonde parameterset vindt plaats door de modelvoorspellingen te vergelijken met de verificatie datasets. Voor iedere verificatie dataset wordt een simulatie uitgevoerd startend vanaf het eerste glucose- en insuline-datapunt en de bijbehorende koolhydraatinname van de verificatie dataset. De modelvoorspelling wordt als acceptabel gezien, en het model geverifieerd, wanneer 95% van de glucose datapunten binnen een regio van +/-20% rondom de bijbehorende modelvoorspelling valt. Deze acceptatieregio komt overeen met de nauwkeurigheidscriteria van thuisglucosemeters, zoals gedefinieerd in ISO15197:2003[42]. Aangezien het voorkomen van hypoglykemie een zeer belangrijk thema is in de diabeteseducatie, wordt voor glucoseconcentraties lager dan 4 mmol/l een extra eis aangehouden: het model mag wanneer de datapunten lager zijn dan 4 mmol/l geen lagere glucosewaardes voorspellen. Voor de insulineconcentratie nemen we een iets grotere acceptabele regio van +/-25%, consistent met de grotere variabiliteit in insulinemetingen zoals gezien in de literatuur[43].

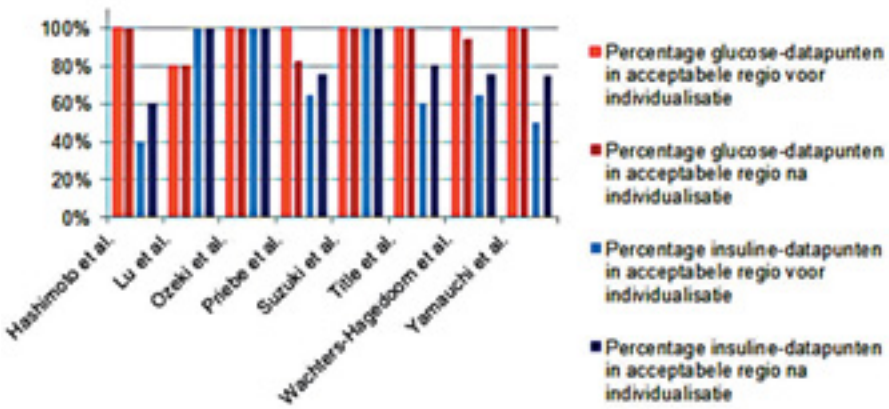
Resultaten

Tabel 1 toont de parameterwaardes die gevonden zijn door middel van parameterschatting. Deze parameterset is vervolgens geverifieerd op de verificatie datasets. Figuur 2A toont de dataset die het best voorspeld wordt door deze parameterset (Ozeki et al.[34]); bij deze verificatie dataset vallen alle glucose- en insuline-datapunten binnen de acceptabele regio's. Figuur 2B toont de dataset die het slechtst voorspeld wordt (Lu et al.[33]). Bij deze dataset vallen alle insuline-datapunten in de acceptabele regio, maar ligt één glucose-datapunt erbuiten. Het verschil tussen de data en het model is echter niet groot.

Figuur 3 toont de percentages datapunten binnen de acceptabele regio voor iedere verificatie dataset. Bij alle verificatie datasets behalve die van Lu et al. valt 100% van de glucosepunten binnen de acceptabele regio. Het percentage insuline-datapunten binnen de regio varieert van 100% (Lu et al.[33], Ozeki et al.[34] en Suzuki et al.[36]) tot 40% (Hashimoto et al.[32]).

Als laatste hebben we getest in hoeverre we het model konden individualiseren door een kleine set parameters (k5, k6, k7 en k8) opnieuw te schatten. Deze parameters zijn geassocieerd met de insulinegevoeligheid en bètacelfunctie, twee processen die grotendeels de pathofysiologie van diabetes type 2 bepalen. Deze parameters zijn opnieuw geschat per verificatie dataset terwijl de andere parameters constant warden gehouden. Figuur 3 toont de percentages binnen de acceptabele regio voor en na individualisatie. Het percentage insulinepunten binnen de regio is voor alle verificatie datasets gestegen, maar het percentage glucosepunten binnen de regio is voor twee verificatie datasets gedaald (Priebe et al.[35], Wachters-Hagedoorn et al.[38]).

Figuur 3



Percentage datapunten binnen de acceptabele regio, genoteerd per verificatie-dataset. De rode balken tonen het percentage glucose-datapunten binnen de regio voor (lichtrood) en na (donkerrood) individualisatie; de blauwe balken tonen het percentage insuline-datapunten binnen de regio voor (lichtblauw) en na (donkerblauw) individualisatie.

Tabel 1. Overzicht van alle modelparameters.

Parameters	Beschrijving (eenheden)	Gezonde waarde	Fenotype aanpassingen
K_1	Snelheidsconstante van glucose-invoer in de dunne darm (1/min)	1,45E-02	-
K_2	Snelheidsconstante van glucoseopname door het plasma (1/min)	2,76E-01	-
K_3	Snelheidsconstante van ΔG onderdrukking van endogene glucose productie (1/min)	6,07E-03	0 voor type-1
K_4	Snelheidsconstante van Iiv onderdrukking van endogene glucose productie (1/min)	2,35E-04	0 voor type-1
K_5	Snelheidsconstante van insuline-afhankelijke glucoseopname (1/min)	9,49E-02	Lager voor type-2
K_6	Snelheidsconstante van ΔG-afhankelijke insulineproductie (1/min)	1,93E-01	Lager voor type-2
K_7	Snelheidsconstante van ∫G-afhankelijke insuline-productie (1/min)	1,15E+00	Lager voor type-2
K_8	Snelheidsconstante van dG/dt-afhankelijke insulineproductie (1/min)	7,27E+00	Lager voor type-2
K_9	Snelheidsconstante van de opname van kortwerkende insuline in plasma (1/min)	0	Alleen bij kortwerkende insuline
K_{10}	Snelheidsconstante van de opname van kortwerkende insuline in subcutaan compart-iment 1 (1/min)	0	Alleen voor kortwerkende insuline
K_{11}	Snelheidsconstante van insuline-uitstroom van het plasma naar de interstitiële vloeistof (1/min)	3,83E-02	-
K_{12}	Snelheidsconstante van insulineverbruik in de interstitiële vloeistof (1/min)	2,84E-01	-
σ	Vormfactor (geen eenheid)	1,34E+00	-
K_m	Michaelis-Menten constante voor glucoseopname (mmol/l)	1,32E+02	Hoger voor type-2

De parameters zijn geschat op OGTT data van gezonde mensen; de resulterende waardes staan in de derde kolom. De vierde kolom geeft aan welke parameters aangepast moeten worden om een ander fenotype (gezond, type 1, type 2) te creëren.

Conclusie

We hebben aangetoond dat ons model succesvol is in het voorspellen van glucose- en insulineprofielen van gezonde personen. 98,4% van de glucose-datapunten viel binnen de acceptabele regio, waarmee het doel van >95% van de glucosedata binnen +/- 20% van het model is gehaald. Ons model is minder succesvol in het voorspellen van insulineprofielen. Dit wordt echter minder belangrijk geacht, omdat de patiënt in het dagelijks leven geen beschikking heeft over deze informatie en hun gedrag alleen aanpassen op basis van glucosewaardes. Hoewel insulinevoorspellingen de patiënt meer inzicht kunnen verschaffen, zijn ze klinisch minder relevant. Bovendien wijken de voorspelde insulineprofielen slechts minimaal af van de data; de trend wordt over het algemeen goed gevolgd (zie ter illustratie figuur 2B met daarin de slechtst voorspelde verificatie dataset).

Individualisatie van de vier parameters die insulinegevoeligheid en bètacelfunctie beschrijven verbeterde de insulinevoorspellingen drastisch. Dit toont aan dat ons model mogelijkheden heeft om geïndividualiseerde voorspellingen te doen. Daarnaast geeft dit ook mogelijkheden voor het beschrijven van diabetes type 2 patiënten, waarbij deze waardes sterk afwijken van de waardes van gezonde personen.

De volgende stap in de ontwikkeling van het model is om parameters te schatten voor patiënten met diabetes type 1 en type 2. Onze verwachting is dat factoren zoals leeftijd, BMI, totale dagelijkse insulinedosis en diabetesduur een sterke correlatie hebben met bepaalde parameters van het model. We willen deze correlaties gebruiken om patiënten de mogelijkheid te bieden het model aan te passen aan hun eigen individuele situatie. Dit is noodzakelijk voor ons uiteindelijke doel: het inbouwen van dit model in een educatief diabetesspel dat individuele educatie aanbiedt voor diabetespatiënten en zorgverleners.

Bronvermelding

Dit artikel is een bewerking van een eerder gepubliceerd artikel in J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2):282-9244.

Literatuur

1. Baan CA, Poos MJJC, Uiters E, Savelkoul M. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? in: Volksgezondheid toekomst verkenning, nationaal kompas volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2014.
2. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. Diabetes Care. 2014 Jan;37(1):9-16.
3. Pal K, Eastwood SV, Michie S, Farmer AJ, Barnard ML, Peacock R, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD008776.
4. Easy diabetes [Internet].: Moonstone Apps; 2014. Available from: http://moonstoneapps.com/index.php/our-apps/easy-diabetes.
5. OnTrack diabetes [Internet].; 2015. Available from: http://www.medivo.com/ontrack/.
6. Time out [Internet]. Caen, France: The Diablotines; 2011. Available from: www.gluciweb.com.
7. Balance battle [Internet]. Amersfoort, The Netherlands: Diabetes Fonds; 2010. Available from: http://www.diabetesfonds.nl/content/balance-battle.
8. Dalla Man C, Toffolo G, Basu R, Rizza RA, Cobelli C. A model of glucose production during a meal. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:5647-50.
9. Gottesman I, Mandarino L, Verdonk C, Rizza R, Gerich J. Insulin increases the maximum velocity for glucose uptake without altering the michaelis constant in man. evidence that insulin increases glucose uptake merely by providing additional transport sites. J Clin Invest. 1982 Dec;70(6):1310-4.
10. Dalla Man C, Rizza RA, Cobelli C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. IEEE Trans Biomed Eng. 2007 Oct;54(10):1740-9.
11. Rave K, Nosek L, Posner J, Heise T, Roggen K, van Hoogdalem EJ. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes--results of a hyperglycaemic glucose clamp study. Nephrol Dial Transplant. 2006 Aug;21(8):2166-71.
12. Lehmann ED, Deutsch T. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. J Biomed Eng. 1992 May;14(3):235-42.
13. Berger M, Rodbard D. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. Diabetes Care. 1989 Nov-Dec;12(10):725-36.
14. Shimoda S, Nishida K, Sakakida M, Konno Y, Ichinose K, Uehara M, et al. Closed-loop subcutaneous insulin infusion algorithm with a short-acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas. Front Med Biol Eng. 1997;8(3):197-211.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66.
16. Overgewicht en hyperinsulinaemie [Internet]. Hilversum, The Netherlands: Praktijk van As; 2011. Available from: http://www.praktijkvanas.nl/artikel/Hyperinsulinaemie.htm.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL,Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension. 2003 Dec;42(6):1206-52.
18. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus: Abbreviated report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2011. Report No.: WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.
19. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2000. Report No.: WHO Technical Report Series 894.
20. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004 Jan 10;363(9403):157-63.

21. Anderwald C, Gastaldelli A, Tura A, Krebs M, Promintzer-Schifferl M, Kautzky-Willer A, et al. Mechanism and effects of glucose absorption during an oral glucose tolerance test among females and males. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):515-24.
22. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A, Motz E, Lizzio S, Russo A, et al. Antioxidant defences are reduced during the oral glucose tolerance test in normal and non-insulin-dependent diabetic subjects. Eur J Clin Invest. 1998 Apr;28(4):329-33.
23. Christiansen E, Kjems LL, Volund A, Tibell A, Binder C, Madsbad S. Insulin secretion rates estimated by two mathematical methods in pancreas-kidney transplant recipients. Am J Physiol. 1998 Apr;274(4 Pt 1):E716-25.
24. Ivovic M, Marina LV, Vujovic S, Tancic-Gajic M, Stojanovic M, Radonjic NV, et al. Nondiabetic patients with either subclinical cushing's or nonfunctional adrenal incidentalomas have lower insulin sensitivity than healthy controls: Clinical implications. Metabolism. 2013 Jun;62(6):786-92.
25. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: Relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 8;61(1):44-53.
26. Moore MC, Cherrington AD, Mann SL, Davis SN. Acute fructose administration decreases the glycemic response to an oral glucose tolerance test in normal adults. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Dec;85(12):4515-9.
27. Nagai E, Katsuno T, Miyagawa J, Konishi K, Miuchi M, Ochi F, et al. Incretin responses to oral glucose load in japanese non-obese healthy subjects. Diabetes Ther. 2011 Mar;2(1):20-8.
28. Numao S, Kawano H, Endo N, Yamada Y, Konishi M, Takahashi M, et al. Short-term low carbohydrate/high-fat diet intake increases postprandial plasma glucose and glucagon-like peptide-1 levels during an oral glucose tolerance test in healthy men. Eur J Clin Nutr. 2012 Aug;66(8):926-31.
29. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. Diabetes Care. 2012 Nov;35(11):2384-9.
30. Penesova A, Radikova Z, Vlcek M, Kerlik J, Lukac J, Rovensky J, et al. Chronic inflammation and low-dose glucocorticoid effects on glucose metabolism in premenopausal females with rheumatoid arthritis free of conventional metabolic risk factors. Physiol Res. 2013;62(1):75-83.
31. Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. Diabetes Obes Metab. 2007 Nov;9(6):895-901.
32. Hashimoto S, Hayashi S, Yoshida A, Naito M. Acute effects of postprandial aerobic exercise on glucose and lipoprotein metabolism in healthy young women. J Atheroscler Thromb. 2013 Feb 22;20(2):204-13.
33. Lu J, Seike M, Liu W, Wu P, Wang L, Wu Y, et al. Extrapolation of clinical data from an oral glucose tolerance test using a support vector machine. World Academy of Science, Engineering and Technology. 2009;3(5):1058,1059, 1060, 1061.
34. Ozeki N, Hara K, Yatsuka C, Nakano T, Matsumoto S, Suetsugu M, et al. Serum high-molecular weight adiponectin decreases abruptly after an oral glucose load in subjects with normal glucose tolerance or impaired fasting glucose, but not those with impaired glucose tolerance or diabetes mellitus. Metabolism. 2009 Oct;58(10):1470-6.
35. Priebe MG, Wachters-Hagedoorn RE, Heimweg JA, Small A, Preston T, Elzinga H, et al. An explorative study of in vivo digestive starch characteristics and postprandial glucose kinetics of wholemeal wheat bread. Eur J Nutr. 2008 Dec;47(8):417-23.
36. Suzuki K, Watanabe K, Futami-Suda S, Yano H, Motoyama M, Matsumura N, et al. The effects of postprandial glucose and insulin levels on postprandial endothelial function in subjects with normal glucose tolerance. Cardiovasc Diabetol. 2012 Aug 14;11:98,2840-11-98.
37. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: An effect prevented by vitamins C and E. J Am Coll Cardiol. 2000 Dec;36(7):2185-91.
38. Wachters-Hagedoorn RE, Priebe MG, Heimweg JA, Heiner AM, Englyst KN, Holst JJ, et al. The rate of intestinal glucose absorption is correlated with plasma glucose-dependent insulinotropic polypeptide concentrations in healthy men. J Nutr. 2006 Jun;136(6):1511-6.
39. Yamauchi J, Osawa H, Takasuka T, Ochi M, Murakami A, Nishida W, et al. Serum resistin is reduced by glucose and meal loading in healthy human subjects. Metabolism. 2008 Feb;57(2):149-56.
40. Le Cam L. Maximum likelihood: An introduction. International Statistics Review/Revue Internationale de Statistique. 1990;58(2):153-71.
41. McKay MD, Beckman RJ, Conover WJ. A comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code. Technometrics. 1979;21(2):239.
42. International Organization for Standardization (ISO). In vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: ISO; 2003. Report No.: ISO15197:2003.
43. SP, et al. Standardization of insulin immunoassays: Report of the american diabetes association workgroup. Clin Chem. 2007 Apr;53(4):711-6.
44. Maas AH, Rozendaal YJ, van Pul C, Hilbers PA, Cottaar WJ, Haak HR, et al. A physiology-based model describing heterogeneity in glucose metabolism: The core of the eindhoven diabetes education simulator (E-DES). J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2):282-92.

Alcohol en jongeren: laat je niet flessen!

Auteurs

Bas Zegers, kinderarts

Trefwoorden

Alcohol, cerebrale ontwikkeling, sociale kindergeneeskunde

Samenvatting

Pas op de leeftijd van 25 jaar is de uitrijping van ons brein voltooid. Alle exogene invloeden vóór die leeftijd kunnen een negatieve invloed hebben op het eindresultaat. Alcohol bij jongeren en adolescenten, zeker onder de 18 jaar, heeft een bewezen negatief effect op de ontwikkeling van cerebrale functies, met als gevolg concentratie- en leerstoornissen, slaapstoornissen, risico op verslavingen en achterstand in cognitieve en emotionele ontwikkeling. De regionale alcoholpoli biedt secundaire preventie door jongeren na een intoxicatie voorlichting te geven.

Wat voegt het onderzoek toe aan bestaande kennis

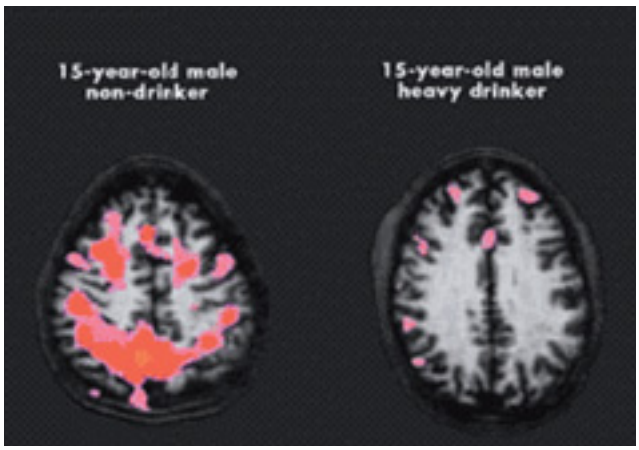
Maturatie van het brein is voltooid op 25-jarige leeftijd. Elke eenheid alcohol op minderjarige leeftijd heeft een negatief effect op deze maturatie, door beïnvloeding van prefrontale cerebrale functies, leermogelijkheden en werkgeheugen.

Inleiding

Alcohol (ethanol, C2H5OH) is de meest gebruikte 'mood-altering drug' in de wereld: 97% van de Nederlandse volwassenen heeft ooit alcohol gedronken, en 8 van de 10 volwassenen drinkt met regelmaat alcohol. Onderzoek onder jongeren door het Trimbos Instituut laat zien dat 16% van de 12-jarigen in de afgelopen maand alcohol op heeft, oplopend naar 85% van de 16-jarigen.

De algemeen geaccepteerde grens van volwassenheid op 18-jarige leeftijd is met name bepaald door de fysieke volgroeiing van het menselijk lichaam. Feit is echter dat de hersenontwikkeling nog tot 25-jarige leeftijd doorgaat met voortdurende veranderingen in neurotransmissie, plasticiteit en synaptische remodelling[1]. Deze puberteits- en adolescentieperiode van 14 tot 25 jaar is juist ook de leeftijdsperiode waarin jongeren hun eigen identiteit gaan bepalen, autonomie nastreven, maar ook meer risicogedrag vertonen en grenzen opzoeken. In een latere fase zijn ze zoekende naar een passende opleiding, vrienden, relatie, werk en zicht op de toekomst. De moeizame afwegingen en keuzes in deze fases zijn enerzijds uiting van de cerebrale onrijpheid maar anderzijds juist noodzakelijke trainingsprocessen voor het voltooien van de hersenontwikkeling.

Door deze letterlijke 'onvolwassenheid' van het brein zijn met name geheugen, cognitieve functies en prefrontale cortex in deze periode van puberteit, adolescentie en jongvolwassenheid kwetsbaar voor invloeden van buitenaf. Alcohol heeft op deze uitrijping een bewezen negatieve invloed[1-4]. MRI-onderzoek laat zien dat door alcoholgebruik het anatomische volume van prefrontale witte stof (het gebied van keuzes maken, normen en waarden, grenzen bewaken) en hippocampus (lange termijngeheugen, werkgeheugen) afneemt, waarbij de aanname is dat deze beschadigingen irreversibel zijn. Functioneel is er ook afname van de samenwerking tussen de neuronen: figuur 1 laat zien hoe de executieve functie van het brein belemmerd wordt tijdens een complexe taak bij een jongere die al regelmatig veel drinkt (maar op het moment van de test nuchter is) ten opzichte van een jongen van dezelfde leeftijd die geen alcohol drinkt. In de acute fase, in de dagen direct na een alcoholintoxicatie, zijn er verminderde prestaties in geheugen, aandacht, snelheid van informatieverwerking en uitvoerende functies waar te nemen, en op de lange termijn laat onderzoek naar effecten van alcohol zien dat alcoholgebruik door minderjarigen een significant verhoogde kans geeft op blijvende stoornissen in concentratie, geheugen, leren, gedrags- en emotieregulatie, met een verhoogd risico op verslavingen aan andere verdovende middelen dan alleen alcohol, contacten met



Figuur 1. Hersenactiviteit op een functionele MRI tijdens een geheugentaak. Links: 15-jarige jongen zonder alcoholgebruik, rechts: 15-jarige jongen met fors alcoholgebruik (nuchter tijdens de test).

Correspondentie: b.zegers@mmc.nl

justitie en afname van carrièrekansen. Dit is omgekeerd evenredig met de leeftijd waarop alcoholconsumptie wordt gestart.
Naast de chronische gevolgen verloopt een alcoholintoxicatie ook in de acute fase bij minderjarigen ernstiger dan bij volwassenen. Hiervoor zijn diverse redenen.

- Door de onrijpheid van het brein ontbreekt het bij de jongere aan de geleidelijke waarschuwing die een volwassenen vaak wel krijgt als er teveel alcohol gedronken dreigt te worden.
- Dit gebrek aan waarschuwing wordt nog eens versterkt, weliswaar tijdelijk, door de mix van de alcohol met caffeïne- en taurinebevattende energiedrankjes die het coördinatievermogen tijdelijk verbeteren.
- Ook stijgt het alcoholgehalte bij jongeren sneller dan bij volwassenen, door nog onrijpe fysiologische processen en door het zogenaamde 'binge drinken': door de hoge alcoholprijzen en het alcoholverbod voor minderjarigen in de horeca, drinken jongeren vaak vóór het stappen in korte tijd grote hoeveelheden alcohol. Aangezien de lever een maximale verwerkingscapaciteit heeft van één eenheid alcohol per 1-2 uur, levert dit in korte tijd toxische ethanolspiegels op, wat nog verergerd wordt door toename van sterke drank onder jongeren met een veel hoger alcoholpercentage dan bier of wijn.
- Al dan niet bewust worden er in 10-20% van de alcoholintoxicaties ook nog andere verdovende middelen ingenomen, waarbij cannabis, amfetaminen en cocaïne het meest aangetroffen worden in de urinescreening op de SEH. Steeds vaker is er ook sprake van de combinatie alcohol met GHB.
- De combinatie van het ontbreken van de waarschuwing, het plotse stijgen van de alcoholspiegel door 'binge drinken' en de eventuele andere verdovende middelen geeft een hoog risico op een plotse wegraking en 'black out', na een aanvankelijke periode van relatieve losbandigheid en vrolijkheid.

Opname van jongeren met een alcoholintoxicatie is dan ook noodzakelijk, aangezien ernstige hypoglykemie, hypokaliëmie, bradycardie, hypotensie, onderkoeling en leverfalen al bij een promillage van 2,0 (equivalent aan ongeveer tien eenheden alcohol) kunnen optreden, waarbij 2,7 promille aangehouden wordt als grens voor Intensive Care-bewaking, en 3,2 promille op jonge leeftijd al fatale consequenties kan hebben.

Aanpak binnen MMC

In 2006 zijn er in Nederland op verschillende locaties zogenaamde 'alcoholpoli's' gestart: kinderartsen en psychologen zien kinderen enkele weken na een alcoholintoxicatie terug op de polikliniek met drie aandachtspunten.

1. Somatische follow-up na een soms ernstige verstoring van het milieu interieur tijdens de alcoholvergiftiging.
2. Uitleg / educatie over de acute en chronische gevolgen van alcoholgebruik aan zowel kind als ouders.
3. Inschatting van de herhalingskans en screening op achterliggende psychologische problematiek.

Deze poli's zijn regionaal verschillend ingericht, waarbij in Zuidoost-Brabant gekozen is om alle opnames van alcoholintoxicaties onder de 18 jaar van het Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, het Elkerliek in Helmond, het St. Anna in Geldrop en het Máxima Medisch Centrum terug te zien op één gezamenlijke poli.

Tabel 1. Aantal opnames met alcoholintoxicatie in de regio Zuidoost-Brabant, met gemiddelde leeftijd en promillage.

Jaar	Aantal	% Man	Leeftijd	Promillage
2009	29	48%	15,79	1,86
2010	47	55%	16,28	1,90
2011	77	56%	16,24	1,88
2012	95	56%	16,32	2,04
2013	75	53%	16,26	2,10
2014	93	57%	16,30	1,99
Totaal	323	55%	16,23	1,98

Resultaten

Het aantal opnames is de laatste jaren zowel landelijk (2014: 783 opnames, bron: Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde) als regionaal in de vier regionale ziekenhuizen (2014: 93 opnames) tamelijk stabiel (tabel 1). Aangezien er in de regio Groot Eindhoven bijna 14.000 jongeren in de leeftijdscategorie 14-18 jaar woonachtig zijn (cijfers CBS 2013), waarvan er statistisch 10.000 alcohol innemen, zijn de bijna 100 opnames (1%) dus enkel het topje van de ijsberg, en zullen er vele jongeren zonder verschijnselen of met een milde tot ernstige intoxicatie thuis hun roes uitslapen.
Het aantal 13- en 14-jarigen met een intoxicatie is de afgelopen 4 jaar afgenomen, terwijl het aantal 16- en 17-jarigen is toegenomen. Dit laatste wordt verklaard door de nieuwe alcoholwet per 1 januari 2014: de leeftijdsgrens voor toegestaan alcoholgebruik is verhoogd van 16 naar 18 jaar, waardoor er in 2014 en 2015 een groep jongeren van 16 en 17 jaar bestaat die eerst wél alcohol mochten drinken, en na de invoering van de nieuwe wet niet meer.

Tijdens de follow-up poli's zijn er enkele opvallende zaken waargenomen:

- Ondanks een opname met een alcoholvergiftiging zijn er jongeren (en ouders) die het acute en chronische gevaar van alcohol op hun hersenontwikkeling blijven ontkennen, en ook geen voornemen hebben hun alcoholgebruik te minderen tot volwassen leeftijd. Wel is duidelijk geworden dat het recidiefrisico op een opname ten gevolge van een intoxicatie na een bezoek aan de follow-up poli daalt van 65 naar 3%.
- Ouders geven vaak aan te weinig handvatten te hebben om hun kinderen van alcohol af te houden, waarbij de omgeving (buren, familie, maar ook school) vaak tegenstrijdige adviezen geeft.
- De alcoholinname blijkt vaker dan op voorhand verwacht gerelateerd aan reeds bestaande psychische problematiek, waarbij hulp van een psycholoog voor zowel diagnostiek als behandeling noodzakelijk is. Dit komt voor bij 25 tot 30% van de jongeren op onze polikliniek.
- Psychologische ondersteuning is ook vaak nodig om trauma's te verhelpen, niet alleen van de intoxicatie zelf, maar ook de sociale

gevolgen door het op 'social media' (denk aan Whatsapp, Facebook en Youtube) verschijnen van foto's en filmpjes van de beschonken jongere in kwestie.
- Groepsdruk speelt een grote rol bij alcoholgebruik: de zogenaamde 'puberparadox' de hang naar autonomie en het vormen van een eigen persoonlijkheid botst met het verlangen bij een groep te willen horen, al vraagt dat een tol in de vorm van gedrag waar de jongere in zijn eentje niet snel aan toe zou geven. Dit gedrag wordt dan soms ook nog eens genadeloos afgestraft door diezelfde vrienden, wat ernstige gevolgen heeft voor het zelfbeeld van de jongere, ook op langere termijn.

Discussie

De inname van alcohol is al eeuwenlang een zodanig gemeengoed dat het verslavende effect, dat minimaal zo groot is als van elke andere harddrug, ook door volwassenen gebagatelliseerd wordt. Waar de campagnes tegen het roken van sigaretten een duidelijke afname van roken door jongeren heeft veroorzaakt (zij het pas twee decennia na de wereldwijde start), wordt op voorhand het succes van de aanpak van alcoholgebruik onder jongeren bedreigd door zowel de sterke commerciële alcohollobby als ook de hypocrisie onder de volwassenen: door jongeren te wijzen op het gevaar van alcohol wordt men bewust en onbewust gewezen op het eigen risicovolle (voorbeeld)gedrag, wat men inmiddels zo gewend is en niet zo snel op zal willen geven.

De huidige campagne 'Nix onder de 18' (https://www.nix18.nl/) helpt hierbij mijns inziens ook niet mee: de bondige boodschap "Geen alcohol en sigaretten onder de 18 jaar" ontbreekt het aan inhoudelijke argumentatie die voor puberjongeren op zoek naar autonomie en de vrijheid eigen keuzes te maken, zo belangrijk is. De meeste jongeren geven na de uitleg op onze follow-up poli aan dat ze zich pas op dat moment realiseren welke invloed alcohol heeft op hun ontwikkeling en kansen op de lange termijn, naast de acute gevaarsetting tijdens een intoxicatie. De voorlichting in groep 8 van het basisonderwijs (11-12 jarige leeftijd) en in klas 2 van het voortgezet onderwijs (13-14 jarige leeftijd) is te vaak vergeten, evenals als de boodschap van de huidige landelijke campagne. Hierin ligt naar mijn idee een belangrijke rol voor de JeugdGezondsheidsZorg (JGZ) als onderdeel van preventieve gezondheidszorg. Betrokkenheid van het JGZ bij de alcoholpoli's is dan ook wenselijk, aangezien de huidige opzet met kinderartsen en psychologen valt onder secundaire preventie van alcoholgebruik: het kwaad is al geschied, en we proberen herhaling te voorkomen, terwijl primaire preventie de voorkeur heeft. Voorwaarde hiervoor is verandering van de cultuur en omgevingsfactoren (ouders, horeca, winkels, scholen): ouders zijn over het algemeen onvoldoende op de hoogte van de gevaren, en als ze zich die al beseffen, geven ze aan te weinig handvatten te hebben om hun kinderen de goede kant op te sturen. Daar bovenop is alcohol nog altijd te gemakkelijk bereikbaar voor jongeren via oudere vrienden maar ook omdat meerdere winkels de geldende afspraken niet naleven, horecagelegenheden vrijwel geen controle uitvoeren op leeftijd, en de beloofde landelijke controle hierop momenteel tekortschiet.

Aanbeveling

De toekomst van alcoholgebruik bij jongeren valt of staat met bewustwording: jongeren willen hun eigen keuzes maken, en op het gebied van alcoholgebruik zijn wij ervoor om hen de argumenten te geven de juiste keuze te maken.
- Passend binnen de transmurale visie van het Máxima zijn we, naast de alcoholpoli, gestart met een halfjaarlijkse overleg waarin met lokale instanties strategieën worden opgesteld en geëvalueerd om alcoholgebruik onder jongeren terug te dringen. Met vertegenwoordigers van gemeenten, politie, de Centrale Post Ambulances, regionale SpoedEisende Hulpen (SEHs), Novadic-Kentron verslavingszorg, JGZ en de vier regionale ziekenhuizen ontwerpen we structurele plannen om bewustwording en verantwoordelijkheidsgevoel creëren bij zowel de jongeren en ouders zelf, als ook de omgeving, zoals horeca, winkeliers, evenementenorganisaties, scholen en hulpverleners in de eerste en tweede lijn.
- Eén van de resultaten is dat we in het Máxima momenteel naast verwezen alcoholintoxicanten ook de jongeren onder 18 jaar die om andere redenen de SEH bezoeken, zoals trauma's, gescreend worden op alcoholgebruik. Zodra zij positief blijken, worden ook zij verwezen naar de alcoholpoli.
- Regionaal worden er momenteel gesprekken gevoerd met de JGZ en Kentra24 (de hulpverlening voor jongeren van 12 tot 24 jaar van Novadic Kentron) over verdere samenwerking en herinrichting van de alcoholpoli.

Critici zullen (terecht) aangeven dat al deze initiatieven vallen onder secundaire preventie, maar momenteel is dit het beste dat we kunnen bieden. Primaire preventie, het uitbannen van alcohol onder de 18 jaar, vereist inhoudelijk sterkere voorlichting aan ouders en kinderen dan de huidige landelijke campagne. "It takes a village to raise a child" is een bekend en toepasselijk Afrikaans gezegde: voorbeeldgedrag van de directe omgeving (ouders, leerkrachten, clubtrainers, hulpverleners etcetera) en het weren van blootstelling aan alcohol, zoals reclames voor alcohol, psychologisch bewezen "alcoholvoorbereidende" 0%-drankjes en alcohol in andere media zijn minimale criteria om alcohol uit het hoofd van kinderen te houden. Mocht u de geest krijgen, en dé oplossing, dan horen wij het graag!

Literatuur

1. Guerri C, Pascual M. Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. Alcohol. 2010 Feb;44(1):15-26.
2. Clark DB, Thatcher DL, Tapert SF. Alcohol, psychological dysregulation, and adolescent brain development. Alcohol Clin Exp Res. 2008 Mar;32(3):375-85.
3. Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF. The influence of substance use on adolescent brain development. Clin EEG Neurosci. 2009 Jan;40(1):31-8.
4. Jacobus J, Tapert SF. Neurotoxic effects of alcohol in adolescence. Annu Rev Clin Psychol. 2013;9:703-21.

Dokter, ik heb een patiënt in plaats van een partner thuis

Auteurs

R. Goes, ANIOS neurologie*, M. van der Vlies, radioloog, S. Rongen, klinisch geriater, X.L. Stalpers, neuroloog

Diagnose

Frontaal syndroom bij een olfactorius meningeoom met compressie van beide frontaalkwabben.

Trefwoorden

meningeoom, frontaal syndroom

Klinisch beloop

Een 70 jarige patiënte met in de voorgeschiedenis borstkanker, wordt via de geriater doorverwezen naar de neuroloog omdat er op aanvullende beeldvorming van het cerebrum een afwijking werd gezien. Deze beeldvorming werd vervaardigd bij de verdenking op een dementieel beeld met als gevolg gedragsveranderingen.

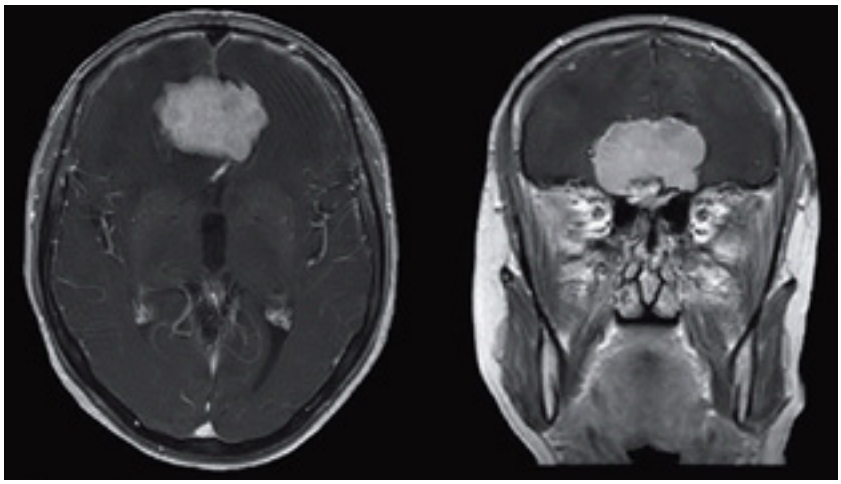
Toelichting

Hetero-anamnestisch blijkt dat er sinds meer dan vier jaar sprake is van veranderd gedrag. Aanvankelijk met name plotse stemmingswisselingen, later toenemend passief en initiatiefloos. Partner vertelt geen vrouw meer in huis te hebben maar een patiënte, zozeer is zij qua gedrag veranderd. Het neurologisch onderzoek vertoont geen uitval van hersenzenuwen twee t/m twaalf; hersenzenuw één, de reuk, werd niet getest, of lateralisatie. Cognitief valt een evident frontaal syndroom op, wat zich bij patiënte kenmerkt door fors ontremd gedrag, het ontbreken van enige vorm van ziekte inzicht of ziektebesef en passiviteit. Op de MRI-hersenen met contrast, werd een extra-axiale massa van ongeveer 4,7 x 3,5 centimeter doorsnee gezien, zoals te zien is op figuur één. De afwijking bevindt zich in de scheiding tussen de twee hersenhelften, de falx cerebri, en geeft compressie van de beide frontaalkwabben met fors lokaal oedeem van beide frontaalkwabben (dit laatste is het beste te zien op figuur twee). De getoonde solitaire laesie past typisch bij een meningeoom, een tumor uitgaande van de hersenvliezen. Gezien de locatie past dit bij een olfactorius-groeve meningeoom. Een metastase is zeer onwaarschijnlijk gezien het langzaam progressieve beloop en de typische bevindingen bij beeldvorming.

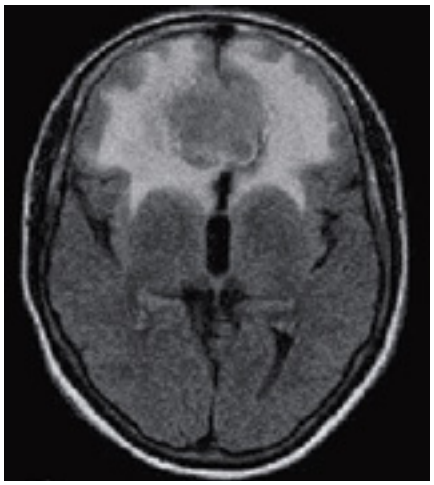
Meningeomen vormen 20-30% van alle hersentumoren en zijn meestal benigne van aard. Een meningeoom is langzaam groeiend en is veelal asymptomatisch. Indien er symptomen optreden zijn deze locatie afhankelijk vaak langzaam progressief. De primaire behandeling bestaat uit verwijdering van de tumor.[1]
Patiënte kreeg dexamethason, ter vermindering van het oedeem en werd voorgedragen aan de neurochirurg. Het meningeoom zal spoedig worden verwijderd.

Literatuur

1. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. Neurosurgical Focus 2007;23(4):E1:1-7.



Figuur 1. MRI-cerebrum: Transversale (links) en coronale (rechts) T1 gewogen opname met contrast met homogeen aankleurende massa bifrontaal



Figuur 2. MRI-cerebrum: Transversale T2 gewogen FLAIR opname toont fors oedeem van beide frontaalkwabben.

* Werkzaam bij MC Haaglanden
Correspondentieadres: r.goes@student.maastrichtuniversity.nl

Stomp thoraxtrauma

Auteurs
F. Derkx-Verhagen, aios SEH

Achtergrond
Een 56-jarige patiënt wordt door de ambulance naar de SEH gebracht nadat hij in een wildwaterglijbaan in het tropisch zwemparadijs met de borstkas op een steen geland is. Hij is behoudens een milde tachycardie ABCDE-stabiel, maar heeft veel pijn aan de thorax. Bij de primaire opvang wordt ernstig letsel aan de longen of ribben uitgesloten. Wel wordt gedacht aan een corcontusie. Het ECG is niet afwijkend. Er worden geen troponines bepaald. Patiënt wordt opgenomen ter observatie met telemetrie waarbij geen bijzonderheden worden gezien. De volgende dag kan hij met ontslag. Een corcontusie, in de internationale literatuur 'blunt cardiac injury' genaamd, is een verzamelnaam voor letsel aan het hart dat kan ontstaan na stomp letsel van de thorax, zoals myocardoedeem of -bloeding, pericardvocht of letsel aan coronairarterieën. Een corcontusie kan leiden tot levensbedreigende ritmestoornissen en acuut hartfalen. Er bestaat geen eenduidige definitie van corcontusie en derhalve is een gouden standaard om de diagnose te stellen niet voor handen. Toch willen we graag weten welke patiënten we moeten opnemen voor eventuele aanvullende diagnostiek en observatie en welke patiënten we veilig naar huis kunnen sturen.

Vraagstelling
Voegt het bepalen van troponine naast een ECG iets toe voor het uitsluiten van een corcontusie bij hemodynamisch stabiele patiënten na een stomp thoraxtrauma in vergelijking met alleen een ECG?

P Hemodynamisch stabiele patiënten na stomp thoraxtrauma
I Troponine bepalen in combinatie met een ECG
C Alleen ECG
O Uitsluiten corcontusie, veilig ontslag zonder cardiale complicaties

Zoekstrategie en aantal gevonden artikelen
Er werd gezocht in Pubmed met de open zoektermen 'blunt cardiac injury' en 'troponin'. Dit leverde 55 hits op. Hiervan bleken er 30 niet relevant, 5 waren in een andere taal dan Engels of Nederlands. Na het lezen van de abstracts werden vier artikelen geselecteerd omdat deze het beste aansloten bij de vraag. Van één artikel was alleen het abstract verkrijgbaar en dat artikel werd niet meegenomen in de analyse[1]. Een tweede artikel werd uiteindelijk uitgesloten omdat in dat artikel een andere definitie van corcontusie werd gehanteerd, namelijk elke afwijking op ECG of echo, ook de klinisch niet-significante afwijkingen[2].

Bewijs
De artikelen zijn samengevat in tabel 1. De twee geselecteerde studies waren prospectief van opzet. De studies hadden een populatiegrootte van 66 en 115 patiënten en het percentage patiënten met een corcontusie was 3% en 17% respectievelijk. Beide studies rapporteerden een sensitiviteit 100%. De studies waren voldoende valide, hadden een geschikte populatiegrootte en zijn toepasbaar op onze patiënten op de Spoedeisende Hulp.

Tabel 1.

Artikel	Opzet en populatie	Resultaten
Collins 2001[3]	Prospectief 66 patiënten met thoraxtrauma, 2 (3%) met BCI BCI = aritmie waarvoor behandeling, hartfalen, afwijkingen op echo Trop I bij opname en na 4-6 uur	Sensitiviteit 100% Specificiteit 88%
Salim 2001[4]	Prospectief 115 patiënten met thoraxtrauma, 19 (17%) met BCI BCI = significante aritmie, pericardvocht of cardiogene shock waarvoor behandeling	Sensitiviteit 100% Specificiteit -

BCI: blunt cardiac injury

Correspondentie: f.derkx@mmc.nl

Conclusie en aanbeveling

Op basis van deze literatuur kan geconcludeerd worden dat trop I of T als toevoeging aan een ECG bij hemodynamisch stabiele patiënten met een thoraxtrauma een hoge sensitiviteit hebben voor BCI en dus een toegevoegde waarde hebben naast het ECG. Indien zowel het ECG als het troponine normaal zijn kan de patiënt dus veilig met ontslag of worden opgenomen zonder verdere cardiale monitoring. Voor het tijdstip van bloedafname worden dezelfde momenten aangehouden als bij het acuut coronair syndroom, dus bij binnenkomst patiënt en 3 uur later. Bij afwijkingen volgt overleg met de cardioloog over telemetrische observatie of zo nodig een echo cor. Bij hemodynamisch instabiele patiënten wordt direct overlegd met de cardioloog.

Literatuur

1. Adams JE III, Davila-Roman VG, Bessey PQ, et al. Improved detection of cardiac contusion with cardiac troponon I. Am Heart J 1996;131:308-12.
2. Bertinchant JP, Polge A, Mohty D, et al. Evaluation of incidence, clinical significance, and prognostic value of circulating cardiac troponin I and T elevation in hemodynamically stable patients with suspected myocardial contusion after blunt chest trauma. J Trauma 2000;48:924-31.
3. Collins JN, Cole FJ, Weireter IJ, et al. The usefulness of serum troponin levels in evaluating cardiac injury. Am Surg 2001;67:821-6.
4. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, et al. Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. J Trauma 2001;50:237-43.

* Ford Alexander et al., Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of IBS: a systematic review and meta-analysis BMJ 2008;337;a2313.

RVG: 109856. Afleverstatus: UAD

WILL PHARMA

FUN-meeting slaat brug tussen arts en ingenieur

Een nieuwe manier van samenwerken creëren tussen arts en ingenieur; het is de onderzoeksgroep fundamentele perinatologie van professor dr. Guid Oei gelukt. De enthousiaste groep bestaat uit zowel medici als technici. Samen werken ze aan slimme oplossingen op het gebied van medische technologie.

Eén van de grootste en meest actieve onderzoeksgroepen binnen Máxima Medisch Centrum is die van de fundamentele perinatologie. De groep is vernoemd naar de leerstoel van Oei bij TU/e, maar wordt door het gezelschap zelf afgekort als 'FUN-meeting'. Dat suggereert al dat onderzoek niet per se formeel en saai hoeft te zijn. "Wij bewijzen dat het ook op een aantrekkelijke manier kan. Door slimme mensen samen te brengen komen we op briljante ideeën', aldus Oei.

Het idee

Het is inmiddels drie jaar geleden dat Guid Oei en onderzoekers Annemarie Fransen en Beatrijs van der Hout bij de paspoortcontrole op Eindhoven Airport staan. Na een enerverend congres in Londen komen zij op het idee van een multidisciplinaire brainstormgroep tussen medici en technici. Oei: "Vroeger vonden er wekelijks kleine bijeenkomsten plaats in het ziekenhuis. Maar artsen worden zo vaak weggeroepen dat deze bijeenkomsten niet effectief waren. We hebben daarom besloten om de FUN-meeting bij mij thuis te laten plaatsvinden. Dit zorgt voor een informele sfeer."

FUN-meeting

Tijdens een driewekelijkse bijeenkomst bij Oei thuis wordt het werk van de arts en de ingenieur aan elkaar gekoppeld. "Na een informeel uur dineren en praten over diverse onderwerpen gaan we aan de slag met het serieuze werk. We geven presentaties aan elkaar, houden brainstorms, maar nodigen ook geregeld externe sprekers uit", aldus Fransen, arts-assistent gynaecologie. Zo spraken er eerder al gynaecologen en psychologen, maar werd er ook een lezing gehouden over de 'maakbaarheid van het brein' en oefenen semi-artsen geregeld hun presentatie skills. Binnen de club fundamentele perinatologie zijn er ook kleinere groepen ontstaan als de SIM-groep (simulatie) en de monitoring-groep. Hierin wordt gepraat over specifiekere onderwerpen. De groepen komen los van de FUN-meeting bij elkaar. "We zijn gestart met een kleine groep, maar inmiddels zijn er al 28 mensen aangesloten. Het grootste deel is afkomstig van MMC, maar ook van TU/e. Behalve jonge onderzoekers en promovendi zijn onze leden ook postdocs en studenten. De postdocs helpen mij veel in de begeleiding van promovendi", vertelt Oei.

Brug

In de FUN-meeting wordt gepoogd een andere manier van denken te creëren. "We vereenvoudigen het contact tussen de onderzoekers, zodat de samenwerking tussen de partijen uiteindelijk bevorderd wordt. Behalve nieuwe ideeën resulteert dit ook in een snelle communicatie, de onderzoekers weten elkaar tegenwoordig beter te vinden", aldus Oei. Daarnaast is het ook een kans voor de promovendi om met Oei te schakelen over hun onderzoek en de

inzichten van anderen te verzamelen. "Zo helpen we elkaar verder. We praten over elkaars onderzoek, denken mee, delen ervaringen en komen zo op nieuwe invalshoeken. Een technicus bekijkt mijn onderzoek op een andere manier dan ikzelf", aldus Fransen. "Daarnaast motiveert het ook. Als arts-assistent heb ik vaak maar weinig tijd voor mijn onderzoek. De FUN-meeting vergroot mijn betrokkenheid. Als onderzoeker volg je een individueel pad, maar dankzij de brainstorms kun je gedeelten ervan gezamenlijk oppakken. Deze crosslinks versnellen je onderzoek."

Slimme oplossingen

"In onze bijeenkomsten vangen technici een bepaald probleem op waarmee zij vooruit kunnen. Vervolgens hebben wij de benodigde kennis over het menselijk lichaam om zo tot een oplossing te komen", aldus Oei. In het VMK-centrum van MMC werden al eerder spontane ideeën uit de brainstorms tot uitvoering gebracht. Zo werd er in samenwerking met natuurkundigen een oplossing bedacht voor het registreren van zuurstofgebrek van de baby tijdens een bevalling. Een elektrocardiogram met behulp van uitwendige elektroden werd eerder niet gemonitord, alleen met een elektrode die vastgeschroefd zit op het hoofdje van het kind. De interpretatie bleek dan afhankelijk te zijn van de positie van het hartje. Door hiervoor te corrigeren konden de gegevens voortaan wel uitgelezen worden. "Het is een goed voorbeeld van een probleem op de werkvloer dat dankzij onze groep opgelost werd. Het kliniekwerk kan na implementatie van dit idee worden verbeterd."

De combinatie arts en ingenieur binnen één onderzoeksgroep was aanvankelijk uniek. Inmiddels zien ook andere groepen de efficiëntie in en nemen het concept over. Oei: "Met de FUN-meeting slaan we een brug over het grote gat tussen medisch en technisch specialisten. Het is in feite een logisch idee, dat op veel meer gebieden toegepast kan worden. Het gebeurt alleen nog niet. Zoek elkaar op!"

Extra-uteriene graviditeit

Auteurs

R. Mooij*, aios gynaecologie; dr. P.M.A.J. Geomini en dr. M.Y. Bongers, beiden gynaecoloog

Samenvatting

Een EUG is een zwangerschap waarbij de vrucht is ingenesteld buiten het cavum uteri. Dit kan leiden tot shock door intraperitoneaal bloedverlies. Bij alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet bij buikpijn of aanhoudend bloedverlies een zwangerschapstest worden verricht. Als deze positief is, moet de vrouw worden verwezen voor echografie. De behandeling van een EUG kan, afhankelijk van de hoogte van de HCG-concentratie, expectatief, medicamenteus of operatief zijn.

Inleiding

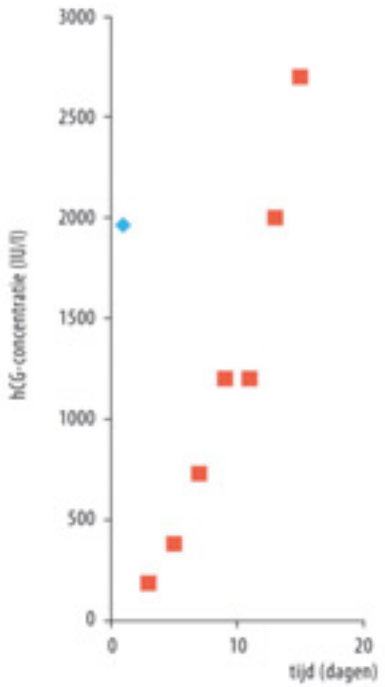
Vroeg in de zwangerschap is het niet altijd mogelijk om direct te bevestigen of het om een intra-uteriene zwangerschap (IUG) of om een extra-uteriene graviditeit (EUG) gaat. Het is van belang om het potentiële levensgevaarlijke ziektebeeld van de EUG in de differentiaaldiagnose op te nemen. Er worden twee patiënten besproken die de verschillende presentaties en behandelingsmogelijkheden van een EUG illustreren.

Casus

Patiënt A, een 26-jarige vrouw, gravida 2, para 0, wordt door de eerstelijns verloskundige verwezen bij een amenorroeduur van ruim vijf weken in verband met buikpijn en bloedverlies. Zij had twee maanden eerder een miskraam. De verloskundige had bij echografie geen intra-uteriene zwangerschap gezien.

Bij lichamelijk onderzoek werd een niet-zieke vrouw gezien met een soepele buik. Bij een transvaginale echografie is er sprake van een uterus met een iets verdikt endometrium zonder duidelijke vruchtzak. Het rechter ovarium lijkt iets vergroot en er is een spoor vrij vocht te zien in de excavatio rectouterina (cavum Douglasi). Het onderzoek is niet pijnlijk voor patiënte.

Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan een vroege IUG en een EUG. Bij laboratoriumonderzoek van het bloed blijkt de hCG-concentratie 380 IU/l te zijn en de patiënte wordt poliklinisch te vervolgen. Na twee dagen wordt het onderzoek herhaald en worden er geen afwijkingen gezien aan het rechter ovarium. Aanvankelijk stijgt het hCG in vier dagen van 380 IU/l naar 1200 IU/l, maar daarna ontstaat een plateau (figuur 1). Echografisch worden geen tekenen van een IUG gezien, met als conclusie dat er sprake is van een zwangerschap op een onbekende locatie, ook wel 'pregnancy of unknown location' genoemd. Er wordt gestart met methotrexaat, om zo de regressie van de trofoblast te bespoedigen. Bij de volgende controle blijkt het hCG echter gestegen tot 2700 IU/l. Aangezien er dan echoscopisch nog steeds geen tekenen van een IUG worden gezien, is de verdenking op een EUG hoog en wordt besloten om een in eerste instantie diagnostische laparoscopie uit te voeren. Er blijkt inderdaad sprake te zijn van een EUG in het proximale gedeelte van de rechter tuba. Tijdens de laparoscopie wordt een tubectomie verricht.

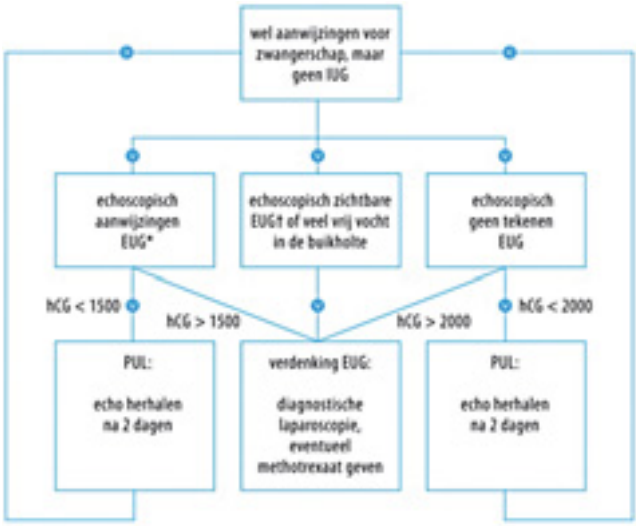


Figuur 1. Verloop van de serumphCG-concentraties van patiënte A (■)en patiënte B (◆) in de tijd.

Na een tweede miskraam heeft patiënte uiteindelijk een vitale zwangerschap en bevalt ze van een gezonde dochter.

Patiënt B is een 28-jarige vrouw, gravida 3, para 1, afkomstig uit Sierra Leone. Ze wordt door haar huisarts verwezen in verband met

*Werkzaam bij Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)
Correspondentie: rob.mooij@mumc.nl



Figuur 2. Stroomdiagram voor het beleid bij verdenking op een extrauterische graviditeit.[4]
IUG=intrauteriene graviditeit; EUG=extrauterische graviditeit; PUL=pregnancy of unknown location.
** Echoscopische aanwijzingen EUG: vrij vocht, vergroot adnex.*
† Echoscopische zichtbare EUG: vruchtzak buiten uterus, interstitiële EUG.

buikpijn bij een positieve zwangerschapstest. De huisarts dacht aan een EUG als oorzaak voor haar buikpijnklachten.
Een jaar eerder had zij een diagnostische laparoscopie ondergaan in verband met een verdenking op een EUG. Er was geen EUG gezien en vervolgens was zij behandeld met methotrexaat. Patiënte is vanwege een secundaire idiopathische subfertiliteit terechtgekomen op onze fertiliteitspoli. Uit serologisch onderzoek dat in het kader van het fertiliteitonderzoek was verricht bleek dat zij een infectie met Chlamydia trachomatis had doorgemaakt. Ze had daarvoor een transvaginale hydrolaparoscopie ondergaan (zie uitleg), waarbij geen adhesies waren gezien en beide tubae doorgankelijk bleken. Zij krijgt sinds 1,5 jaar gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met clomifeen-citraat en intra-uteriene inseminaties.
Na de verwijzing van de huisarts zien wij bij echografisch onderzoek een streepvormig cavum uteri en vrij vocht buiten de uterus. De hCG-concentratie is 1900 IU/l. Gezien het vrije vocht en het verhoogde hCG, zonder zichtbare IUG, hebben wij een hoge verdenking op een EUG en adviseren wij een diagnostische laparoscopie. Patiënte weigert dit en vraagt naar de mogelijkheid om opnieuw met methotrexaat behandeld te worden. Ondanks uitgebreide uitleg dat de voorkeur uitgaat naar een laparoscopie, gaat ze tegen ons advies in naar huis.
's Nachts wordt patiënte duizelig. Haar dochter neemt contact op met ons en patiënte wordt op ons advies met een ambulance naar het ziekenhuis gebracht. Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp is zij hemodynamisch stabiel en heeft zij een soepele buik. De Hb-concentratie is 6,8 mmol/l. Patiënte gaat op ons advies dan toch akkoord met opname en stemt de volgende dag ook in met een diagnostische laparoscopie. Wij vinden dan een evidente EUG in de linker tuba, waarop wij besluiten een tubectomie te verrichten. In de excavatio rectouterina zijn toch enkele vliezige adhesies zichtbaar en ook bij de lever zijn snaarvormige adhesies te zien (syndroom van Fitz-Hugh-Curtis, zie uitleg). Patiënte herstelt goed van deze ingreep en kan dezelfde dag met ontslag.

Beschouwing

Een EUG is een zwangerschap waarbij de vrucht is ingenesteld buiten het cavum uteri. Bij meer dan 95% van de EUG's vindt de implantatie van de blastocyst in de tuba uterina plaats. In bijna drie kwart van de gevallen is dat in de ampulla. Een minderheid van de tubaire EUG's is gelokaliseerd in de fimbriae (11%), de isthmus (12%) of interstitieel in het myometrium (3%).[2] Zeldzame locaties zijn het abdomen, het ovarium, de cervix uteri en het uterotomielitteken dat na een sectio resteert, de zogenoemde 'niche' (zie uitlegkader). Zeer zeldzaam is de zogenoemde 'heterotope zwangerschap', waarbij er een EUG naast een intra-uteriene zwangerschap bestaat.
Vaak hebben patiënten aanvankelijk weinig symptomen bij een EUG, maar later kan door intraperitoneaal bloedverlies een levensbedreigende shock ontstaan. Gelukkig wordt tegenwoordig, door de ruime beschikbaarheid van echoapparatuur, de diagnose vaak al vroeg gesteld, zoals bij patiënte A het geval was.
De incidentie is ongeveer 1 gedetecteerde EUG per 100 levend geboren kinderen.[3] De moedersterfte door EUG is sterk gedaald door vroege detectie, maar wel fors hoger dan die van een intra-uteriene zwangerschap. Dit is met name het geval als de EUG interstitieel in het myometrium is gelokaliseerd, omdat de diagnose dan moeilijker te stellen is.[4,5]

Risicofactoren

De etiologie van EUG is multifactorieel en 50% van de vrouwen heeft geen bekende risicofactor. Alle factoren die de passage van het embryo naar het cavum uteri vertragen of verhinderen kunnen tot extra-uteriene implantatie leiden.[4] Deze onderliggende tubapathologie is meestal het gevolg van een genitale infectie, bijvoorbeeld door Chlamydia trachomatis of Neisseria gonorrhoeae, maar kan ook veroorzaakt zijn door congenitale afwijkingen, endometriose of eerdere chirurgie. Het hoogste risico op het ontstaan van een EUG wordt gevonden bij vrouwen met een eerdere EUG, eerdere tubachirurgie, bevestigde tubapathologie en antenatale blootstelling aan diethylstilbestrol (DES). Sterilisatie of gebruik van spiraaltjes voorkomen het ontstaan van zowel intra- als extra-uteriene graviditeit, maar als er toch een zwangerschap optreedt is deze relatief vaak extra-uterien. Een matig verhoogd risico bestaat bij zwangerschappen door ivf, waarbij het embryo zich waarschijnlijk spontaan verplaatst vanuit het cavum naar de tuba.[6]

Diagnostiek

Minder dan de helft van de vrouwen met een EUG heeft de klassieke symptomen van buikpijn en vaginaal bloedverlies.[7] Pijnklachten kunnen variëren, waarbij een ruptuur van de tuba meestal een verergering geeft.

Bij algemeen lichamelijk onderzoek kunnen er bij een geruptureerde EUG tekenen zijn van peritoneale prikkeling en shock. Het gynaecologisch onderzoek geeft vaak opstoot- en slingerpijn en er kan een pijnlijk adnex of palpabele massa worden gevonden. Er kunnen ook opvallend weinig symptomen zijn, terwijl er toch veel bloed in het abdomen aanwezig is. Een open ostium van de cervix, eventueel met foetaal weefsel hierin, wijst op een miskraam.

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet in geval van langdurig vaginaal bloedverlies of buikpijn een zwangerschapstest worden verricht om een EUG uit te sluiten.[3] In geval van een positieve zwangerschapstest is verwijzing voor aanvullend onderzoek aangewezen. In de differentiaaldiagnose van een vroege zwangerschap met vaginaal bloedverlies of pijn in de onderbuik, hoort altijd EUG te staan, maar ook een vroege miskraam, onverklaard bloedverlies bij een intacte IUG, torsie van het ovarium, corpus-luteumbloeding, 'pelvic inflammatory disease', acute appendicitis en nefrolithiasis.[7] De combinatie van bevindingen bij transvaginale echografie en de serum-hCG-concentraties bepalen het beleid. Een EUG is echografisch vaak niet zichtbaar, maar het aantonen van een IUG maakt een EUG onwaarschijnlijk; denk wel aan de mogelijkheid van heterotope zwangerschap.[4] Het hCG wordt gebruikt om onderscheid te maken tussen een EUG en een prille IUG die te klein is om echografisch te zien (figuur 2). Als de hCG-concentratie hoog is behoort een IUG echografisch zichtbaar te zijn. Als die niet zichtbaar is, is er sprake van een 'pregnancy of unkown location' of een EUG.

Er wordt geadviseerd een diagnostische laparoscopie te doen bij een serumconcentratie van hCG > 1500 of 2000 IU/l, afhankelijk van andere echografische bevindingen die passen bij een EUG, zoals een vergroot adnex of vrij vocht in de excavatio rectouterina.[3] Het vergrote aspect van het adnex wordt vaak veroorzaakt door stolselvorming, maar soms is een vruchtzak zichtbaar. Het vrije vocht kan passen bij bloed in het abdomen ten gevolge van de – al dan niet geruptureerde – EUG. Een kleine hoeveelheid vrij vocht kan overigens fysiologisch zijn. Bij de kleine groep vrouwen met een hCG-concentratie < 1500 IU/l en een niet-conclusieve echografie – dat wil zeggen geen miskraam, EUG of IUG – spreken we over een pregnancy of unknown location en vervolgen we de hCG-concentratie.[8]

Behandeling

De behandeling van een EUG kan chirurgisch, medicamenteus of expectatief zijn. Bij een symptomatische EUG in de tuba uterina is een chirurgische behandeling eerste keus en verdient een laparoscopische benadering de voorkeur boven een laparotomie.

Er is duidelijkheid gekomen over de rol van conservatieve chirurgie (tubotomie) versus radicale chirurgie (tubectomie) bij vrouwen die nog zwanger willen worden. Uit een RCT van het onderzoeksconsortium Verloskunde en Gynaecologie (www.studies-obsgyn.nl) blijkt dat een tubotomie in vergelijking met tubectomie niet leidt tot een kortere tijd tot een doorgaande zwangerschap, maar wel vaker tot persisterende trofoblast (ESEP studie). Tubectomie heeft dus de voorkeur boven tubotomie, tenzij er maar één aanwezige tuba of een macroscopisch afwijkende contralaterale tuba uterina is; in deze gevallen is er wel ruimte voor een tubotomie.

Asymptomatische patiënten kunnen medicamenteuze behandeling krijgen met intramusculaire methotrexaat als het om een tubaire EUG gaat. Criteria voor medicamenteuze behandeling zijn: de grootte van het EUG – de diameter moet < 3,5 cm zijn –, afwezigheid van foetale hartactie en een hCG-concentratie < 3000 IU/l. Ook in geval van een EUG buiten de tuba, zoals een ovariële lokalisatie of een interstitieel EUG, kan behandeling met methotrexaat plaatsvinden. Succespercentages variëren van 81 tot 90%. Bijwerkingen zoals leverfunctiestoornissen, mucositis en fotosensitiviteit komen vaak voor. De behandeling heeft geen effect op de vruchtbaarheid. Bij behandeling met methotrexaat mag patiënte tot 3 maanden na de behandeling niet zwanger worden.

Veel vroege EUG's eindigen in een tubaire abortus of worden geresorbeerd. In geval van een EUG of een pregnancy of unknown location met een lage, spontaan dalende hCG-concentratie is expectatief beleid mogelijk. Hierbij bestaat wel altijd een risico op een tubaruptuur en is voorzichtigheid op zijn plaats. Uit de METEX-studie – een RCT met methotrexaat versus expectatief beleid, bij vrouwen met een EUG of een pregancy of unknown location en met lage en afvlakkende hCG-concentraties – bleek dat een behandeling met methotrexaat niet effectiever is dan een expectatief beleid.9 Zowel bij een expectatief als een medicamenteus beleid dient de hCG-concentratie vervolgd te worden totdat de detectiegrens bereikt is. Bij alle behandelingsopties moet anti-D-immuunglobuline worden toegediend aan vrouwen die een resus-D-negatieve bloedgroep hebben.

Bij een volgende zwangerschap is er een verhoogd risico op een EUG van 2-25%. De kans op een spontane doorgaande zwangerschap na een eerdere EUG was in Nederlands onderzoek 53-62%. Een EUG lijkt het risico op secundaire subfertiliteit te vergroten.[2,10]

Uitleg

Transvaginale hydrolaparoscopie: diagnostische endoscopie onder lokale anesthesie. Een natriumchloride-oplossing wordt intra-abdominaal ingespoten via de fornix posterior, waarna de genitalia interna geïnspecteerd worden met een kleine endoscoop. Bij fertiliteitsonderzoek wordt hiermee de doorgankelijkheid van de tubae getest.

Syndroom van Fitz-Hugh-Curtis: perihepatitis als complicatie van een 'opstijgende' salpingitis. Dit syndroom wordt meestal veroorzaakt door Chlamydia trachomatis en soms door Neisseira gonorrhoeae. Patiënten met dit syndroom kunnen avasculaire dunne adhesies hebben in het kleine bekken.

Niche: afwijkend, dun myometrium ter plaatse van een oud litteken na een sectio caesarea. Een niche kan ontstaan aan de anterieure zijde van de cervix uterus.

Conclusie

Bij vrouwen in de fertiele levensfase moet men bij buikpijn of aanhoudend vaginaal bloedverlies altijd bedacht zijn op een EUG. Indien er een verdenking is op een EUG, wordt met echografisch onderzoek en bepaling van de hCG-concentratie, eventueel in seriële metingen, het verdere beleid bepaald. In deze klinische les hebben we laten zien dat een afwachtend beleid kan worden gevoerd tot er meer duidelijkheid is over de lokalisatie van de innesteling van de vrucht. Behandeling van een EUG kan expectatief, medicamenteus of operatief. De kans op een doorgaande zwangerschap na een doorgemaakte EUG is meer dan 50%.

Bronvermelding

Dit artikel is een aangepaste versie van een eerder gepubliceerd artikel.[1]

Literatuur

1. Mooij R, Geomini PM, Bongers MY. Extra-uteriene graviditeit. Ned Tijdschr Geneeskd 2014;158:A7831.
2. Kock HC, Kooi GS, Drogtrop AP, van Dessel HJ. Extra-uteriene graviditeit in Nederland: patiëntkenmerken, behandeling en zwangerschapsprognose. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143: 1364-8.
3. Richtlijn Tubaire EUG, diagnostiek en behandeling. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 2001.
4. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. Clin Obstet Gynecol 2012;55:376-86.
5. Timmerman E, Roovers JP, Ankum WM, Hajenius PJ. De interstitiële graviditeit: niet zomaar een extra-uteriene. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:787-91.
6. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. Fertil Steril 1996;65:1093-9.
7. Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. JAMA 2013;309:1722-9.
8. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. Fertil Steril 2011;95:857-66.
9. van Mello NM, Mol F, Verhoeve HR, et al. Methotrexate or expectant management in women with an ectopic pregnancy or pregnancy of unknown location and low serum hCG concentrations? A randomized comparison. Hum Reprod 2013;28:60-7.
10. Mol F, van Mello NM, Strandell A, et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2014.

De paradox van etalagebenen

Op 11 juni 2015 promoveerde Hugo Fokkenrood bij prof.dr. Teijink aan Maastricht University op onderzoek naar etalagebenen. De titel van zijn proefschrift luidde: 'Innovative strategies for intermittent claudication – towards a stepped care approach and new outcome measures'. Co-promotor was Marc Scheltinga, vaatchirurg van het Máxima Medisch Centrum. Medisch Journaal vroeg Hugo Fokkenrood wat hem dreef en wat voor nieuws hij met zijn proefschrift brengt.

Je studeerde eerst Technische geneeskunde aan de TU Twente en daarna Geneeskunde in Maastricht. Waarom deze studies?
"Als jongen was ik al geïnteresseerd in techniek en in de mens. De studie Technische Geneeskunde leek een logische keuze als brug tussen techneut en arts. Maar uiteindelijk werd de te overbruggen afstand te groot. Ik belandde gevoelsmatig tussen wal en schip. Mijn technische interesses bleken vooral in de toepassing ervan te liggen en niet in de theorie. Daarom koos ik na mijn bachelor voor de master Arts-Klinisch Onderzoeker (A-KO) in Maastricht, een opleiding tot basisarts én klinisch onderzoeker."

Hoe ben je in het onderzoek naar claudicatio intermittens terecht gekomen?
"Door de semi-arts stage van de A-KO opleiding belandde ik in het MMC bij chirurg Scheltinga. Een ANIOS-plek was hier vervolgens niet beschikbaar. Ik heb toen de overstap gemaakt naar het Catharina ziekenhuis. Via prof.dr. Teijink kon ik daar fulltime promotieonderzoek doen voor de stichting ClaudicatioNet. Het onderwerp sloot aan bij mijn technische achtergrond, opleiding en interesse in de mens."

Hugo Fokkenrood
Foto: Kelly Huntjens

In je proefschrift refereer je naar de eed van Hippocrates: 'primum non nocere' ('first do no harm'). Kun je toelichten wat er zo bijzonder is aan claudicatio intermittens in deze context?
"Claudicatio intermittens ofwel etalagebenen is een uiting van slagaderverkalking in de benen. Het kenmerkt zich door pijn in de benen tijdens inspanning, veroorzaakt door een gebrekkige zuurstofvoorziening. Met huidige technieken is het mogelijk om de slagaders weer open te krijgen, bijvoorbeeld door ze te 'dotteren'.
Literatuur en mijn onderzoek toont echter aan dat het alternatief gesuperviseerde looptraining (GLT) minstens zo effectief is, veiliger én bijkomende voordelen heeft op de lange termijn. Internationale richtlijnen zoals de NICE, TASC-II en de AHA-guideline adviseren het eveneens als eerstelijnsbehandeling om etalagebenen te behandelen. Toch blijkt uit mijn onderzoek dat slechts bij 14% van de patiënten met claudicatio primair gekozen wordt voor GLT. Dat strookt niet met het principe van 'primum non nocere'.
Oorzaak is een combinatie van factoren. Patiënten willen een snelle oplossing voor hun aandoening, artsen zijn relatief veel tijd kwijt om uit te leggen hoe GLT werkt en dotteren is tevens lucratiever. Boven alles werkt het vergoedingssysteem in Nederland niet mee. De eerste 20 bezoeken aan de fysiotherapeut worden niet standaard gedekt door de ziektekostenverzekering."

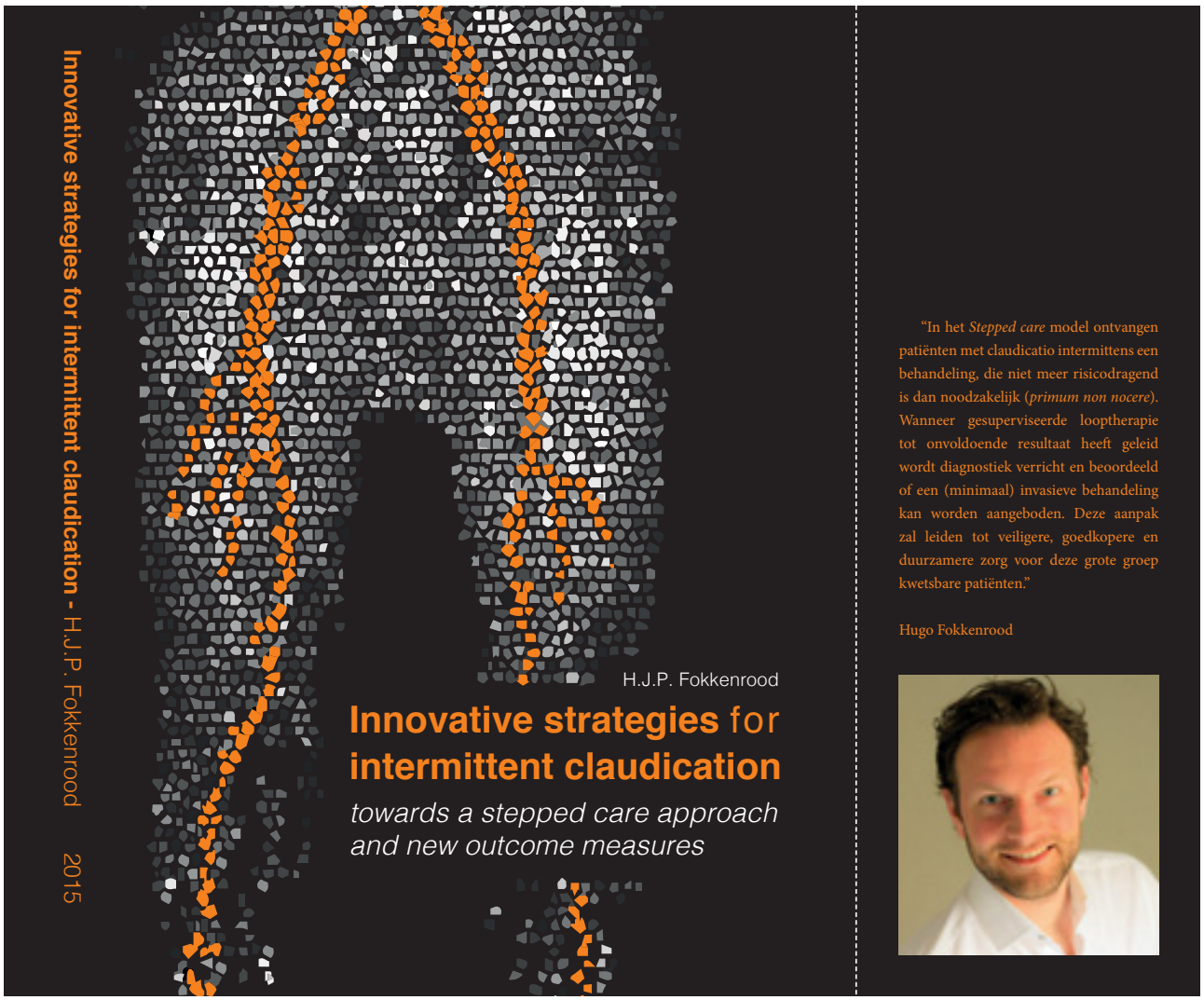
Wat is het belangrijkste nieuws uit je promotieonderzoek?
"'Stepped care' leidt tot significante kostenbesparing. In de 'stepped care' benadering doorloopt de patiënt eerst een periode van looptraining gecombineerd met intensieve begeleiding om cardiovasculaire risicofactoren terug te dringen. Pas als dat niet slaagt wordt vaatchirurgie overwogen. Dat is echt 'primum non nocere' én ik heb berekend dat het bovendien zal leiden tot 33 miljoen kostenbesparing.
De begeleiding van patiënten is een belangrijk aspect. Patiënten die normaal stil zitten moeten gaan trainen. En ze moeten blijven lopen. Het lichaam gaat dan op den duur collateralen vormen. Natuurlijke bypasses! De patiënten moeten dus hun leefstijl aanpassen en leren zelf verantwoordelijkheid nemen voor hun gezondheid. Voor hen is het topsport wat goede begeleiding vereist.

Ander nieuws is het gebruik van alternatieve meetmethoden en uitkomsten. Bijvoorbeeld bewegingssensoren om lichamelijke activiteit te meten als behandeluitkomst. Zoiets zegt meer over de gewenste gedragsverandering dan de loopcapaciteit."

Levert het onderzoek al concreet iets op?
"Het onderzoek levert zeker al iets op voor patiënt of arts. Via 'stepped care' krijgen patiënten duurzame en veilige zorg. Ze kunnen zichzelf behandelen. Daarnaast hebben ze daardoor minder kans op andere hart- en vaatziekten. Dat is extra voordeel, een blijvend effect. Een aantal patiënten merkt zelfs dat ze achteruit gaan als ze niet hebben gelopen en gaan dus vanzelf al af en toe wandelen.
Wat nog mist is een kosten-effectiviteitsanalyse. Die wordt op dit moment gedaan vanuit de stichting ClaudicatioNet in samenwerking met een zorgverzekeraar. Er wordt een landelijke database opgezet die de gewenste informatie moet geven. Overigens laten andere studies al zien dat gesuperviseerde training bij claudicatio kosteneffectief is."

Stelling 11 van je proefschrift is een citaat van Steven Hawking: 'Science is not only a disciple of reason but, also, one of romance and passion'. Blijf je wetenschappelijk onderzoek doen?
"Onderzoek doen ligt me wel. Ik vind het leuk om over nieuwe therapieën of technologieën binnen de medische wereld na te denken, te filosoferen en het effect ervan te bestuderen. In de toekomst ga ik daarom vrijwel zeker weer onderzoek doen. Ik ga me eerst focussen op mijn specialisatie tot orthopeed, waarvan ik nu de vooropleiding bij Chirurgie in het MMC volg.
Het 'stepped care' concept is makkelijk over te dragen op andere gebieden. Ook binnen de Orthopedie. Ik verwacht in de toekomst als orthopeed zeker af en toe bezig te zijn met wetenschap of iets anders dan patiëntenzorg."

Meer informatie over claudicatio intermittens is te vinden op www.etalagebenen.nl. Het proefschrift van dr. Hugo Fokkenrood is te vinden op www.steppedcare.net.



Kwaliteit van behandeling op NICU sterk verbeterd

Een kwart eeuw intensieve zorg voor de allerkleinsten

Sinds 25 jaar biedt de NICU van Máxima Medisch Centrum intensieve, academische zorg aan neonaten. Ruim 7600 pasgeborenen met een zuurstoftekort of een aangeboren afwijking werden hier de afgelopen 25 jaar verzorgd. Door een sterk verbeterde behandeling zijn de overlevingskansen enorm gegroeid. Daarbij is de zorg tegenwoordig goed afgestemd op de behoeften van de pasgeborene en zijn ouders.

Kinderarts-neonatoloog Jan Buijs stond in april 1989 'aan de wieg' van de eerste Neonatale Intensive Care Unit (NICU) in Brabant, toen nog aan de Aalsterweg in Eindhoven. "Twee rijen van vier couveuses met daartussen een tafel waarin de dokters en verpleegkundigen zaten te vergaderen. Iedereen liep door elkaar in dezelfde ruimte; je kunt je voorstellen hoe hectisch en onrustig dat was", zo beschrijft de kinderarts-neonatoloog die beginperiode. De intensieve zorg aan pasgeborenen was nog niet gericht op de individuele behoefte van de baby. "Er werd een beademingsbuis ingebracht waarna de baby het ritme van de beademingsmachine moest volgen, of hij dat nou prettig vond of niet. Door de nog beperkte kennis over ziektebeelden en de minder geavanceerde techniek, ging het nog regelmatig mis. Ongeveer twintig procent van de patiënten overleed na de geboorte alsnog op de NICU."

Enorme kwaliteitsslag

Een kwart eeuw en een paar verhuizingen later, is dit beeld radicaal veranderd. Door de ontwikkelingen in medische kennis en techniek, is het sterftecijfer op de NICU nu nog maar tot zes procent. Jan Buijs: "We hebben een enorme slag gemaakt in de kwaliteit van de behandeling. De beademingsmachine volgt nu het kind; als de baby ademt, helpt de machine. We kijken veel meer naar de patiënt. Naar wat goed en prettig is voor het pasgeboren kind, niet naar wat handig is voor de neonatoloog."

Gezin centraal

In het nieuwe Vrouw Moeder Kind-centrum van MMC Veldhoven is dit concept sinds 2012 verder uitgebouwd en verfijnd. De NICU omvat nu 22 kamers waar het pasgeboren kind en zijn ouders 24 uur per dag bij elkaar kunnen blijven. Dit zijn voor het merendeel eenpersoonskamers. Alles draait om het gezin, volgens het family centered care principe. Om rust en privacy. "In een intieme setting kunnen ouders zich volledig richten op hun kind. Dat bevordert de hechting en is voor iedereen het beste", vertelt Jan Buijs.

Alle kennis voor vrouw, moeder en kind is in het nieuwe gebouw gebundeld. Naast de NICU liggen de medium care, verloskunde en de Obstetrische High Care. Geholpen door een team van technici en medisch ondersteunende diensten werken diverse specialisten intensief samen. Gynaecologen, gespecialiseerd in vroeggeboorte. Kinderarts-neonatologen. NICU-verpleegkundigen. Kinder-cardiologen en –neurologen. Psychologen. Nu kunnen baby's al na een zwangerschap van 24 weken worden behandeld. Kinderarts-neonatoloog Jan Buijs verwacht dat de specialisten van de NICU over vijf jaar, als de medische kennis en inzichten verder zijn gegroeid, nog een week eerder kunnen beginnen met hun intensieve werk. "We zijn een heel eind op weg, maar tegelijkertijd is er nog heel veel dat we niet weten."

Rombout Visser, cardioloog

‘Eens per jaar komen de vendelzwaaiers’

Cardioloog Rombout Visser kan gepassioneerd vertellen over zijn werk in MMC, maar zijn verhalen over het middeleeuwse kasteel Heeze zijn minstens zo indrukwekkend. Hij is al sinds 1990 voorzitter van de kasteelstichting.

Een aantal jaren na zijn start in Máxima Medisch Centrum wordt Visser door de baron en barones van kasteel Heeze gevraagd om toe te treden tot de stichting. Het lukt hen niet meer om de kosten die het onderhoud met zich meebrengt particulier op te hoesten. “Ik heb volmondig ‘ja’ geantwoord. Het leek me mooi om iets dergelijks te doen naast mijn werk als arts. Niet veel later ben ik voorzitter geworden.” De liefde voor kastelen heeft hij van zijn schoonvader, die eenzelfde functie had in de buurt van Utrecht. Met behulp van de stichting moet het kasteel in zijn huidige staat behouden worden. Dat is niet eenvoudig. “Het kasteel is te zien als een bedrijf, we moeten hard werken om de financiën rond te krijgen. Dat doen we bijvoorbeeld door verhuur. Het is een prachtige locatie voor bruiloften of bedrijfsfeesten.”

Symmetrie

Restauratie van het gebouw is belangrijk; zo moet er regelmatig geschilderd worden en is er onlangs een nieuw dak op het gehele hoofdgebouw geplaatst. “Dat financieren we voor een groot gedeelte door de verschillende activiteiten, maar ook dankzij subsidiëring van de Provincie. Het is fantastisch om te zien dat zo’n gebouw door de eeuwen heen blijft bestaan. Het is dan ook uitdagend om mee te werken aan het behoud.” Met pijn in het hart vertelt Visser over een recent schadegeval. “Tijdens de lentestorm is een monumentale kastanjeboom op het binnenplein omgewaaid. Deze boom gaf sfeer en verkoeling tijdens zomerdagen. Ook is een 350 jaar oude eik aan de oprijlaan diezelfde dag omgewaaid. De symmetrie van het landschap is hiermee verloren gegaan. Het bestuur is nu op zoek naar een idee om de situatie te herstellen, maar eenvoudig is dat niet.”

www.kasteelheeze.nl

Rondleidingen

Het kasteel bestaat uit twee delen: kasteel Eimerick uit de middeleeuwen en een relatief nieuw deel uit 1664. Gedeelten hiervan hebben een museale functie. Enkele dagen per week worden hier rondleidingen gegeven. “Dat is zeker de moeite waard”, vertelt Visser vol trots. “We hebben bijvoorbeeld een unieke Romeinse badkamer van zwart marmer. Verder is de komst van de vendelzwaaiers een indrukwekkend spektakel. Eens per jaar komen zij langs om een groet te brengen aan de bewoners.”

Toekomst

Om het voortbestaan van kasteel Heeze te garanderen is het stichtingsbestuur druk bezig met nieuwe initiatieven. “We proberen meer toeristen naar het gebied te trekken. Het is bijvoorbeeld een prachtige fiets- en wandellocatie. Zelf fiets ik ook geregeld naar Heeze, het is een prettig uitje.” In juni 2015 neemt Visser na 32 jaar trouwe dienst afscheid van Máxima Medisch Centrum. De komende jaren zal hij zich naar waarschijnlijkheid dan ook meer bezighouden met de stichting.

Nieuwe specialisten

Mw. S.J.P.P. (Stacey) Mans
SEH-arts

Dhr. M.L. (Michiel) Erkamp
Intensivist

Publicaties in het nieuws
'Vergeten' buikpijnsyndroom komt veel vaker voor dan gedacht

Onderzoek van promovendus Tijmen van Assen in MMC wijst uit dat 1 op de 1800 mensen lijdt aan het pijnsyndroom ACNES (Anterior Cutaneous Nerve Entrapment syndroom). Deze vorm van chronische buikpijn wordt vaak pas laat gediagnosticeerd door zowel huisarts als medisch specialisten. Van Assen en co-promotoren Roumen en Scheltinga pleiten voor meer kennis over dit syndroom bij huisartsen en medisch specialisten. Zo bleek 3,6% van de patiënten in de

huisartsenpraktijk gediagnostiseerd met Prikkelbare Darm Syndroom eigenlijk ACNES te hebben. Dit komt landelijk neer op zo'n twintigduizend patiënten die verkeerd gediagnostiseerd zijn en mogelijk met een vorm van behandeling tegen ACNES pijnvrij kunnen zijn. Om huisartsen te helpen deze groep te traceren hebben de onderzoekers een vragenlijst ontwikkeld. Door de patiënten slechts achttien vragen te laten beantwoorden kan de groep met ACNES worden onderscheiden van de groep met Prikkelbare Darm Syndroom.

Kinderarts wint MMC Award met e-Nose

Winnaar van de MMC Wetenschapsavond in maart is dit jaar neonatoloog Hendrik Niemarkt (thans werkzaam in het MUMC+). Hij won de MMC award met zijn presentatie over de e-Nose. Door de reuk van ontlasting zouden ernstige ziektes bij kinderen voorspeld kunnen worden. De Wetenschapsavond is een jaarlijks initiatief dat een inkijk geeft in de diverse vormen van wetenschappelijke onderzoek van, in of met MMC. Vast onderdeel van de avond is de uitreiking van de MMC Awards. Hendrik Niemarkt won de award voor de beste presentatie, Vincent Niemijer voor de beste posterpresentatie en Laura Hubens won de aanmoedigingsprijs voor studenten.

V.l.n.r. Vincent Niemeijer, Hendrik Niemarkt, bestuursvoorzitter dr. Jan Harm Zwaveling, gastspreker prof. dr. Andrea Maier en Laura Hubens.

Klinisch fysicus Pieter Wijn met pensioen

Prof. dr. ir. Pieter Wijn kreeg in 1988 de kans om als klinisch fysicus aan de slag te gaan bij het voormalige Sint Joseph Ziekenhuis in Veldhoven. Hier legde hij de basis voor het opleiden van jonge professionals. Op 12 juni hield hij zijn afscheidsrede op de TU/e. Hij ging in op de lange historie van klinische fysica. In de laatste jaren heeft het vakgebied een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt. Zowel de vorm van de huidige opleiding als een aantal onderzoeksthema's hebben hun roots voor een belangrijk deel in Eindhoven. Zij vormen dan ook de basis van de huidige hechte samenwerking tussen MMC en TU/e. De afscheidsrede van Wijn is terug te vinden op www.tue.nl/oraties.

Intensief onderzoek naar preventie naadlekkage bij darmoperatie

Vakgroep chirurgie van MMC doet intensief onderzoek naar het snel aantonen en voorkomen van een naadlekkage na een grote darmoperatie. In Nederland treedt na gemiddeld tien procent van de grote darmoperaties een naadlekkage op. Deze complicatie leidt tot extra gezondheidsklachten en een aanzienlijk langere opname. Daarnaast worden naadlekkages door de huidige diagnostiek vaak pas in een laat stadium aangetoond. In het onderzoek worden de 'vluchtige organische componenten' in uitademingslucht gemeten. Door de uitademingslucht te analyseren hopen de onderzoekers een patroon aan te treffen dat de aanwezigheid van een naadlekkage verraadt.

Momenteel is het zo dat patiënten nuchter moeten zijn voor een operatie. Door hen toch te laten eten wordt er mogelijk een signaal afgegeven naar het afweermechanisme, waardoor het lichaam een verminderde ontstekingsreactie geeft. Nu wordt onderzocht of dit de kans op een naadlekkage of een stilliggende darm vermindert. MMC werkt voor het onderzoek samen met zowel Maastricht UMC+ als Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

Huisartsenpost SHoKo en SEH hand in hand in MMC Veldhoven

Vanaf 2016 werken de huisartsen van Stichting Huisarts Organisatie Kempen en Omstreken (SHoKo) en de Spoedeisende Hulp van MMC letterlijk en figuurlijk naast elkaar. SHoKo en MMC grijpen de verbouwing van de Spoedeisende Hulp van MMC aan om de huidige huisartsenpost en de SEH letterlijk onder één dak te plaatsen. Het ziekenhuis en de huisartsen stemmen hun samenwerking tegelijkertijd nog meer op elkaar af. Doordat de huisartsenpost en de spoedeisende zorg dan dezelfde voordeur delen, profiteren de patiënten in de omgeving van de nog kortere lijnen tussen de hulpverleners. De decentrale huisartsenposten in de Kempen blijven bestaan: zo blijft spoedzorg ook na 2016 toegankelijk voor de bewoners.

Impressie van de nieuwe Spoedeisende Hulp en huisartsenpost bij Máxima Medisch Centrum in Veldhoven

MMC werkt mee aan promotieonderzoek combinatie kanker en diabetes

Het aantal mensen met kanker én diabetes type 2 is in Nederland sterk toegenomen. Inmiddels heeft bijna één op de vijf kankerpatiënten op het moment van kankerdiagnose ook al diabetes. Patiënten met een combinatie van diabetes en kanker lijken vaker te overlijden dan kankerpatiënten zonder diabetes. Op dit gegeven baseerde Marjolein Zanders (IKNL) haar proefschrift naar de relatie tussen kanker en diabetes, waarop ze in februari promoveerde aan Tilburg University. Het onderzoek werd uitgevoerd in samenwerking met Tilburg University, het PHARMO Instituut te Utrecht en MMC. Eerste promotor is prof. Lonneke van de Poll van Tilburg University; prof. dr. Harm Haak, internist bij MMC en hoogleraar Maastricht UMC+, is als promotor betrokken bij het onderzoek. Uit het onderzoek van Zanders blijkt dat het gebruik van cholesterolverlagers de kans om dikkedarmkanker te overleven lijkt te verbeteren bij diabetespatiënten. De promovenda is inmiddels zelf gestart met een vervolgstudie, waarin zij nagaat of cholesterolverlagers ook de kans op terugkeer van dikkedarmkanker gunstig beïnvloedt.

Start palliatieve polikliniek in MMC

De palliatieve zorg in MMC is uitgebreid met een palliatieve polikliniek. Deze poli is bedoeld voor ongeneeslijke ziekte patiënten die medische complicaties ondervinden van hun ziekte. Uitgangspunt is de kwaliteit van leven. Problemen worden in een vroeg stadium besproken en eventueel behandeld, zodat een ziekenhuisopname mogelijk voorkomen wordt. Als opname toch nodig blijkt, kan de patiënt kortdurend worden opgenomen op de unit voor palliatieve zorg en symptoombestrijding. Deskundigen uit zowel de eerste als tweede lijn vormen samen een palliatief consulententeam. Het team komt desgewenst naar de patiënt toe. Dit zorgt voor een efficiënte behandeling, waar volop ruimte is voor persoonlijke aandacht voor de patiënt. De multidisciplinaire aanpak door een vertrouwd team is uniek in de regio.

MMC werkt aan diabetesgame voor ouderen

MMC heeft in samenwerking met TU/e de Diabetes Game Jam georganiseerd. Twintig enthousiaste studenten en young professionals uit de regio werkten in een 48 uur lange competitie aan hun eigen diabetes game. Het initiatief is afkomstig vanuit het projectteam van de Eindhoven Diabetes Education Simulator, E-DES. De ideeën die voortkomen vanuit de brainstorm vormen een belangrijke bron van inspiratie voor de ontwikkeling van E-DES. Om de educatie toegankelijk te maken voor de patiënt, is gekozen voor een digitale diabetes applicatie. Ouderen zijn actief op internet, beschikken vaak over een tablet en dus is de stap naar de ontwikkeling van een diabetesgame een logische stap. De winnende game lijkt op een bordspel, waardoor het veel oudere patiënten aan zal spreken.

Succesvol symposium 'Zorg in Transitie'

Op 4 juni vond het symposium 'Zorg in Transitie' plaats in MMC Veldhoven. Aanwezigen waren huisartsen, MMC-specialisten, zorgverzekeraars en patiënten. VGZ deelde de meest recente e-health ontwikkelingen en MMC-bestuursvoorzitter Jan Harm Zwaveling presenteerde de nieuwe visie van MMC. Hierin benadrukte hij het belang van het radicaal innoveren van zorgprocessen; mensen willen actief gezond blijven en gezondheid is meer dan de afwezigheid van ziekte. De zorg van MMC wordt digitaler, socialer, persoonlijker en integraler. Arnold Romeijnders, directeur van PoZoB (Praktijkondersteuning Zuidoost Brabant) en Conny Helder, bestuursvoorzitter van SGE gingen in op de visie van de eerste lijn op het veranderende zorglandschap en de samenwerking met MMC. De avond werd afgesloten met een zorgdebat o.l.v. Astrid Joosten.