

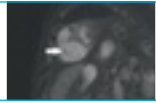


**Tumornefrectomie
met cavotomie**

**Behandeling obstipatie
bij kinderen**

**Cardiale metastasen
melanoom**

JAARGANG 45 - NUMMER 1 - 2016

5	Editorial Oplaadpunt	
7	Column '...zélf doen...'	
8	Onderzoeken Biologicals en biosimilars : de rol van spiegelbepalingen in therapieoptimalisering en kostenbesparingen. E.M.H. Schmitz, A.J.L. Meier, S. Benoy - De Keuster, J.F. Blokpoel, R.A.M. Traksel, V. Scharnhorst, L.J.J. Derijks, M.A.C. Broeren	
14	Observationeel onderzoek op de PIPO poli in Veldhoven: Behandeling van obstipatie bij kinderen kan door de verpleegkundige. E. Simonse, W.E. Tjon a Ten	
18	Onderzoek naar multivitamine na een gastric bypass. S.E.W. Versteijne-Cosijns, F.M.H. van Dielen	
23	Beeldspraak Cardiale metastasen melanoom	
24	Inzicht PET-diagnostiek bij dementie	
28	CAT in 't bakkie Spoedechografie bij traumatische pneumothorax	
30	Casuïstiek Tumornefrectomie met cavotomie: hoog complexe laag volume chirurgie. Het operatieteam doet ertoe	
36	Interview Bundeling van expertise voor zeldzame bijnierkanker	
38	Afdeling belicht: Bekkenzorg Máxima 'Patiënt de grote winnaar van Bekkenzorg Máxima'	
41	Arts anders Waqar Farid, arts-assistent chirurgie	
42	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 **fotografie** Bram Saeys, John Peters en Charlotte Grips. **redactie bureau Medisch Journaal** Máxima Medisch Centrum | postbus 90052, 5600 PD Eindhoven | Telefoon 040 8886781 e-mail: l.vorselman@mmc.nl **uitgever en acquisitie** Multiplus bv | Zonnedaauw 4, 9202 PA Drachten | 0512 541707 www.multiplusdrachten.nl **opmaak** Maurice de Jong.

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

Oplaadpunt

Heeft U hem al zien staan blinken en schitteren op de als voorheen bekend staande spoedparkeerplek naast de zij-ingang van het VMK? Nee, ik bedoel hier niet een nieuw overpriced kunstwerk of standbeeld ter ere van een medewerker. Maar op die plek heeft het MMC daar zijn eerste eigen oplaadpunt voor de elektrische vierwieler staan.

Nadat ik hem even had bewonderd tijdens een momentje rennen van A naar B op een wat grijze en veel te warme winterdag terwijl de altijd gezellig bungelende rood-groene slingers achter me de kerst periode inluidden liet de gedachte van het oplaadpunt me niet meer los.

Want, hebben we allemaal niet af toe even behoefte aan een oplaadpunt zo door de dagen en nachten in het MMC heen? Even een korte tussenstop, opladen en weer verder. Hoe handig zou dat zijn? Maar heeft eigenlijk niet iedereen al zo een oplaadpunt in het dagelijks leven? En staan we daar alleen meestal niet zo bij stil? Het thuisfront is natuurlijk het ultieme oplaadpunt hoewel dat oplaadpunt ons meestal niet heel veel ziet (misschien is dat dan wel juist weer het oplaadmoment voor dat oplaadpunt). Zeker ook tijdens ons dagelijks hectische werk in het MMC is het natuurlijk snoeiabelangrijk dat iedereen een persoonlijk oplaadpunt heeft. Voor de één zal dit een tussenstop bij de koffiemachine zijn waarbij met een beetje geluk zelfs de cappuccino kan worden getapt. De ander, vind zijn oplaadpunt door bij een collega binnen te lopen en even te sparren. Oplaadpunten kunnen klein zijn, groot, verscholen of juist temidden van het grote publiek.



Een geweldig oplaadpunt om te zien vind ik altijd de met taart en koekjes gevulde ruimte van de vele hardwerkende vrijwilligers in ons ziekenhuis. Menig grand café zou jaloers zijn op deze herberg van gemoedelijkheid. Mijn eigen persoonlijke oplaadpunt is de plek in het ziekenhuis waar ik nu deze editorial schrijf en ieder artikel voor het Medisch Journaal redigeer. Een prachtige plek met uitzicht op de bonte stoet mensen die de



dr. Erik Boss, hoofdredacteur

hele dag ons ziekenhuis in en uitgaat. Vanaf ditzelfde punt heb ik altijd fraai uitzicht op een duif die hier 2 meter vandaan ieder jaar weer op een smalle richel met veel inspanning een nestje probeert te bouwen. Een nestje, dat vervolgens om de zoveel dagen op dramatische wijze weer naar beneden stort. Hoe het ook zei, hoe groot, klein of schijnbaar onbelangrijk het oplaadpunt ook moge lijken voor de omgeving zorg ook in 2016 weer goed voor uzelf en heb aandacht voor uw eigen oplaadmoment en oplaadpunt. We hopen dat het lezen van dit Medisch Journaal er een van moge zijn.

Veel leesplezier!

'...zélf doen...'

...in het voormalige Joseph werkte een bottendokter, gekend vanwege expertise en accuratesse, maar ook om zijn gierigheid wanneer het 'anderen laten opereren' betrof. De assistent mocht die ene heupoperatie nog steeds niet zélf doen. Terwijl deze al in zijn laatste jaar zat, kreeg hij bij het handenwassen stevast van deze orthopeed te horen: zal ik het je nog één keer voordoen...?

...het moet natuurlijk anders, echt 'opleiden' betekent ook dat de ervaren snijder jonkies gaandeweg steeds grotere delen van operaties laat uitvoeren, en op het eind zelfs helemaal. Wij MMC chirurgen zijn natuurlijk 'ultramodern' en laten onze assistenten, blijkens de recente visitatie, bovenmatig veel opereren, maar soms vind ik 'operaties afgeven' best wel moeilijk...

...en eigen familieleden opereren dan? moet ik dat nou zélf doen, of juist overdragen aan een collega? Als ik de operatie goed beheers en schoonvader wil het graag, zijn beide partijen het snel eens. Maar wat als oom mij graag wil, maar ik hem liever niet? Soms heeft een patiënt zélf geen keus, en moet hij zich naar de omstandigheden voegen...

...in de begin van de jaren zestig van de vorige eeuw had Leonid Rozogov¹, een chirurg gestationeerd op Antarctica, buikpijn en vermoedde hij een blindedarmontsteking, met de dag werd hij zieker, het was noodweer en ze waren onbereikbaar, er moest wat gebeuren, dus bijgespiegeld door zijn meteoroloog verwijderde hij via een onderbuikssnede zijn eigen ontstoken appendix, maar niet nadat hij per abuis eerst zijn dikkedarm had ingesneden en overhecht, 2 weken later kon hij, hersteld van 'self-surgery', zijn werk weer oppakken ...

... een sterk staaltje van doortastendheid betrof Evan O'Neill Kane² deze zoon van een Amerikaanse burgeroorloggeneraal overleefde vingeramputatie, appendectomie en liesbreukoperatie, alle door eigen handen uitgevoerd. Overigens zou hij, behalve de eerste echte 'do-it-yourself surgeon', ook de primeur hebben om grammofoonplaten in zijn operatiekamer af te spelen, om met muziek patiënten 'gerust te stellen'...

... er kan slechts een 'chirurg' de winnaar zijn, Aron Ralston³, een jonge klimmer wiens rechterarm tijdens een canyontocht in Utah door een vallende rotsblok beklemd raakte, met de drinkslang van zijn CamelBak bond hij op dag 5 zijn arm af, het hele proces als typische exponent van zijn tijd met videocamera als 'selfies' vastlegend...: "Tijdens het snijden kon ik alle onderdelen van mijn arm

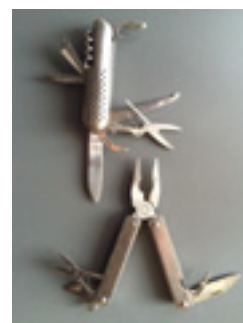


Marc Scheltinga
m.scheltinga@mmc.nl

onderscheiden, zoals ik ooit geleerd had bij biologieles. De ader en de zenuw bewaarde ik voor het laatst. Toen ik met een snelle haal van mijn multi-tool de zenuw - die nog het meeste weg had van een dikke sliert spaghetti - doorsneed, ging er een gevoel door mijn arm heen alsof ik 'm in een vat kokende magma doopte'...

... nu vraag ik me af, zou ik dat zélf nou ook gedaan hebben...?!

1. https://en.wikipedia.org/wiki/Leonid_Rogozov
2. Bronkhorst M. Evan O'Neill Kane, de chirurg die zichzelf drie keer opereerde. Nederlands Tijdschrift van Heelkunde, dec 2010
3. <http://marubalift.sitespirit.nl/images/30/779.pdf>



Biologicals en biosimilars: de rol van spiegelbepalingen in therapieoptimalisering en kostenbesparingen

Auteurs

ir. E.M.H. Schmitz^{1,3}, A.J.L. Meier, reumatoloog, S. Benoy - De Keuster, reumatoloog, J.F. Blokpoel, dr. R.A.M. Traksel, reumatoloog, prof. dr. V. Scharnhorst^{1,2,3}, klinisch chemicus, dr. L.J.J. Derijks, epidemioloog, dr.ir. M.A.C. Broeren¹, klinisch chemicus

Wat het onderzoek toevoegt aan de bestaande kennis

Implementatie van spiegelmetingen van biologicals en biosimilars in de klinische praktijk, ten behoeve van therapieoptimalisering en kostenbesparing. Hiertoe hebben we een test voor het meten van infliximab gevalideerd en geïntroduceerd op het laboratorium.

Trefwoorden

Biologicals, infliximab, therapeutic drug monitoring

Samenvatting

Therapieoptimalisering van anti-TNF α biologicals kan efficiënt gedaan worden met behulp van het meten van geneesmiddelspiegels, gevolgd door dosisadvies op maat ofwel therapeutic drug monitoring. Om spiegelmetingen in de klinische praktijk te bevorderen heeft het kenniscentrum klinische chemie een infliximab test gevalideerd en in gebruik genomen in nauwe samenwerking met de ziekenhuisapotheek. Bij het meten van infliximabspiegels in ons ziekenhuis vonden we zeer grote verschillen tussen patiënten, waarbij een significant deel buiten het therapeutisch bereik zat. Hieruit blijkt dat er mogelijk nog winst valt te behalen bij het instellen van patiënten op deze zeer kostbare therapie. Met deze test kunnen ook de nieuw verschenen infliximab biosimilars gemeten worden, zodat de overstap van geneesmiddelen (originator naar biosimilar) in een gecontroleerde setting, waarbij geneesmiddelspiegels gemeten worden, kan plaatsvinden.

Inleiding

Biologische geneesmiddelen, ofwel biologicals, zijn een relatief nieuwe klasse van geneesmiddelen die sinds ongeveer 15 jaar in de kliniek gebruikt worden. Deze geneesmiddelen hebben de behandeling van verschillende ziekten, onder andere inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis, revolutionair verbeterd. De werkzame stof, vaak een therapeutisch antilichaam of een receptor, wordt "op biologische wijze" geproduceerd in levende organismen zoals bacteriën. Deze grote en complexe eiwitten kunnen, in tegenstelling tot de klassieke geneesmiddelen, niet in een chemisch laboratorium vervaardigd worden.

Een groot voordeel van biologicals ten opzichte van 'normale' geneesmiddelen is dat ze zeer gericht kunnen binden aan specifieke eiwitten in het lichaam en zo ziekteprocessen kunnen remmen of

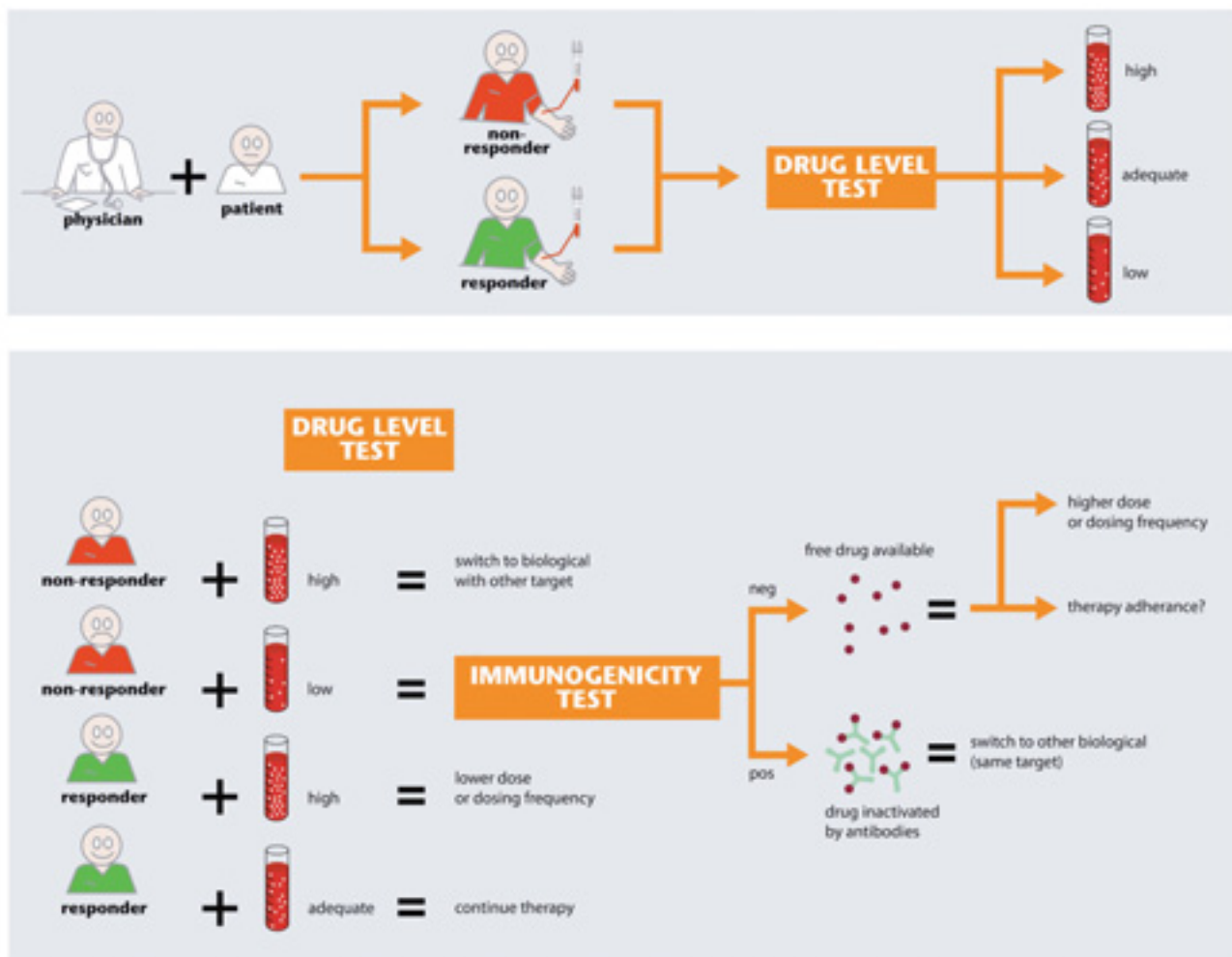
stoppen. De meest voorgeschreven biologicals in ons ziekenhuis worden ingezet voor de behandeling van inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis. Deze biologicals binden aan tumor necrose factor α (TNF α), een cytokine geproduceerd door macrofagen dat een centrale rol speelt in het ontstaan van een acute fase reactie. De volgende drie anti-TNF α biologicals worden het meest gebruikt in MMC: infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) en etanercept (Enbrel®). Daarvan wordt infliximab het meest gebruikt.

Voor de meeste patiënten werken deze geneesmiddelen erg goed. Echter, bij een deel van de patiënten werken de anti-TNF biologicals niet goed of vermindert de werkzaamheid van het geneesmiddel na enige tijd. Het percentage patiënten dat niet reageert op infliximab of slechts kort in remissie blijft loopt in sommige studies op tot 50%¹.

- 1) Expertisecentrum Klinische Chemie Eindhoven
- 2) Catharinaziekenhuis, Klinisch laboratorium, Eindhoven
- 3) Technische Universiteit Eindhoven, Faculteit der Biomedische Technologie, laboratorium der Chemische Biologie en Instituut voor Complexe Moleculaire Systemen, Eindhoven

Correspondentie: e.schmitz@mmc.nl





Figuur 1. Schematische weergave van een mogelijk proces voor therapeutic drug monitoring van biologicals⁷

Er zijn verschillende factoren die een slechte respons op infliximab kunnen veroorzaken, waarvan immunogeniciteit de belangrijkste is. Een groot nadeel van biologicals is dat het lichaam deze grote structuren kan herkennen als lichaamsvreemde stof. Het immuunsysteem kan antilichamen tegen het geneesmiddel produceren waardoor het snel geklaard wordt, zijn werking verliest en de ziekteactiviteit toeneemt.

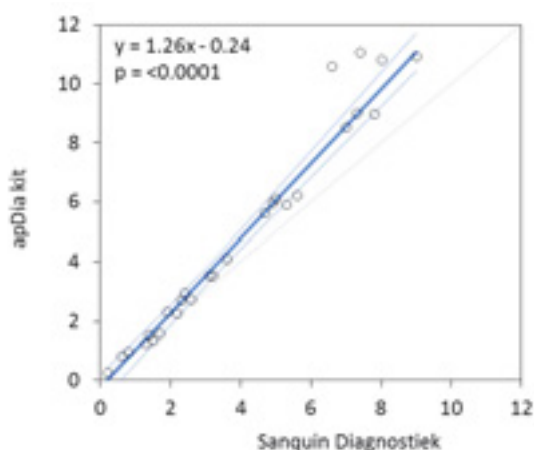
Klinisch handelt men bij een afnemende ziekteactiviteit door ¹ het verhogen van de dosis (door het interval tussen 2 behandelingen te verkorten of de keerdosis te verhogen),² het toevoegen van ontstekingsremmende co-medicatie aan de behandeling,³ het switchen naar een andere biological,⁴ het switchen naar een andere klasse van medicatie of ⁵ chirurgisch ingrijpen. Deze strategie is suboptimaal aangezien het lang kan duren voordat de ziekteactiviteit weer onder controle is, met het risico op irreversibele schade en eventueel chirurgisch ingrijpen. Bovendien kan de juiste beslissing eigenlijk niet genomen worden zonder de geneesmiddel- en antilichaamconcentratie in het bloed te kennen. Daarnaast zijn biologicals erg duur. Het is daarom van belang dat er gemonitord wordt om zodoende tot de meest kosteneffectieve therapie te komen.

Diagnostiek: therapeutic drug monitoring

Onderzoek heeft aangetoond dat therapieoptimalisering efficiënt gedaan kan worden met behulp van geneesmiddelspiegels in bloed. Deze spiegels worden bepaald vlak voor een nieuwe toediening van het geneesmiddel en zijn dus dalspiegels. Voor patiënten met inflammatoire darmziekten is recent een optimaal therapeutisch bereik bepaald voor deze dalspiegels van ongeveer 3 tot 7 µg/ml (2–6). Als een patiënt erg lage spiegels heeft, worden ook antistoffen tegen het geneesmiddel bepaald. Worden er geen antistoffen gevonden, dan kan de patiënt baat hebben bij een verhoging van de dosis. Worden er wel antistoffen gevonden, dan kan het verstandig zijn om over te stappen naar een ander geneesmiddel. Heeft een patiënt een opleving van de ziekte terwijl er goede of zelfs hoge geneesmiddelspiegels gevonden worden, dan is dit een indicatie dat het betreffende geneesmiddel niet optimaal is en dient een switch naar een andere geneesmiddelklasse overwogen te worden. Mocht een patiënt een erg hoge dosis (ruim boven de 7 µg/ml) hebben terwijl hij of zij geruime tijd in remissie is, dan kan dosisverlaging overwogen worden. Dit proces van therapieoptimalisering aan de hand van geneesmiddelspiegels wordt therapeutic drug monitoring genoemd (zie figuur 1).

Het meten van geneesmiddelspiegels bij biologicals wordt meestal gedaan met een ELISA test. In Nederland heeft Sanquin Diagnostiek (Amsterdam) deze testen beschikbaar voor verschillende biologicals⁸. Er zijn echter ook verschillende ELISA kits te koop, deze kunnen in elk klinisch laboratorium uitgevoerd worden.

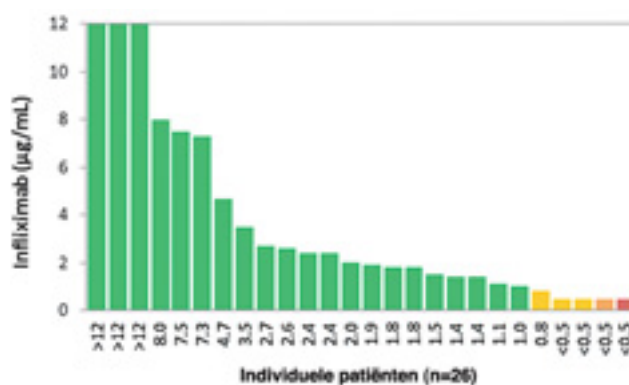
In een recent onderzoek hebben we verschillende ELISA kits vergeleken⁹. Er is onder andere onderzocht wat de foutmarges van deze testen zijn door monsters herhaaldelijk te meten (imprecisie). Bij één Elisa test (ApDia) was de imprecisie minder dan 7%, wat een zeer goede score is voor een ELISA. Ook hebben we deze kit vergeleken met de methode van Sanquin Diagnostiek, door 30 patiëntenmonsters met beide testen te meten. In Figuur 2 is te zien dat de resultaten zeer goed met elkaar correleren, maar dat de apDia kit stelselmatig wat hogere spiegels vindt dan Sanquin Diagnostiek. Deze minimale verschillen zijn echter klinisch niet relevant.



Figuur 2: Vergelijking tussen infliximab spiegels (in $\mu\text{g/ml}$) gemeten door Sanquin Diagnostiek en de apDia kit. Dikgedrukte lijn: beste fit, stippellijnen: 95% betrouwbaarheidsinterval, bolletjes: individuele monsters.

Nu we een goede methode hebben om geneesmiddelspiegels te bepalen, is het interessant om te kijken welke spiegels worden gevonden in onze patiëntenpopulaties. In ons ziekenhuis is dit vorig jaar gedaan voor patiënten met inflammatoire darmziekten die onderhoudsbehandeling met infliximab krijgen¹⁰. De monsters werden hierbij gemeten door Sanquin Diagnostiek. Hierbij werden grote verschillen in dalspiegels gevonden, variërend van zeer hoog ($> 12 \mu\text{g/ml}$) tot onmeetbaar laag. Bij ongeveer 10% van de populatie werden ook antistoffen tegen infliximab gemeten. Patiënten met een onmeetbare spiegel van infliximab in combinatie met antistoffen tegen infliximab zijn overgezet op andere medicatie. Ook kon er een verband aangetoond worden tussen infliximabspiegel en ziekteactiviteit: patiënten met lage spiegels hadden over het algemeen een hogere ziekteactiviteit.

Recent is ook zo'n inventarisatie gedaan voor reumatologische patiënten die een onderhoudsbehandeling met infliximab krijgen via het Regionaal Reumacentrum Eindhoven. Hierbij werden de infliximab dalspiegels in ons eigen lab bepaald, de antistoffen (indien nodig) door Sanquin Diagnostiek. Ook voor deze populatie vonden wij een grote variëteit in geneesmiddelspiegels (zie Figuur 3). Drie patiënten hadden zeer hoge spiegels ($> 12 \mu\text{g/ml}$), terwijl vijf patiënten erg lage spiegels hadden ($< 1 \mu\text{g/ml}$). Voor deze laatste groep zijn ook antistoffen tegen infliximab bepaald. We vonden één patiënt met zeer hoge antistofspiegels. Op basis van deze uitslagen is de patiënt overgezet naar een ander geneesmiddel. Door de beperkte omvang van deze populatie was het niet mogelijk om een algemeen verband te vinden tussen geneesmiddelspiegel en ziekteactiviteit.



Figuur 3: Infliximab spiegels van onze reumatologische patiëntenpopulatie. Groen: spiegels $> 1 \mu\text{g/mL}$, geel/oranje/rood: spiegels $< 1 \mu\text{g/mL}$; aanwezigheid van antistoffen is bepaald, geel: geen antistoffen aangetoond, oranje: lage antistofspiegel, rood: zeer hoge antistofspiegel.

Nieuwe ontwikkelingen: biosimilars

Sinds februari 2015 is het patent op Remicade® (originator infliximab) verlopen in Nederland. Dit betekent dat afgelopen jaar vergelijkbare geneesmiddelen op de markt zijn gekomen. Vergelijkbare geneesmiddelen van biologicals worden biosimilars genoemd. Een exacte kopie van het originele geneesmiddel is, vanwege de complexe structuur van deze geneesmiddelen, niet mogelijk. De leverancier moet daarom verschillende klinische studies doorlopen om aan te tonen dat de biosimilar net zo goed is als het originele geneesmiddel. Deze registratiestudies zijn geslaagd voor de infliximab biosimilar CT-P13¹¹⁻¹⁴. Dit geneesmiddel wordt door twee verschillende bedrijven op de markt gebracht onder twee merknamen: Inflectra® en Remsima®. In het MMC wordt sinds 2015 Inflectra voorgeschreven.

Een groot voordeel van biosimilars is de significant lagere prijs. Omdat uit verschillende studies is gebleken dat de biosimilar gelijkwaardig is aan het originele geneesmiddel, is besloten om patiënten met reumatologische aandoeningen en inflammatoire darmziekten over te zetten van Remicade® naar Inflectra®. Deze overgang is enkele maanden geleden van start gegaan op de afdeling reumatologie, en in februari 2016 gestart op de afdeling MDL. Spiegelmetingen, ontstekingsparameters in bloed en klinische ziekteactiviteit worden gemonitord. Op het moment van schrijven hebben 25 reumatologische patiënten de overstap gemaakt van Remicade® naar Inflectra®. De eerste preliminaire resultaten laten zien dat er geen verschillen worden gevonden in geneesmiddel-spiegels, ontstekingsparameters en ziekteactiviteit. Een meer uitvoerige analyse dient nog plaats te vinden.

Conclusies en aanbevelingen

Recent is een test voor infliximab gevalideerd en geïmplementeerd op het klinisch laboratorium. Hierdoor is het mogelijk patiënten te identificeren die suboptimale spiegels van infliximab hebben, bijvoorbeeld door antistoffen, en die gebaat zijn bij een andere vorm van therapie. De ziekenhuisapotheker adviseert hierin. Ook is het mogelijk de spiegels van infliximab biosimilar te bepalen. Dit wordt mede gebruikt om de overstap van Remicade® naar Inflectra® te begeleiden. Gezien het overtuigende bewijs uit de literatuur dat therapeutic drug monitoring van infliximab zowel klinische als financiële meerwaarde biedt adviseren we alle patiënten die dit geneesmiddel krijgen periodiek te monitoren middels therapeutic drug monitoring.

Literatuur

1. Peyrin-Biroulet L, Salleron J, Filippi J, Reenaers C, Antunes O, Filipe V, et al. Anti-TNF monotherapy for Crohn's disease: a 13-year multicentre experience. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan 22;
2. Castele NV, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2014 Oct 21;gutjnl – 2014–307883.
3. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1296–307.e5.
4. Reinisch W, Feagan BG, Rutgeerts PJ, Adedokun OJ, Cornillie FJ, Diamond R, et al. 566 Infliximab Concentration and Clinical Outcome in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(5):S – 114.
5. Castele NV, Compennolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S, et al. 1159 Results on the Optimisation Phase of the Prospective Controlled Trough Level Adapted Infliximab Treatment (TAXIT) Trial. *Gastroenterology*. 2012 May 1;142(5):S – 211 – S – 212.
6. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough Concentrations of Infliximab Guide Dosing for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2015 Feb 24;
7. Sanquin Blood Supply. Advanced Biologicals Testing [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sanquin.nl/producten-diensten/diagnostiek/biologicals/>
8. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):704–7.
9. Schmitz EMH, van de Kerkhof D, Hamann D, van Dongen JJJ, Kuijper PHM, Brunsvelde L, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: performance evaluation of three commercial ELISA kits. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2015 Nov 20;
10. Warman A, Straathof JWA, Derijks LJJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;27(3):242–8.
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1605–12.
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1613–20.
13. Park W, Lee SJ, Yun J, Yoo DH. Comparison of the pharmacokinetics and safety of three formulations of infliximab (CT-P13, EU-approved reference infliximab and the US-licensed reference infliximab) in healthy subjects: a randomized, double-blind, three-arm, parallel-group, single-dose, Phase I study. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11 Suppl 1:S25–31.
14. Park W, Yoo DH, Jaworski J, Brzezicki J, Gnylorybov A, Kadinov V, et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):25.

Observationeel onderzoek op de PIP0 poli in Veldhoven: Behandeling van obstipatie bij kinderen kan door de verpleegkundige

Auteurs

E. Simonse, aios kindergeneeskunde*, dr. W. E. Tjon a Ten, kinderarts

Samenvatting

Doel: Functionele obstipatie is bij kinderen een veelvoorkomend probleem. Alle kinderen die in het Maxima Medisch Centrum in Veldhoven worden gezien met functionele obstipatie worden sinds 2008 na een bezoek aan de kinderarts begeleid door de verpleegkundige. In dit retrospectieve onderzoek evalueren we de uitkomst van deze verpleegkundige behandeling.

Methode: In dit observationeel onderzoek werden patiënten met functionele obstipatie volgens de Rome III criteria geïncludeerd tussen 1-1-2010 en 31-12-2011. Het resultaat van hun behandeling werd geëvalueerd na 6, 12, 24, 36 en 48 maanden door gegevens te verzamelen uit het medisch dossier en/of door middel van vragenlijsten per post. Goed resultaat werd gedefinieerd als de productie van minimaal drie keer ontlasting per week gedurende minimaal vier weken met minder dan twee episodes van incontinentie voor ontlasting per maand.

Resultaten: Honderdvier patiënten voldeden aan de inclusie criteria. Achttien procent van de patiënten bereikte een goed resultaat na zes maanden en drieënvijftig procent na vier jaar zonder onderhoudsmedicatie. Vijfennegentig procent bereikte minimaal een episode met goed resultaat gedurende de studieperiode met of zonder gebruik van laxerende medicatie. Achttien procent van de patiënten had minimaal eenmaal een verslechtering doorgemaakt.

Conclusie: Met de behandeling van functionele obstipatie door de verpleegkundige wordt een goed resultaat bereikt. In onze studie gebruikten veel patiënten die geen klachten meer hadden nog wel laxantia. Er is meer onderzoek nodig om meer te leren over de uitkomst op de langere termijn en de kosten effectiviteit.

Inleiding

Functionele obstipatie is wereldwijd een veelvoorkomend probleem bij kinderen. De prevalentie varieert van 0.7-29.6%¹. Obstipatie heeft een significante invloed op de kwaliteit van leven op de aangedane kinderen². Bij meer dan negentig procent van de kinderen met obstipatie wordt er geen somatische oorzaak gevonden (functionele obstipatie)³. Hoewel obstipatie bij volwassenen meer wordt gezien bij vrouwen dan bij mannen, laten de meeste onderzoeken een gelijke verdeling zien bij kinderen¹.

Functionele obstipatie wordt gediagnosticeerd als twee of meer van de volgende criteria aanwezig zijn gedurende meer dan een maand bij kinderen tot vier jaar en gedurende meer dan twee maanden bij oudere kinderen, daarnaast mag er niet voldaan worden aan de criteria voor IBS (irritabel bowel disease): Twee keer ontlasting per week of minder, minimaal een keer per week incontinentie voor ontlasting bij kinderen die zindelijk zijn geweest voor ontlasting, ophoudgedrag, pijnlijke of harde ontlasting, aanwezigheid van een grote fecale massa in het rectum of de productie van ontlasting met een dusdanig grote diameter dat het toilet wordt geobstrueerd^{4,5}.

De behandeling van obstipatie bij kinderen kan langdurig zijn en is niet altijd succesvol. De belangrijkste aspecten van het behandelen

van obstipatie zijn educatie, rectale desimpactie, onderhoudsbehandeling met laxerende medicijnen en follow up⁶.

Polyethyleen glycol (PEG) preparaten zijn de beste keus gedurende de onderhoudsbehandeling⁷.

Bij dertig procent van de patiënten met functionele obstipatie persisteren de klachten tot in de puberteit⁸. Minimaal vijftig procent van de patiënten ervaart minimaal een relapse na aanvankelijk goede reactie op behandeling⁸. Daarom is follow up erg belangrijk. Daarnaast is een goede behandelrelatie met patiënt en ouders cruciaal voor een goede compliance en een succesvolle behandeling⁶.

Een onderzoek naar routinezorg onder kinderartsen liet zien dat er verbetering nodig was op meerdere vlakken van de obstipatie behandeling. Wachttijden waren te lang, zowel voor het eerste bezoek als voor het eerste herhaal bezoek. De behandeling van verschillende artsen varieerde en aan de voorwaarden van educatie, desimpactie, onderhoudsbehandeling en gedragstherapie werd niet altijd voldaan. Behandeling van obstipatie door verpleegkundigen is veelbelovend⁹. De behandeling is net zo effectief als die van de kinderarts en het resultaat wordt sneller bereikt¹⁰. Ook na

*thans werkzaam bij Zuyderland Medisch centrum Heerlen
Correspondentie: w.tjonaten@mmc.nl

behandeling door de algemeen kinderarts kan een verbetering worden gezien met de verpleegkundige behandeling zonder de voorgeschreven hoeveelheid laxantia aan te passen¹¹. Tenslotte is de tevredenheid van de ouders groter¹².

Sinds 2008 worden in het Maxima Medisch Centrum in Veldhoven de kinderen met functionele obstipatie eenmaal gezien door de kinderarts en dan doorgestuurd naar een gespecialiseerd verpleegkundige. De kinderarts start de medicatie op die nodig is voor rectale desimpactie, de verpleegkundige zorgt vervolgens voor educatie ten aanzien van obstipatie, toiletregels, voeding en vochtinname. Na twee en zes weken en na drie maanden wordt de patiënt standaard teruggezien door de verpleegkundige, die de laxantia aanpast aan de klachten. Een kinderarts is altijd beschikbaar voor vragen of advies.

Methode

Van alle patiënten die de polikliniek bezochten tussen 1-1-2010 en 31-12-2011 werd nagegaan of ze voldeden aan de Rome III criteria voor functionele obstipatie ten tijde van de verwijzing naar de verpleegkundige. Deze patiënten werden geïncludeerd in de studie. De informatie werd verzameld door statusonderzoek, gebruik makend van een gestructureerd data formulier. De patiënt werd geëxcludeerd als er sprake was van een anatomische oorzaak van de obstipatie of van psychomotore retardatie of van data verzameling die korter was dan zes maanden of onvolledige statusvoering. De volgende gegevens werden verzameld; leeftijd bij presentatie, leeftijd bij aanvang van de klachten, aantal keren ontlasting per week, frequentie van incontinentie voor ontlasting per week, ophoudgedrag, pijnlijke of harde ontlasting, een palpabele harde fecale massa bij rectaal toucher, productie van ontlasting met een dusdanig grote diameter dat het toilet wordt geobstrueerd, scybalae palpabel bij lichamelijk onderzoek van het abdomen, buikpijn, voorgeschiedenis, andere symptomen, gebruik van laxantia, duur van de klachten voor eerste behandeling (patiënten delay), en het gebruik van niet farmacologische interventies. De volgende informatie ten aanzien van de behandeling werd verzameld: gebruik van orale laxantia gespecificeerd in soort en dosis en gebruik van klysma's gespecificeerd in soort en dosis. Het resultaat van de behandeling werd geëvalueerd na 6, 12, 24, 36 en 48 maanden. Het resultaat werd in vier categorieën verdeeld: goed resultaat zonder dat er nog laxantia werden gebruikt, goed resultaat terwijl er nog laxantia worden gebruikt, geen goed resultaat zonder dat er nog laxantia worden gebruikt en geen goed resultaat terwijl er nog laxantia worden gebruikt. Goed resultaat werd gedefinieerd als de productie van minimaal drie keer ontlasting per week gedurende minimaal vier weken met minder dan twee episodes van incontinentie voor ontlasting per maand.

Als het kind was ontslagen van de poliklinische follow-up, werden de gegevens met betrekking tot de lange termijn resultaten door middel van vragenlijsten verzameld die naar het huisadres werden gestuurd.

Tabel 1. Patiëntenkenmerken

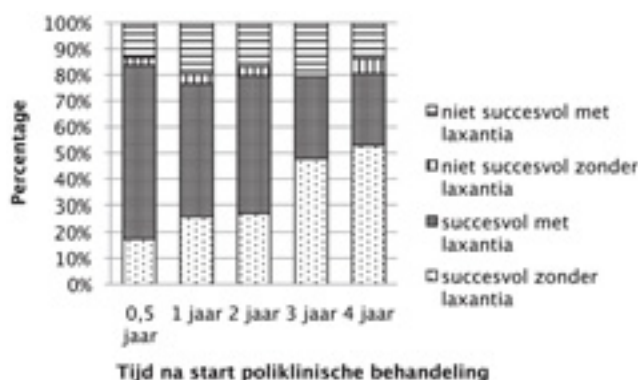
	Waarde N=104	% of range
Mannelijk geslacht, n	50	48
Leeftijd bij presentatie, jr.		
Mediaan (P25-75)	4	3-6
Leeftijd bij begin klachten, jr.		
Mediaan (P25-75)	3	2-5
Patiënten delay*, mnd.		
Mediaan (P25-75)	6	2-12
Aantal keren ontlasting per week, gem.	4,5	
<3 keer ontlasting / week, n	54	52
ontlastingsincontinentie / week, gem.	2,0	
≥1 / week incontinent voor ontlasting, n	66	63
ophoudgedrag, n	71	68
Pijnlijke of harde ontlasting, n	86	83
Pijnlijke ontlasting, n	66	63
Harde ontlasting, n	66	63
fecale massa bij rectaal toucher, n	25	24
Rectaal toucher verricht	36	35
toilet obstructie, n	34	33
scybalae palpabel, n	52	50
Buikpijn, n	66	63
Positieve familie anamnese, n	4	4
geen familie anamnese, n	23	22
Andere klachten, n	31	30
- Urineweginfecties, n	4	4
- Gedragsproblemen, n	7	7
- Enuresis, n	3	3
- Voedingsproblemen, n	7	7
- Overige**, n	13	13
laxantia, n	50	48
niet farmacologische interventies, n	18	17

*Patiënten delay = duur van klachten tot aan de eerste behandeling.

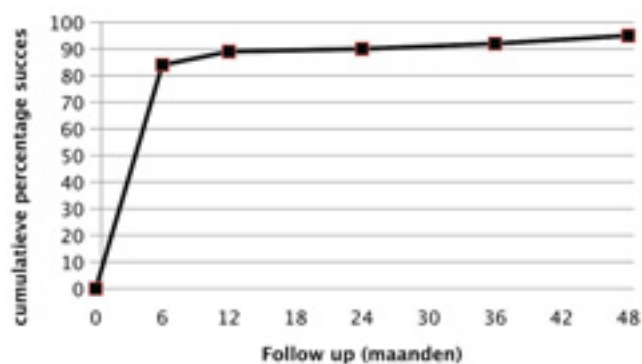
**Overige klachten betreffen onder andere: breath holding spells, hoofdpijn, aftern, vermoeidheid

Resultaten

In 2010 werden honderdvijfendertig kinderen doorverwezen naar de verpleegkundige voor behandeling van obstipatie. Zestig voldeden aan de inclusie criteria. Van het merendeel van de vijfenzeventig niet geïncludeerde patiënten kon in de status niet achterhaald worden of voldaan werd aan de ROME III criteria. In 2011 kwamen 169



Figuur 1: Verdeling van alle patiënten over de vier gedefinieerde categorieën in de verschillende perioden van follow up.



Figuur 2: Het cumulatieve percentage van alle kinderen met succesvolle behandeling.

kinderen op de polikliniek, 44 voldeden aan de inclusiecriteria. De karakteristieken van de kinderen ten tijde van verwijzing naar de verpleegkundige zijn te zien in tabel 1. De reden voor verwijzing naar de polikliniek was obstipatie in 65% (63% bij de patiënten uit 2010 en 68% bij de patiënten uit 2011). Andere redenen voor verwijzing waren incontinentie voor ontlasting (18%), ophoudgedrag (8%), buikpijn (7%), bloederige ontlasting (11%) of urineweginfecties (1%). Macogol werd gestart met een gemiddelde dosis van 0.7g/kg per dag. Vier procent van de kinderen gebruikte lactulose en geen macogol. Gedurende de follow up gebruikte 21% minimaal eenmaal een klysma.

De behandelduur was gemiddeld 16 maanden, variërend van zes tot 48 maanden. Het resultaat zes maanden na start van de behandeling kon bij alle patiënten worden geëvalueerd. Het percentage waarin gegevens beschikbaar waren voor evaluatie van het resultaat na twaalf maanden was 78%, na twee jaar 57%, na drie jaar 58% en na vier jaar 65%.

Het percentage patiënten met goed resultaat is weergegeven in figuur 1. Als de patiënten met en zonder laxantia gebruik die goed resultaat hadden bereikt en op het moment van evaluatie worden samengenomen, wordt gezien dat na zes maanden 84% van de patiënten een goed resultaat had bereikt. Dit bleef in de loop van de vier jaar stabiel. Gedurende de vier jaar bereikte 95% van de patiënten minimaal eenmaal een episode met goed resultaat (figuur 2).

Achttien procent van de patiënten maakte een verslechtering door tijdens de geobserveerde periode. Bij tien patiënten moest de orale laxantia worden opgehoogd of worden herstart, bij twee patiënten

werden klysma's voorgeschreven en bij drie patiënten werd gestart met rectaal spoelen. Soms werd een combinatie van deze maatregelen genomen.

Conclusie

In dit retrospectieve onderzoek wordt het resultaat van de verpleegkundige behandeling van functionele obstipatie beschreven. Patiënten werden gezien door de gespecialiseerde verpleegkundige nadat de diagnose functionele obstipatie door de kinderarts was gesteld. De patiënten presenteerden zich met een scala aan symptomen. Ophoudgedrag en pijnlijke of harde ontlasting waren de meest voorkomende presentatie. De heterogeniteit van de klachten van functionele obstipatie kan leiden tot een delay in het stellen van de diagnose. Het patiënt delay bedroeg 6 maanden.

Alle patiënten kregen van de gespecialiseerde verpleegkundige educatie, en tijdens de routine follow-up bezoeken werd de medicatie aangepast. In onze studie wordt een hoog cumulatief percentage patiënten gezien met minimaal eenmaal een episode met goed resultaat (95%) met of zonder laxantia gebruik. Slechts 26% van de patiënten was na een jaar klachtenvrij zonder onderhoudsmedicatie. Dit percentage steeg tot 53% na vier jaar.

Twee voorgaande studies in tertiaire zorginstellingen onderzochten het resultaat van de behandeling van kinderen met chronische obstipatie. De mediane leeftijd was acht jaar en gemiddeld hadden de kinderen al vijf jaar en vijf maanden klachten. In de eerste studie werd een goed resultaat zonder het gebruik van onderhoudsmedicatie in 59% bereikt na een jaar intensieve medische en gedragsmatige behandeling. Als de patiënten met onderhoudsmedicatie mee werden genomen had 83% goed

resultaat na een jaar. Het cumulatieve percentage van succesvolle behandeling zonder onderhoudsmedicatie was ongeveer 80% na 7 jaar follow-up⁸. In de tweede studie werd retrospectief gekeken naar patiënten met chronische obstipatie. De mediane leeftijd was drie jaar en de patiënten delay bedroeg tien maanden. De gemiddelde behandelduur was dertien maanden. 69% gebruikte nog onderhoudsmedicatie bij ontslag. 65% had geen symptomen meer zonder onderhoudsmedicatie na vier jaar¹³.

Deze data zijn vergelijkbaar met de resultaten van ons onderzoek, waarbij de verpleegkundige in plaats van de arts verantwoordelijk is voor de begeleiding van kinderen met obstipatie. Opvallend is het hoge percentage kinderen met onderhoudsmedicatie zonder klachten van obstipatie. Door andere onderzoekers die hetzelfde zagen werd dit verklaard door of een betere compliance bij de patiënt, of een aanpak van de verpleegkundige die zich richt op langduriger laxantia gebruik⁹. Meer onderzoek is nodig om te achterhalen of de verpleegkundige behandeling van functionele obstipatie een betere kosten effectiviteit heeft dan de behandeling door de kinderarts.

Literatuur

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-2409.
2. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Weerasooriya L, Hathagoda W, Benninga MA. Quality of life and somatic symptoms in children with constipation: a school based study. *J Pediatr* 2013;163:1069-72.
3. Benninga MA, Voskuil WP, Taminiau JAJM. Childhood constipation: Is there new light in the tunnel? *JPGN* 2004; 39: 448-464.
4. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-1526.
5. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-1537.
6. Rajindrajith S, Devanarayana NM. Constipation in children: novel insight into epidemiology, pathophysiology and management. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17:35-47.
7. Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (review). *Evid.-Based Child Health* 8:1;57-109 (2013).
8. Van Ginkel R, Reitsma JB, Büller HA, van Wijk MP, Taminiau JAJM, Benninga MA. Childhood constipation: longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology* 2003;125:357-363.
9. Tappin D, Nawaz S, McKay C, MacLaren L, Griffiths P, Mohammed TA. Development of an early nurse led intervention to treat children referred to secondary paediatric care with constipation with or without soiling. *BMC Pediatrics* 2013;13:193.
10. Burnett CA, Juszczak E, Sullivan PB. Nurse management of intractable functional constipation: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2004;89:717-722.
11. Ismail N, Ratchford I, Proudfoot C, Gibbs J. Impact of a nurse-led clinic for chronic constipation in children. *JCHC* 2011;15:221-229.
12. Sullivan PB, Burnett CA, Juszczak E. Parent satisfaction in a nurse led clinic compared with a paediatric gastroenterology clinic for the management of intractable, functional constipation. *Arch Dis Child* 2006;91:499-501.
13. Keuzekamp-Jansen CW, Fijnvandraat CJ, Kneepkens CMF, Douwes AC. Diagnostic dilemmas and results of treatment for chronic constipation. *Arch Dis Child* 1996;75:36-41.

Onderzoek naar multivitamine na een gastric bypass

Auteurs

S.E.W. Versteijne-Cosijns, verpleegkundig specialist en dr. F.M.H. van Dielen, chirurg

Trefwoorden

multivitamine, gastric bypass, Fit For Me.

Samenvatting

IJzer en vitamine B12 tekorten zijn de meest voorkomende tekorten na een gastric bypass operatie. Kunnen patiënten volstaan met standaard multivitamine of moet het een speciale multivitamine zijn? Deze studie laat een vergelijking zien van 2 multivitamine na een gastric bypass.

Inleiding

Zeer ernstig overgewicht (body mass index $>40 \text{ kg/m}^2$) wordt een steeds groter probleem in de westerse wereld. Het aantal Nederlanders met ernstig overgewicht verdubbelde in 20 jaar tijd tot 12%¹. Uit meerdere studies is gebleken dat bij morbide obese patiënten een operatie de enige behandeling is met blijvend gewichtsverlies². Chirurgische behandeling alleen leidt echter tot minder gewichtsverlies vergeleken met chirurgische behandeling met een intensief begeleidingstraject^{3,4}. In het Obesitas Centrum Maxima van het Maxima Medisch Centrum (MMC) wordt deze zorg grotendeels poliklinisch uitgevoerd middels een 5-jarig begeleidingstraject door chirurg, casemanager/ verpleegkundig specialist, diëtiste, medisch psycholoog en fysiotherapeut. Internationaal is de gastric bypass operatie de gouden standaard (5). In het MMC krijgt ongeveer 85% van de patiënten een gastric bypass en de overige 15% een gastric sleeve operatie. De gastric bypass heeft t.o.v. de gastric sleeve als nadeel dat er minder voedsel alsook minder vitamineopname is⁶. Onduidelijk is nog welk vitaminepreparaat het beste is om dit mogelijke tekort te suppleren. De Nederlandse richtlijn zegt dat er dagelijks een multivitamine ingenomen dient te worden, maar beschrijft niet wat er qua hoeveelheid in moet zitten om tekorten te voorkomen³. Postoperatieve hypovitaminose, met name vitamine B12 en IJzertekorten worden vaak gezien⁷. Vitamine inname is derhalve erg belangrijk voor deze patiëntengroep. Drie jaar geleden werd in het Obesitas Centrum Maxima Fit For Me (FFM) voorgeschreven. Dit is een multivitamine die speciaal ontwikkeld is voor mensen na een gastric bypass⁸. Hierin zitten met name meer vitamine B12 en IJzer dan in een multivitamine verkrijgbaar bij de drogist. Het probleem hierbij was echter dat dit product slecht werd verdragen (veel opboeren, spugen en slechte smaak). Vanwege deze klachten met FFM krijgen patiënten van het Obesitas Centrum Maxima nu 200% van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) multivitamine van Kruidvat A-Z (Kruidvat). In de dagelijkse praktijk lijkt het erop dat we sindsdien meer moeten suppleren qua extra vitamine B12 en IJzer. Recentelijk is FFM aangepast door de geur en de smaak te verbeteren. De vernieuwde FFM lijkt een beter preparaat, qua

samenstelling⁹. FFM kost €13,16 en Kruidvat €1,96 per vier weken. Voor een patiëntencategorie bestaande uit patiënten van een veelal lagere sociale klasse¹⁰ is FFM te duur. Hetgeen kan resulteren in therapieontrouw. Omdat niet duidelijk is welke multivitamine patiënten het beste kunnen gebruiken en het erop lijkt dat patiënten die Kruidvat gebruiken toch veel extra suppletie nodig hebben is dit onderzoek gestart. In deze studie is onderzocht of patiënten die de vernieuwde FFM gebruiken betere labwaarden (vit B12, HB, ijzer, ferritine) laten zien dan de patiënten die Kruidvat gebruiken. Tevens is de therapietrouw en verdraagzaamheid van beide multivitamine onderzocht.

Methode

Studieopzet en populatie: Deze retrospectieve studie werd uitgevoerd in het Obesitas Centrum Maxima van het Maxima Medisch Centrum in Eindhoven en liep in de periode augustus 2014 tot en met mei 2015. Alle patiënten die primair een gastric bypass hadden gekregen tussen september 2013 en mei 2014 werden gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek. In die periode hebben 49 patiënten FFM getest en 49 patiënten Kruidvat gebruikt, waardoor in totaal dus 98 patiënten deelnamen aan dit onderzoek. Van FFM dient één tablet per dag genomen te worden en van Kruidvat twee tabletten. Hierbij werd gevraagd om 1 jaar na de operatie een vragenlijst in te vullen en de bloedsuitslagen (vit B12, Hb, serumijzer, ferritine) preoperatief en na zes en twaalf maanden postoperatief met elkaar te mogen vergelijken. Patiënten werd gevraagd hiervoor een informed consent in te vullen. Eén patiënt gaf geen toestemming om zijn bloedsuitslagen te gebruiken, vijf patiënten hebben de vragenlijst niet ingevuld, drie patiënten hebben nooit bloed laten prikken. In totaal werden deze negen patiënten (vier in FFM groep, vijf in Kruidvatgroep) geëxcludeerd.

Chirurgische procedure

Alle operaties werden uitgevoerd door één van de drie bariatrisch chirurgen van het Maxima Medisch Centrum. Ze deden een gastric bypass met een pouchgrootte van ongeveer 30 ml, een

Tabel 1. Patiëntkarakteristieken

	Totaal n=89	FFM n=45	Kruidvat n=44	p-waarde
Leeftijd mean, jaren (sd)	45,27 (10,9)	48,0 (10,4)	42,48 (10,9)	0,017
Geslacht				
Vrouw (%)	71 (79,8)	35 (77,8)	36 (81,8)	0,640
Man (%)	18 (20,2)	10 (22,2)	8 (18,2)	

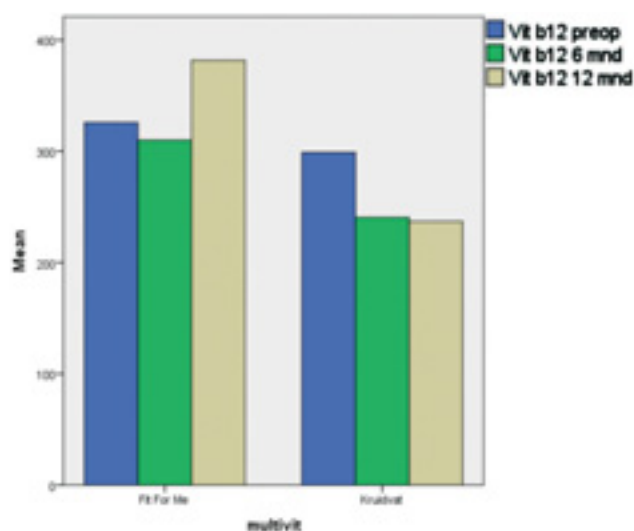
Tabel 2. Parameters (Normal Range)

	Kruidvat (gem.±SD) n= 22	FFM (gem.±SD) n= 19	p-waarde
Hb (vrouw 7,5-10 mmol/l, man 8,5-11 mmol/l)			
Preoperatief	8,8 ± 0,7	8,9 ± 0,9	0,79
6 maanden	8,5 ± 0,7	8,7 ± 0,4	0,40
12 maanden	8,6 ± 0,8	8,6 ± 0,6	0,92
IJzer (9-30 umol/l)			
Preoperatief	12,5 ± 4,7	12,79 ± 6,5	0,87
6 maanden	5,8 ± 4,1	15,5 ± 4,1	0,86
12 maanden	16,1 ± 4,5	15,8 ± 5,1	0,89
Ferritine ((9-120 ug/l)			
Preoperatief	118,9 ± 1018	176,1 ± 163,8	0,18
6 maanden	109,0 ± 70,1	180,8 ± 159,1	0,75
12 maanden	123,4 ± 103,8	184,7 ± 156,5	0,14
Vitamine B12 (140-730 pmol/l)			
Preoperatief	297,3 ± 151,8	330,0 ± 103,4	0,43
6 maanden	240,5 ± 116,7	312,2 ± 123,4	0,07
12 maanden	232,1 ± 74,8	389,5 ± 303,6	0,02

biliopancreatische lis van 75 cm en roux lis van 150 cm. Alle patiënten kregen een protonpompremmer (Pantoprazol 40 mg dagelijks) tot 12 maanden na de operatie, als deel van het standaard postoperatieve protocol.

Procedures en dataverzameling

Om de therapietrouw te meten is gebruik gemaakt van de Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). Dit is een gevalideerde vragenlijst voor het meten van therapietrouw bij medicatie. Deze vragenlijst is uitgebreid en aangepast om antwoord te krijgen op de vraag waarom mensen al dan niet overstappen op een ander merk multivitaminen. Tijdens de jaarlijkse controle werden de patiënten door de polikliniekassistent gevraagd of ze mee wilde werken aan het onderzoek. Als ze instemde werd gevraagd om het informed consent te ondertekenen en om de vragenlijst in te vullen. Patiënten die, om wat voor reden dan ook, niet op het spreekuur kwamen werden gebeld en dan werd telefonisch de vragenlijst met ze doorgenomen en werd toestemming gevraagd om de bloeduitslagen



te gebruiken. De rest van de data konden uit het elektronisch patiënten dossier (EPD) van het ziekenhuis gehaald worden. Deze gegevens bestonden uit algemene informatie (leeftijd, geslacht, operatiedatum) en de bloeduitslagen (Vit B12, Hb, serumijzer, ferritine) preoperatief, 6 en 12 maanden na de operatie. Primaire uitkomstmaten waren het percentage van het serumijzer en vitamine B12 tekorten ontwikkeld tijdens de 12 maanden na gastric bypass. IJzertekort werd gedefinieerd als ferritine $<9,0\mu\text{g/l}$, anemie als $\text{Hb} < 7,5\text{mmol/l}$ (voor vrouwen) en $< 8,5\text{mmol/l}$ (voor mannen) en vitamine B12 tekort bij een vitamine B12 waarde $< 140\text{pmol/l}$.

Data-analyse

Voor de analyse werd gebruik gemaakt van IBM SPSS statistics 22. Beschrijvende statistiek werd gebruikt om de demografische kenmerken van de studiegroep en de vragenlijsten te analyseren. Per protocol analyse werd gebruikt met uitsluiting van de patiënten die extra suppletie kregen postoperatief en patiënten die tussentijds van multivitaminen veranderde. De data werden weergegeven als gemiddelde (standaard deviatie), tenzij anders aangegeven. Independent sample T-test werd gedaan om de verschillen tussen de groepen te laten zien. Crosstabs werden gebruikt om de verschillen te laten zien qua extra suppletie.

Resultaten

Tussen september 2013 en mei 2014 kregen 98 patiënten een gastric bypass in het Obesitas Centrum Maxima. Negen patiënten werden geëxcludeerd. De uiteindelijk onderzoeksgroep telde 89 patiënten waarvan 45 patiënten FFM gebruikten en 44 patiënten Kruidvat. Er is een significant verschil in leeftijd. Er waren statisch geen significante verschillen qua geslacht in beide groepen (tabel 1). De gemiddelde bloedwaarden bij patiënten die bij het merk multivitaminen zijn gebleven waar ze mee gestart waren en tussentijds geen extra suppletie hebben gehad laat een statistisch significant verschil zien in Vitamine B12 na 12 maanden (tabel 2).

In het kader van dit onderzoek is het van belang om ook naar de patiënten te kijken die van vitamine veranderd zijn of die extra suppletie nodig hebben gehad. Dit is gedaan met de Fisher's exact test. Van de patiënten die FFM zijn blijven gebruiken ($n=21$) heeft één patiënt (4,7%) extra vit B12 gekregen en één patiënt (4,7%) extra Ferrofumaraat. Van de patiënten die Kruidvat zijn blijven gebruiken ($n=31$) hebben acht patiënten (25,8%) extra vit B12 gekregen en twee patiënten (6,4%) extra Ferrofumaraat. Het verschil in extra vit B12 suppletie is significant ($p < 0,05$). Het verschil in extra ijzersuppletie (Ferrofumaraat) niet significant ($p < 0,64$). Van de patiënten die overgestapt zijn van FFM naar Kruidvat ($n=24$) hadden nadien vier patiënten (16,6%) Ferrofumaraat nodig en zeven patiënten (29,16%) hadden extra vitamine B12 nodig. Van de patiënten die overgestapt zijn van Kruidvat naar FFM ($n=13$) had

niemand nadien extra suppletie nodig. Het verschil in extra vit B12 suppletie sterk significant ($p < 0,034$). Het verschil in extra ijzersuppletie (Ferrofumaraat) is niet significant ($p < 0,65$). Patiënten konden meerdere redenen opgeven om over te stappen op een ander merk, deze waren: FFM naar Kruidvat 24 patiënten: misselijk 12 (50%), opboeren 8 (33,3%), te duur 17 (70,8%), te groot 2 (8,3%), advies arts 0, anders (0%). Kruidvat naar FFM 13 patiënten: misselijk 1 (7,7%), opboeren 0 (0%), te duur 0 (0%), te groot 1 (7,7%), advies arts 6 (46,2%), anders 5 (38%), anders namelijk: nieuwsgierig 1, maar 1 tbl per dag 2, meer energie 2. Dit laat zien dat de verdraagzaamheid bij FFM duidelijk minder is dan bij Kruidvat.

Discussie en beperking

Het doel van dit onderzoek was het vergelijken van twee multivitaminen om zo tot een eenduidig beleid ten aanzien van het voorschrijven van multivitaminen na een gastric bypass te komen. Hiertoe is besloten omdat in de Nederlandse richtlijn staat dat multivitaminen na een gastric bypass genomen moet worden maar niet in welke hoeveelheid. Dogan et al., deden reeds onderzoek naar het verschil van deze multivitaminen. Zij vergeleken FFM met Kruidvat 100% (ADH) en wij geven 200% (ADH). Verder hebben zij zelf FFM ontwikkeld waardoor ze niet onafhankelijk zijn. Wij geven 200% (ADH) van Kruidvat omdat uit eerder studies al gebleken is dat 100% vit B12 te weinig is (8). Je kunt niet méér tabletten Kruidvat geven omdat dan met name het vitamine B6 veel te hoog gedoseerd is en dit veel risico's met zich meebrengt¹¹. De risico's op een tekort in IJzer na een gastric bypass zijn: verminderde zuurproductie in de kleine maagpouch, uitsluiting van het duodenum en een deel van het proximale jejunum, het gebruik van protonpompremmers gedurende het eerste jaar na operatie en intolerantie van ijzerrijk voedsel zoals rood vlees. Vitamine B12 in voedsel is gebonden aan eiwitten en moet worden vrijgemaakt door de inwerking van zoutzuur, pepsine en pancreasenzymen. Dit proces is verstoord na een gastric bypass. Daarnaast is ook de afgifte van intrinsic factor verminderd, wat de opname van vitamine B12 belemmert. Vandaar dat in deze studie met name deze waarden zijn vergeleken. Hoewel er in deze studie een statistisch significant verschil is in leeftijd is de klinische relevantie hiervan te verwaarlozen, er zit 5,5 jaar leeftijdsverschil tussen de groepen, waarbij je er vanuit mag gaan dat dit geen verschil oplevert qua opname van de vitaminen, of therapietrouw. Het stukje therapietrouw is in de vorm van een vragenlijst gedaan, die mogelijk niet meer valide is door de aanpassingen die erin gedaan zijn. Een beperking hierin is dat de vragenlijst een jaar na de operatie werd afgenomen en dit mogelijk recall bias geeft waarbij je er vanuit moet gaan dat de patiënt een eerlijk antwoord geeft, maar het soms niet meer goed weet.

Omdat deze studie in het kader van de opleiding heeft plaatsgevonden, was er maar beperkte tijd en daardoor minder geïnccludeerde patiënten dan nodig is om voldoende power te

bereiken. Ook vielen er een aantal patiënten buiten het onderzoek omdat ze postoperatief extra suppletie nodig hadden. De cijfers hiervan geven wel duidelijk verschil tussen de groepen. Omdat het menselijk lichaam veel reserves heeft, ontstaan veel vitamine- en mineralentekorten pas na een paar jaar. Toch is er, in deze studie, een duidelijk verschil te zien in met name het vitamine B12 na het eerste jaar. We verwachten een nog groter effect na meerdere jaren.

Conclusie

Patiënten die een gastric bypass operatie ondergaan dienen multivitamine te gebruiken. Welke multivitamine dat zouden moeten zijn is niet bekend. Dit onderzoek toont aan dat patiënten die FFM gebruikt hebben een stijgend vitamine B12 hebben na 12 maanden, met minder extra suppletie postoperatief, terwijl de patiënten die Kruidvat gebruikt hebben een dalend vitamine B12 hebben. Van de patiënten die overgestapt zijn op Kruidvat hebben veel patiënten nadien extra suppletie nodig gehad (29,16% vit B12 en 16,6% Ferrofumaraat) terwijl van de patiënten die overgestapt zijn op FFM niemand extra suppletie nodig heeft gehad. Wel laat het onderzoek zien dat in de FFM groep veel meer mensen (53,3%) t.o.v. Kruidvatgroep (29,5%) overgestapt zijn op een ander merk en dit is voornamelijk te danken aan de hoge kosten (70,8%) en verdraagzaamheid/misselijkheid (50%). Dit is wel iets wat meegenomen moet worden in de beslissing om FFM als standaard te gaan adviseren voor onze patiënten. Aangetoond is nu dat met name het vitamine B12 veel hoger gedoseerd dient te worden dan 200% (ADH). Eigenlijk zou je een multivitamine willen met kosten en verdraagzaamheid zoals bij Kruidvat en met de hoeveelheden vitamines en mineralen zoals in FFM. Omdat steeds meer merken komen met een speciale multivitamine na gastric bypass zal verder onderzoek gericht moeten zijn op kosten, verdraagzaamheid en labwaarden/opname van deze multivitamine.

Literatuur

1. Houmes, A., (2014) Vitamine B6, Baat het niet, het schaad vaak wel. Gezondheidsgids pagina 10-13, consumentenbond.
2. Bermudez DM., Pories WJ. (2013). New technologie for treating obesity.
3. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (2011). Richtlijn bariatrische chirurgie.
4. Fried M., Hainer V., Basdevant A., Buchwald H., Deitel M., Finer N., et al. (2007). Interdisciplinary European Guideline for Surgery for Severe (Morbid) Obesity. *Obesity Surgery*; (17), p. 260-270.
5. The American society for bariatric surgery and the national institutes of health.
6. Bal BS., Finelli FC., Shope TR., Koch TR. (2012). Nutritional deficiencies after bariatric surgery.
7. Do Redo Furtado LC. (2010). Nutritional management after Roux-en-Y gastric bypass.
8. Dogan K., Aarts EO., Koehestanie P., Betzel M., Ploeger N., de Boer H., et al. (2014). Optimization of Vitamin suppletion after Roux-en-Y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies.
9. Aarts EO., Wageningen van B., Janssen IMC., Berends FJ. (2012). Prevalence of Anemia and Related Deficiencies in the First Year following Laparoscopic Gastric Bypass for Morbid Obesity.
10. Bossuyt N., Oyen van H. (2001). Socio-economische verschillen in gezondheid.
11. Centraal Bureau voor de Statistiek, 2011.

Cardiale metastasen melanoom

Auteur

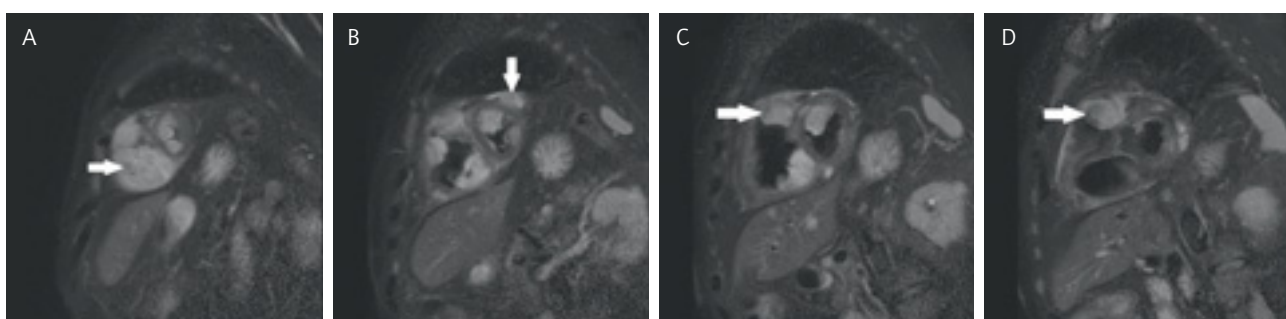
T.M.A. Kerkhofs*, AIOS interne geneeskunde, G. Vreugdenhil**, internist, L.J.H.J. Theunissen, cardioloog

Diagnose

cardiale metastasen melanoom

Trefwoorden

melanoom, metastasen, MRI-hart



Samenvatting klinisch beloop

Een 70-jarige man ondergaat in 2011 resectie van een melanoom in de rechterflank. In de loop van vier jaar verschijnen er metastasen in o.a. okselklieren en longen. In april 2015 presenteert patiënt zich met dyspnoe, hypoxie en thoracale pijn. Een echo van het hart toont verdikking van het ventrikelseptum. Ter verdere differentiatie wordt een MRI vervaardigd.

Toelichting bij de afbeelding

Oriëntatie: De afbeeldingen zijn doorsneden loodrecht op de lange as van het hart. De linkerzijde van de afbeelding is de ventrale zijde van de patiënt, rechts is dorsaal, boven craniaal en beneden caudaal.

Techniek: De gebruikte techniek is de zogenaamde STIR opname (Short-Tau Inversion Recovery), waarbij het signaal van stromend bloed en van vetweefsel wordt onderdrukt. Deze techniek kan worden gebruikt bij het afbeelden van zowel ischemische als niet-ischemische hartspierschade.

A: Zowel de linker- als rechter ventrikel worden ter hoogte van de apex vrijwel volledig ingenomen door een gelobde massa (wit in de afbeelding, aangeduid met pijl), die lijkt uit te gaan van het myocard.

B: Een doorsnede meer naar craniaal toont meerdere kleinere massa's, zowel uitgaande van het myocard alsook in het epicard (pijl).

C en D: In deze twee afbeeldingen is te zien dat een uitstulpende massa de right ventricle outflow tract (de overgang van de rechter ventrikel naar de arteria pulmonalis) vrijwel geheel opvult. Er kan bijna geen bloed meer langs.

Afloop

Gezien de multifocale lokalisatie, de betrokkenheid van het myocard en het aankleuringspatroon zijn de afwijkingen zeer verdacht voor cardiale metastasen van het bekende melanoom. Differentiaal-diagnostisch kan worden gedacht aan metastasen van andere origine, maar dat is zeer onwaarschijnlijk. Cardiale metastasen worden volgens autopsie-series in meer dan 50% van de patiënten met een gemetastaseerd melanoom gezien^{1,2}. Het gaat dan echter vaak om laesies die in vivo asymptomatisch waren.

Het bleek technisch niet mogelijk een interventie te doen die deze uitstroombemmering zou opheffen. De patiënt is uiteindelijk overleden na een aanval van acuut ontstane dyspnoe, passend bij een totale obstructie van de arteria pulmonalis.

1. Young et al. Tumor metastasis to the heart. *Circulation*, 9 (1954), pp. 220–229.
2. Glancy et al. The heart in malignant melanoma: A study of 70 autopsy cases. *Am J Cardiol*, 21 (1968), pp. 555–571.

* thans werkzaam in MUMC

** Correspondentieadres: l.theunissen@mmc.nl

PET-diagnostiek bij dementie

Auteurs

E.F.J. Raaijmakers, neuroloog, I.H.Liem, nucleair geneeskundige

Dementie is een groeiend probleem in de vergrijzende populatie. Op dit moment lijden ca. 200.000 mensen aan een vorm van dementie, waarvan 140.000 aan de ziekte van Alzheimer. In de toekomst verwacht men een sterke groei met schattingen van 300.000 dementiepatiënten in 2050, waarvan 210.000 aan de ziekte van Alzheimer (ZvA).

Naast de meest voorkomende ZvA zijn er nog andere vormen van dementie. Frontotemporale dementie (FrontoTemporal Lobe Dementia, FTLT) is een vorm van dementie welke op jongere leeftijd voorkomt, tussen het 50e-60e levensjaar. Deze aandoening kenmerkt zich door moeilijkheden met plannen en taal, maar ook gedragsveranderingen. Veelvuldig wordt ook Dementie met Lewy Lichaampjes (Lewy Body Dementia, LBD) gezien, een combinatie van dementie met parkinsonisme, vaak gepaard gaande met hallucinaties.

Het stellen van een juiste diagnose bij dementie is van belang om allereerst duidelijkheid te creëren voor patiënt en zijn omgeving. Forse geheugen- en oriëntatieproblemen met een beperkt ziekteinzicht interfereren met zelfredzaamheid. Gedragsproblemen zijn vaak voor de omgeving belastend. Patiënten met zeldzame dementievarianten waarbij enkel taalstoornissen op de voorgrond staan (primair progressieve afasie) daarentegen zijn vaak nog langdurig onafhankelijk van zorg. Derhalve kan met een specifieke diagnose informatie verstrekt worden over het te verwachten toekomstperspectief. Het stellen van de indicatie van helaas nog spaarzame medicamenteuze behandelopties is eveneens sterk afhankelijk van de diagnose.

De diagnose dementie is in principe een klinische diagnose waarbij aanwijzingen moeten zijn van een geobjectiveerd cognitief verval in tijd zonder andere verklarende oorzaken zoals traumatisch hersenletsel of psychiatrische stoornis. Hierbij is het verhaal van de patiënt en iemand uit zijn omgeving van groot belang. Aanvullend neuropsychologisch onderzoek is van belang om de cognitieve stoornissen te objectiveren en classificeren. Daarnaast is beeldvormend onderzoek van de hersenen van belang om onderliggende structurele oorzaken, zoals een hersentumor of beroerte, uit te sluiten als oorzaak en voor specifieke aanwijzingen voor dementie. Hierbij wordt gekeken naar disproportionele of ernst van globale atrofie en vasculaire schade. De beeldvormende techniek van eerste keus is de MRI (Magnetic Resonance Imaging), vanwege



Figuur 1. Patiënt tijdens PET-CT opname van de hersenen

een hogere sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van CT-onderzoek ter differentiatie tussen gezond en dement.

In de vroege fase van de ziekte echter kan focale atrofie op de MRI van de hersenen ontbreken. Bij beperkte verschijnselen, atypische presentatie en/of jonge leeftijd van de patiënt is het raadzaam om verder onderzoek te doen. Dit kan door onderzoek van zogenaamde biomarkers, bijvoorbeeld neurochemisch in het hersenvocht danwel beeldvormend middels FDG-PET onderzoek van de hersenen. FDG-PET staat voor FluorDeoxyGlucose-Positron Emissie Tomografie, waarmee het glucosemetabolisme van weefsels wordt gemeten en weergegeven in een tomografische (3D) scan. Hierbij wordt FDG als tracer gebruikt, gelabeld met Fluor-18, een positron emitter. Het doel is om in plaats van (nog) niet aanwezige structurele afwijkingen op

MRI de onderliggende pathologie in het brein op te sporen middels aangetoond (focaal) hypometabolisme. De verschillende vormen van dementie kenmerken zich door specifieke patronen van hypometabolisme. Een overzicht, beperkt tot de eerder genoemde vormen van dementie is weergegeven in tabel 1.

Een FDG-PET van de hersenen is een weinig belastend onderzoek: patiënten moeten nuchter zijn voorafgaande aan het onderzoek en de toediening van het radiofarmacon geeft geen bijwerkingen. 30-60 minuten na de injectie wordt de PET in combinatie met een low-dose CT gemaakt. Deze CT is nodig om de beelden te corrigeren voor verzwakking van de fotonen, deze voor attenuatie gecorrigeerde beelden kunnen betrouwbaar worden gekwantificeerd. De totale scan duurt ca 10 minuten, gedurende welke de patiënt in de scanner ligt zoals getoond in figuur 1.

De beelden worden op verschillende manieren beoordeeld:

- visueel op verminderde activiteit (meestal asymmetrisch),
- kwantitatief, waarbij de activiteit in de verschillende gebieden wordt berekend en
- vergelijking van de patiënten data met een database van normaalwaarden van een vergelijkbare categorie personen (op basis van geslacht en leeftijd).

De combinatie van deze bevindingen leidt tot de scintigrafische diagnose. In figuur 2 zijn voorbeelden opgenomen van een onderzoek van een patiënt met ZvA.

Ons ziekenhuis neemt tevens deel aan een Multicenter project georganiseerd vanuit UMCG: GLIMPS (GLucose IMaging in Parkinsonian Syndromes). Deze studie beoogt om specifieke patronen te identificeren op basis van scans van patiënten met een duidelijke diagnose, in beginsel gericht op patiënten met parkinsonisme, maar in de loop van de studie uitgebreid met andere neurologische aandoeningen o.a. ZvA. Na verkrijgen van written informed consent worden de beelden door UMCG geanalyseerd en teruggekoppeld met een waarschijnlijkheidsscore voor de diverse ziekten. In de huidige praktijk wordt deze score op patiëntbasis vergeleken met de standaard-beoordeling. Op de langere termijn wordt geanalyseerd of deze methode voldoende betrouwbaar is voor klinische toepassing.

Recent zijn nieuwe PET-tracers geregistreerd voor diagnostiek van ZvA. Deze tonen bèta-amyloïd-deposities in de hersenschors en kunnen in een zeer vroeg stadium alzheimerpathologie aantonen. Deze radiofarmaca zijn ten tijde van dit overzicht nog niet in Nederland geregistreerd leverbaar, maar dit zal op korte termijn worden gerealiseerd.

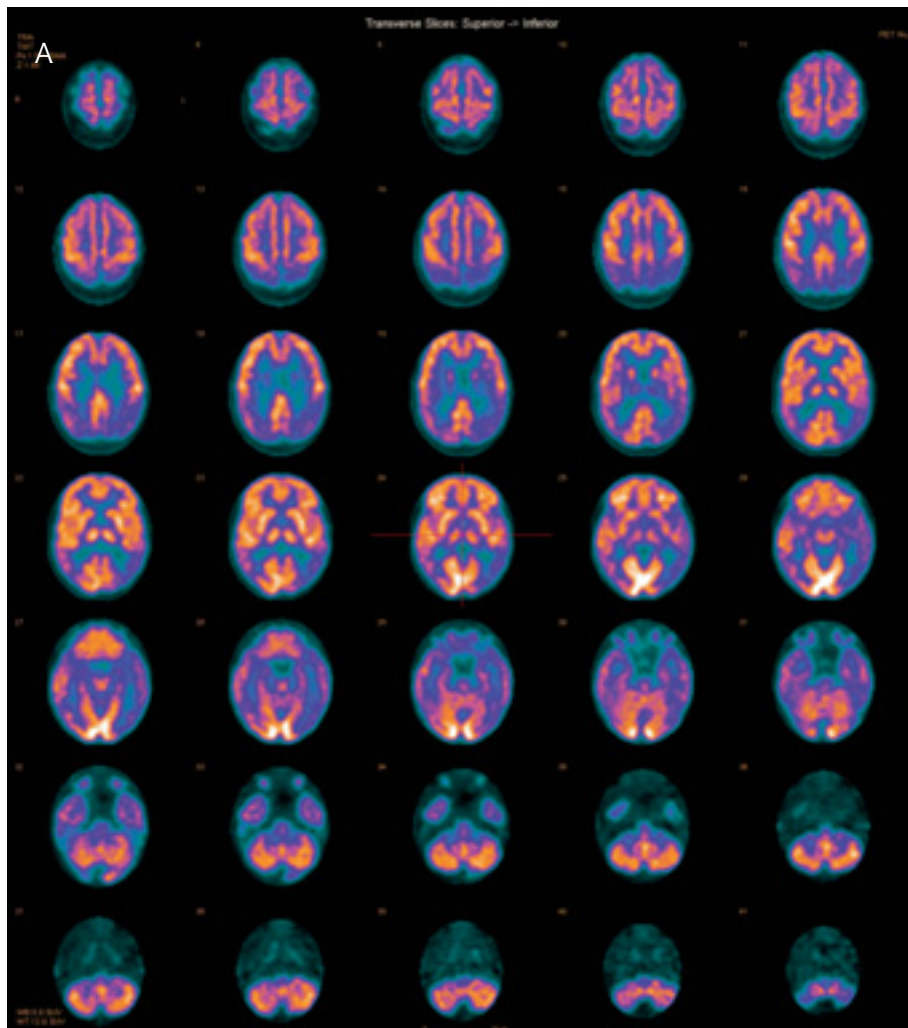
De meerwaarde van PET-onderzoek bij dementie ligt vooral in de informatie van het glucosemetabolisme en eventuele veranderingen hiervan als gevolg van de ziekte. Dit is vooral waardevol als een anatomisch substraat ontbreekt op andere beeldvormende onderzoeken. Van de nieuwere tracers wordt verwacht dat in een nog vroegere fase betrouwbare diagnostiek van de ZvA mogelijk wordt.

Tabel 1. Patronen van afwijkend glucosemetabolisme in de hersenen bij de beschreven vormen van dementie

Vorm dementie		patroon verminderde FDG-opname
ZvA	vroeg	pariëtaal temporaal cortex cingularis posterior
ZvA	laat	frontaal
FTLD		frontaal temporaal (anterior) cortex cingularis anterior
LBD		occipitaal (mediaal) pariëtaal temporaal

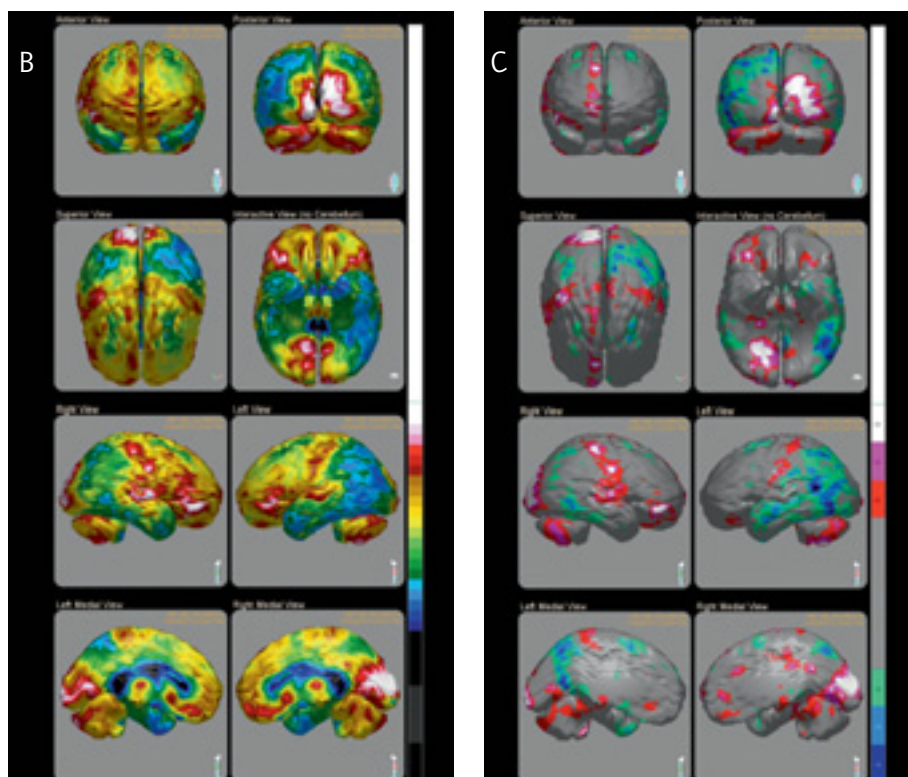
Literatuur

1. Website Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek: www.alzheimer.nl
2. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van dementie. NVN 2014.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7:263-269.
4. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 2011;26:627-45.
5. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med* 2012;53:59-71.
6. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*. 2014;34:684-701.
7. Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen AT, Eshuis SA, de Vries JJ, van Oostrom JC, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord*. 2010;25:2395-404.
8. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:374-85.



Figuur 2. Bevindingen bij een patiënt bij wie op basis van de FDG-PET de diagnose ziekte van Alzheimer is gesteld

- A* Transaxiale coupes met verminderde activiteit pariëtaal en temporaal links
- B* Kwantificatie van de activiteit, blauw is sterk verlaagd: pariëtaal en temporaal links
- C* Vergelijking met een database van normaalwaarden, blauw is sterk verlaagd: pariëtaal en temporaal links



Spoedechografie bij traumatische pneumothorax

Auteurs

F. van Rooij*, AIOS SEH, Y. Admiraal- van de Pas, SEH-arts KNMG

Casus

Een 46-jarige man is met hoge snelheid met zijn auto tot stilstand gekomen tegen de vangrail. Bij aankomst van de ambulance is hij hemodynamisch stabiel met een tachycardie en tachypnoe en wordt geïmmobiliseerd naar de SEH gebracht. Bij aankomst op de SEH heeft hij een vrije ademweg, maar is hij fors dyspnoeïsch en tachypnoeïsch met een ademhalingsfrequentie van 38/min. Tevens wordt er verminderd ademgeruis over de rechter thoraxhelft waargenomen. Er zijn geen tekenen van een spanningspneumothorax. De bloeddruk is 120/60 mm Hg met een tachycardie van 120/min. Er is geen drukpijn over abdomen, bekken en bovenbenen. De EMV-score is maximaal en pupilreactie is isocoor en lichtreactief met een glucose van 5,1 mmol/l. Gedacht wordt aan een pneumothorax rechts. De röntgenlaborant is niet direct beschikbaar voor het maken van een röntgenfoto. Op de traumakamer staat een echoapparaat.

Is echografie geschikt voor het aantonen van een pneumothorax?

Achtergrond

Bij trauma patiënten wordt bij verdenking op een bloeding een FAST gemaakt door de radioloog waarbij wordt gekeken naar intra-

abdominaal vrij vocht. Bij alle hoogenergetische traumapatiënten op de SEH wordt standaard een X-Thorax (AP-opname) gemaakt om een pneumothorax of hemothorax uit te sluiten. De sensitiviteit van een X-thorax voor het aantonen van een pneumothorax is laag, 36-48%¹. De gouden standaard is nog altijd een CT-Thorax.

In 1986 werd voor het eerst gebruik gemaakt van echografie om de diagnose pneumothorax te stellen. Het belangrijkste teken om een pneumothorax op dat punt, uit te sluiten is de aanwezigheid van 'lungsliding'. Dit is de op- en neergaande beweging van de parietale en viscerale pleura tijdens respiratie. (http://www.sonoguide.com/FAST_Video7.html; het eerste deel van het filmpje laat lungsliding zien bij een normale long, in het tweede deel is dit afwezig en is er sprake van een pneumothorax.) Met behulp van de M-mode kan lungsliding in een plaatje vastgelegd worden. 'Comettail artefacts' zijn verticale lijnen die ontstaan doordat echogolven weerkaatsen tussen de viscerale en pariëtale pleura en bewegen tijdens respiratie. Bij een pneumothorax wordt ook dit teken niet gezien.

Tabel 1.

Artikel	Opzet en populatie	Resultaten X-Thorax	Resultaten Echo
Wilkerson 2010	Meta-analyse (4 artikelen) Patiëntenpopulatie: trauma Echo door ervaren SEH-arts Echo of X-Thorax CT-Thorax = gouden standaard	Sens 28-75%, Spec 100%	Sens 86-98%, Spec 97-100%
Alrajab 2013	Meta-analyse (13 artikelen) Patiëntenpopulatie: 11 trauma, 1 IC, 1 post-biopsie Echo door verschillende specialisten Echo of X-Thorax CT-Thorax = gouden standaard	Sens 39,8%, Spec 99,3%	Sens 78.6%, Spec 98.4%
Ding 2011	Meta-analyse (20 artikelen) Patiëntenpopulatie: 11 trauma, 5 post-biopsie, 3 critically ill, 1 post-drainage Echo door verschillende specialisten Echo of X-Thorax CT-Thorax = gouden standaard	Sens 52%, Spec 100%	Sens 88%, Spec 99%

* Correspondentie: f.van.rooij@mmc.nl

Vraagstelling

Wat is de sensitiviteit voor het aantonen van een traumatische pneumothorax met spoedechografie in vergelijking met een standaard AP X-Thorax?

P: patiënten met een traumatische pneumothorax op de SEH

I: transthoracale echografie door SEH-arts

C: conventionele AP-opname X-Thorax

O: verschil in sensitiviteit in het aantonen van een pneumothorax bevestigd met gouden standaard (CT-scan) of lucht na plaatsen van een thoraxdrain

Zoekstrategie

Via de zoektermen 'pneumothorax' en 'ultrasound' en 'chest radiography' en 'trauma' werden in PubMed 75 artikelen gevonden. Uiteindelijk werden 3 artikelen geselecteerd die aan de vraagstelling voldeden. Al deze artikelen betroffen meta-analyses waarin overlap te zien was in de geïncludeerde artikelen (allen prospectieve opzet), deze zijn ook los beoordeeld.

Resultaten

Wilkerson et al. heeft in een meta-analyse 4 artikelen geïncludeerd met traumapatiënten waarbij een SEH-arts met ervaring in spoedechografie het onderzoek heeft uitgevoerd. Om de diagnose pneumothorax vast te stellen is gekeken naar de aanwezigheid van lungsliding en cometail artefacts. Alle patiënten hebben een CT-Thorax gehad. Uit deze meta-analyse blijkt dat de sensitiviteit van de AP X-Thorax varieert van 28%-75% met een specificiteit van 100%. De sensitiviteit van transthoracale echografie varieert van 86% tot 98% met een specificiteit van 97% tot 100%. Dit artikel is voldoende valide; er wordt een duidelijke vraagstelling beschreven, de zoekactie is adequaat uitgevoerd in MEDLINE, EMBASE en de Cochrane database met een duidelijk tijdsinterval en uitsluitend inclusie van trials die voldeden aan duidelijke criteria.

Alrajab et al. heeft in een meta-analyse 13 artikelen geïncludeerd waarin de diagnostische toepasbaarheid van transthoracale echografie (lungsliding en cometail artefacts) wordt vergeleken met een AP X-Thorax met als gouden standaard een CT-Thorax. Er is geen onderscheid gemaakt tussen verschillende patiëntengroepen en de echografie is verricht door SEH-artsen, radiologen, chirurgen en intensivisten. De sensitiviteit van alle artikelen gezamenlijk voor echografie is 78,6% met een specificiteit van 98,4%. Bij AP X-Thorax is de gezamenlijke sensitiviteit 39,8% met een specificiteit van 99,3%. In deze meta-analyse wordt de vraagstelling duidelijk weergegeven, maar werden naast trauma patiënten ook IC-patiënten meegenomen en werd de echografie ook door niet-SEH artsen verricht. De zoekactie is adequaat uitgevoerd en beschreven, evenals de inclusie van de studies.

Ding et al. verrichtte een meta-analyse met 20 artikelen over de vergelijking van echografie met conventionele X-thorax en met de gouden standaard (CT-Thorax) of aanwezigheid van lucht bij het plaatsen van een thoraxdrain. In deze meta-analyse werd geen onderscheid gemaakt tussen traumapatiënten en patiënten post-biopsie en werd de echografie verricht door verschillende specialisten. De gezamenlijke sensitiviteit (van de artikelen die meegenomen zijn

in de meta-analyse) van echografie is 88% met een specificiteit van 99%. De gezamenlijke sensitiviteit van X-Thorax is 52% met een specificiteit van 100%. In een subgroep analyse blijkt dat de sensitiviteit van echografie verbeterd wanneer deze wordt verricht door een arts met ervaring in spoedechografie. Deze meta-analyse is voldoende valide; er is een duidelijke vraagstelling met inclusie van artikelen die deze vraagstelling beantwoordt. De inclusiecriteria zijn helder geformuleerd en de resultaten uit de geïncludeerde studies zijn nogmaals nagerekend.

Met name de meta-analyse van Wilkerson et al. is bruikbaar voor de beantwoording van onze vraag omdat deze patiëntenpopulatie alleen bestaat uit traumapatiënten en de echografie verricht wordt door ervaren SEH-artsen. Hierdoor sluit deze meta-analyse perfect aan op de vraagstelling van deze CAT.

Conclusie en aanbeveling

Uit de literatuurstudie blijkt dat de sensitiviteit van spoedechografie in vergelijking met de AP X-thorax gemiddeld 30% hoger is voor het aantonen van een pneumothorax bij traumapatiënten. Wanneer lungsliding en cometail artefacts beide afwezig zijn, wordt echografie nog betrouwbaarder dan een conventionele X-thorax. Het voordeel van spoedechografie is dat het non-invasief, direct beschikbaar en zonder stralingsbelasting is. Met name voor de traumapatiënt die beademd gaat worden of naar de operatiekamer moet is het relevant om ook de kleine ventrale pneumothorax te vinden die wordt gemist met een conventionele AP X-thorax.

Literatuur

1. Wilkerson R.G., Stone M.B. Sensitivity of bedside ultrasound and supine anteroposterior chest radiographs for the identification of pneumothorax after blunt trauma. *Academic Emergency Medicine* 2010; 17: 11-17
2. Alrajab S., Youssef A. M., Akkus N.I., Caldito G. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Critical Care* 2013 Sep 23; 17(5)
3. Ding W., Shen Y., Yang J., He X., Zhang M. Diagnosis of pneumothorax by radiography and ultrasonography. *Chest* 2011; 140(4): 859-866

Tumornefrectomie met cavotomie: hoog complexe laag volume chirurgie. Het operatieteam doet ertoe.

Auteurs

L.M.C.L. Fossion, Uroloog, R. Papadantonaki, M.H.M. Bender, Vaatchirurg

Trefwoorden

Niertumor, renaalcel carcinoom, vena cava, nefrectomie, tumor thrombus, cavotomie.

Inleiding

Veneuze tumor trombus invasie in de vena cava inferior (VCI) is een significant negatief prognostische factor in de behandeling van patiënten met niercel carcinoom^{1,2}. Dit stadium wordt volgens de TNM-classificatie van 2010 aangeduid als een stadium III, of beter gezegd een cT3-tumor. Volgens de EAU-richtlijn m.b.t. een niercel carcinoom met veneuze tumorthrombus in de vena cava, is chirurgische resectie de gouden standaard behandeling. Zelfs bij patiënten met metastase biedt een cytoreductieve tumornefrectomie en thrombectomie aanzienlijk betere resultaten (lange termijn overleving en een goede kwaliteit van leven) in vergelijking met andere therapeutische modaliteiten^{3,4}. Dit is te verklaren door het verkleinen van het totale tumorvolume en minder kans op lokale problematiek door de tumorinvasie en vena cava obstructie.

Casuïstiek

Zes patiënten, behandeld in het MMC Veldhoven met een tumornefrectomie en cavotomie tussen 2012-2015, werden retrospectief geanalyseerd ter identificatie van factoren die een prognostische rol spelen in het succes van de behandeling (cq. overleving) en (ongecompliseerd) herstel van de patiënt.

Alle patiënten werden in ons uro-oncologisch centrum geopereerd door een gespecialiseerd en ervaren team van één uroloog en een (vaat-)chirurg. Het betrof in patiënt 1,2,3 en 6 de uroloog I met vaatchirurg I, in patiënt 4 dezelfde uroloog met een algemeen chirurg en in patiënt 5 de uroloog met een vaatchirurg II.

Pre-, per- en postoperatieve patiënten karakteristieken, de complicaties en overleving worden schematisch weergegeven in tabel 1, 2 en 3⁵.

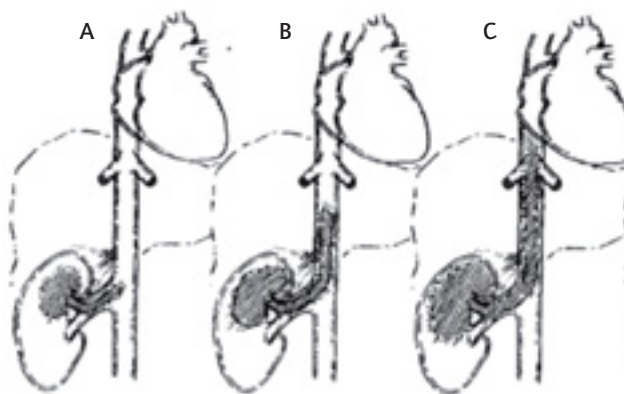
Commentaar

Het is opvallend dat bij patiënten 1, 3 en 6, bij wie de behandeling ongecompliceerd is verlopen, de volgende factoren overlappen: operatie uitgevoerd door eenzelfde team, bloedverlies < 2000cc en een korte hospitalisatie (<15 dagen). Van de drie bovengenoemde patiënten, had één patiënt hersenmetastase wat zijn beperkte overleving van 6 maanden kan verklaren. De andere twee patiënten leven beide nog.

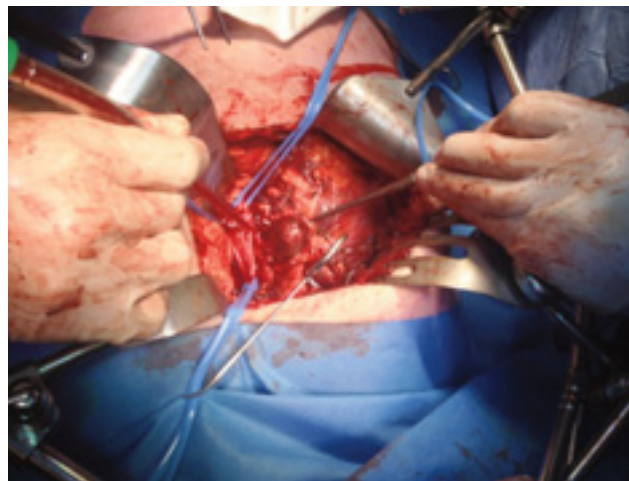
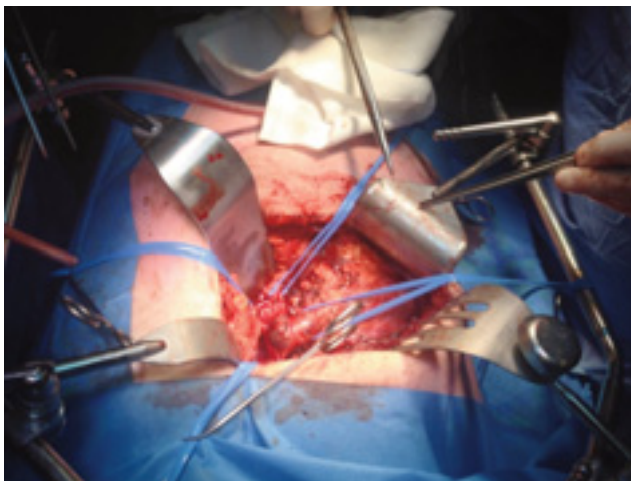
Bij de patiënten waarbij het herstel na de operatie gecompliceerd verliep, is het opmerkelijk dat de volgende factoren overlappen: preoperatief gestaged met metastase, een Charlson comorbiditeit score ≥ 9 , verschillende combinaties van behandelende chirurgen, bloedverlies >2000cc, en iatrogene intra-abdominale beschadiging

peroperatief (en/of postoperatief). De relevantie van enkele van deze bevindingen worden ondersteund in de literatuur: de studie van Haferkamp et al.² toont aan dat metastase een significante, negatieve rol speelt in de prognose van patiënten.

Factoren die blijkbaar geen duidelijke invloed op de prognose tonen (weliswaar zonder statistische analyse) zijn de operatietijd, de leeftijd, de ligging en diameter van de tumor, pre- en postoperatief Hb en creatinine en evenmin de uitgebreidheid van de tumor thrombus. Dit laatste wordt bevestigd in de literatuur^{6,7}.



Figuur 1: Schematische voorstelling van een niercelcarcinoom met tumor thrombus [2]: A in de vena renalis; B in de vena cava, infra-diafragmatisch; C in de vena cava, supra-diafragmatisch.



Figuur 2: Peroperatief beeld van de veneuze tumor trombus tijdens een tumornefrectomie met cavotomie rechts. De vena cava is geteugeld tijdens de thrombectomie.

Bijzonder is ook de eerste patiënt, met een relatief hoge Charlson comorbiditeit score (8), en aanwezige hersenmetastase, waarbij men zou verwachten dat het herstel van de patiënt moeizaam zou verlopen. Toch is deze patiënt ongecompliceerd hersteld; mogelijk doordat de operatie minimaal invasief, laparoscopisch werd verricht, met relatief weinig bloedverlies (700cc) en beperkt chirurgisch trauma⁵. Dit in tegenstelling tot de daaropvolgende open nefrectomie (eveneens bij een patiënt met een hoge Charlson comorbiditeit score van 9), maar met significant meer bloedverlies (3500cc). Post-operatief ontstonden er hierbij verschillende complicaties. Het is echter moeilijk om het succes van deze ingreep te beoordelen gezien er postoperatief iatrogene schade werd verricht door een pleura punctie, met leverperforatie en sepsis tot gevolg. In het overzicht merken we ook een duidelijke leercurve in de vier operaties verricht door dezelfde combinatie van chirurgen, versus de twee operaties met elk een combinatie die verschilde.

Conclusie

Naast de comorbiditeit van de patiënt, het tumorstadium en de aanwezigheid van metastase, spelen de vaardigheid en ervaring van het operatieteam en het ongecompliceerd verloop van de operatie de belangrijkste rol in de prognose van deze behandeling.

Uit ons onderzoek lijken een Charlson comorbiditeit score ≥ 9 , aanwezigheid van metastase, bloedverlies >2000 cc, en iatrogene schade een negatief effect op de prognose; terwijl bloedverlies <2000 cc, een korte hospitalisatieduur (<15 dagen) en behandeling door eenzelfde operatieteam een positief effect hadden op prognose. Dit is een relevante bevinding voor een optimale inplanning en het verloop van toekomstige nefrectomieën met cavotomie. Gezien de lage aantallen van deze complexe ingrepen, lijkt centralisatie van deze tumoren zinvol.

Literatuur

1. European Association Urology. Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Internet]. 1st ed. 2015 [cited 10 December 2015]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Cancer-2015-v2.pdf>.
2. Haferkamp A, Bastian P, Jakobi H, Pritsch M, Pfitzenmaier J, Albers P et al. Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus Extension Into the Vena Cava: Prospective Long-Term Followup. *The Journal of Urology*. 2007;177(5):1703-1708.
3. Kirkali Z, Van Poppel H. A Critical Analysis of Surgery for Kidney Cancer with Vena Cava Invasion. *European Urology*. 2007;52(3):658-662.
4. Kaplan S, Ekici S, Doğan R, Demircin M, Özen H, Paşaoğlu I. Surgical management of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *The American Journal of Surgery*. 2002;183(3):292-299.
5. Jansen I, Van Dooren V, Bender M, Fossion L. Case report: laparoscopische radicale nefrectomie bij uitgebreide renale veneuze thrombose. *Medisch Journaal*, 2014, nr.2: 99-100.
6. Lambert E, Pierorazio P, Shabsigh A, Olsson C, Benson M, McKiernan J. Prognostic Risk Stratification and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Surgical Treatment for Renal Cell Carcinoma with Vascular Tumor Thrombus. *Urology*. 2007;69(6):1054-1058.
7. Moinzadeh A, Libertino J. Prognostic Significance of Tumor Thrombus Level in Patients With Renal Cell Carcinoma and Venous Tumor Thrombus Extension. Is All T3b the Same?. *The Journal of Urology*. 2004;171(2):598-601.

Case Reports:

2012 Patiënt #1: Deze 66-jarige man met een Charlson comorbiditeit score van 8 werd gediagnosticeerd met een cT3aNxM1 niertumor links van 6,5cm, en vermoeden van hersenmetastase.

De man onderging een laparoscopische cytoreductieve tumornefrectomie links + cavotomie (uroloog) 21/06/2012. De ingreep duurde 315min en het geschatte bloedverlies bedroeg 700cc. Peroperatief diende de man 2 x gewisseld te worden van operatiehouding omdat de niertumor in rechter lumbotomie houding werd benaderd en de vena cava in linker lumbotomiehouding. De vaatchirurg assisteerde de ingreep en stond stand-by voor het geval een open conversie nodig zou geweest zijn.

Postop is de man 1 nacht naar de bewaakte afdeling gegaan (Medium Care) en na 6 dagen hospitalisatie mocht hij het ziekenhuis verlaten. Het postoperatief traject was ongecompliceerd.

Na de ingreep heeft de man nog 6 maanden geleefd.

Pathologie toonde een pT3a NxMx heldercellig RCC, Fuhrmann graad IV, van 6,5 cm diameter, met invasie in de vena cava, R1

2012 Patiënt #2: Een 58-jarige man, met een Charlson comorbiditeit score van 9, werd gediagnosticeerd met een cT3bNxM1 niertumor links van 12,5 cm, met vermoeden van pulmonale metastase.

De man onderging een open cytoreductieve tumornefrectomie links (uroloog) + cavotomie (vaatchirurg¹) 19/09/2012. De operatieduur betrof 313min en het geschatte bloedverlies 3500cc. Peroperatief werd accidenteel de galblaas geperforeerd, wat overhecht werd. Postop verbleef de man 2 nachten op de intensieve zorgen afdeling (ICU) wegens belaste ventilatie (pulmonale metastase). Het postoperatief traject verliep gecompliceerd. Hij kreeg bloedtransfusie. Omwille van een acute buik enkele dagen later onderging de man een second look laparotomie waarop fascianecrose werd gezien van de psoas. Daarna ging hij terug naar de ICU. De man ontwikkelde reactief pleuravocht in de rechter thoraxholte. De longarts besloot tot een punctie/drainage van deze collectie, waarbij een iatrogenische leverperforatie en secundair septisch beeld ontstond.

Na 2.5 maanden hospitalisatie overleed de man in het ziekenhuis.

Pathologie toonde een pT3b NxMx sarcomatoïd gedifferentieerd, heldercellig RCC, Fuhrmann graad IV, van 12,5 cm diameter, met vena cava invasie, R1.

2013 Patiënt #3: Een 70-jarige man met een Charlson comorbiditeit van 4, werd gediagnosticeerd met een cT3cNxMO niertumor rechts van 19 cm.

De man onderging een open tumornefrectomie rechts (uroloog) + cavotomie (vaatchirurg¹) 25/09/2013. De operatieduur betrof 204min en het geschatte bloedverlies 1300cc. De man kreeg 4 E Packed Cells bloedtransfusie postop en verbleef 1 nacht op de ICU. Het postoperatief traject was ongecompliceerd.

De man kon het ziekenhuis in goede algemene toestand verlaten na 9 dagen hospitalisatie. Hij leeft nog steeds. †

Pathologie toonde een pT3c NxMx heldercellig RCC, Fuhrmann graad III, van 19 cm diameter, met vena cava invasie, R0.

2013 Patiënt #4: Een 78-jarige dame met een Charlson

comorbiditeit score van 5, werd gediagnosticeerd met een cT4NxMO niertumor rechts van 13,5cm.

De dame onderging 26/09/2013 een open tumornefrectomie via thoracofrenicolaparotomie (uroloog + chirurg), welke 230 min duurde. De niertumor woog 1800 gram. Het geschatte bloedverlies bedroeg 4200 cc, waarvoor 4 eenheden Packed cells en 2 eenheden Fresh Frozen Plasma werden toegediend peroperatief.

De dame verbleef postoperatief 2 nachten op de ICU en ontwikkelde als complicatie een delier en een chylothorax waarvoor thoraxdrainage. Na 15 dagen hospitalisatie kon de dame in goede algemene toestand het ziekenhuis verlaten. Ze overleed 9 maanden postoperatief ten gevolge van metastase.

Pathologie toonde een pT4 NxMx sacromatoid gedifferentieerd RCC van 13,5 cm diameter, met invasie in de vena cava, de lever en het diafragma, R1.

2015 Patiënt #5: Een 61-jarige man met Charlson comorbiditeitscore van 11 werd gediagnosticeerd met een cT3NOM2 niertumor rechts van 10 cm, met vermoeden van pulmonale en hepatische metastase.

De man onderging een open tumornefrectomie (uroloog) met cavotomie (vaatchirurg²) via thoracofrenicolaparotomie 28/07/2015. De ingreep duurde 255 min en peroperatief ontstond accidenteel een ureterletsel rechts waarvoor pyeloplastiek rechts + JJ-stent. Hij verloor 8500cc bloed, waarvoor bloedtransfusie met 14 eenheden Packed cells en 8 eenheden Fresh Frozen Plasma.

Postoperatief verbleef de man 2 nachten op de ICU. Hij ontwikkelde intra-abdominale abcessen, naast een morfine intoxicatie. Hij werd ontslagen na 1.5 maanden hospitalisatie en overleed een week later in zijn thuissituatie.

Pathologie toonde een pT3b NxMx heldercellig RCC met rhabdoïde differentiatie, Fuhrmann graad IV, 8 cm diameter, met angioinvasie en invasie in de vena cava, R1.

2015 Patiënt #6: Deze 70-jarige man met een Charlson comorbiditeit score van 6, werd gediagnosticeerd met een cT3bNxMO niertumor rechts van 12 cm.

26/11/2015 Onderging hij een open tumornefrectomie rechts (uroloog) + cavotomie (vaatchirurg¹). De operatieduur betrof 197min en het geschatte bloedverlies 950cc. De man verbleef 1 nacht op de ICU. Het postoperatief traject was ongecompliceerd en hij kon het ziekenhuis in goede algemene toestand verlaten na 8 dagen hospitalisatie. Hij leeft nog steeds.

Pathologie toonde een pT3b NxMx heldercellig RCC, Fuhrmann graad III, 12 cm diameter, met invasie in de vena cava, R0.

Tabel 1: Pre-operatieve patiënten karakteristieken

Patiënt nr	Leeftijd (j)	Diagnose	Charlson score	TNM preop	Zijde	Diameter (cm)	Metastase
1	66	2012	8	cT3a N0 M1	Links	6,5	Hersenen
2	58	2012	9	cT3b N0 M1	Links	12,5	Pulmonaal
3	70	2013	4	cT3 N0 M0	Rechts	19	x
4	78	2013	5	cT4 N0 M0	Rechts	13,5	Hepatisch & diafragma
5	61	2015	11	cT3 N0 M2	Rechts	10	Pulmonaal & hepatisch
6	70	2015	6	cT3b N0 M0	Rechts	12	x

Tabel 2: Peroperatieve patiënten karakteristieken

Pt nr	Ingreep	OK-duur (min)	EBL (cc)	Benadering	Postop	Transfusiebehoefte
1	Cytored LRN + cavotomie	315	700	Laparoscopie	1 n MC	x
2	Cytored ORN + cavotomie	313	3500	Laparotomie	2 n ICU	Ja, multipel
3	ORN + cavotomie	204	1300	Laparotomie	1 n ICU	4 E PC
4	ORN + cavotomie	230	4200	Thoracofrenicol aparotomie	2 n ICU	4 E PC, 2 E FFP
5	ORN + cavotomie	255	8500	Thoracofrenicol aparotomie	2 n ICU	14 E PC, 8 E FFP
6	ORN + cavotomie	197	950	Laparotomie	1 n MC	x

EBL = *geschatte bloedverlies*; Cytored = *cytoreductieve*; LRN = *laparoscopische radicale tumornefrectomie*; ORN = *open radicale tumornefrectomie*; MC = *Medium Care*; ICU = *Intensieve zorgen*; PC = *Packed Cells*; FFP = *Fresh Frozen Plasma*

Tabel 3: Post-operatieve patiënten karakteristieken. Complicaties

Pt nr	Complicaties	Opnameduur	Pathologie	Overleving
1	x	6 d	pT3a hRCC, Fuhrmann gr IV, R1	6 Maanden, †
2	Second look laparotomie, pleuravocht, iatrogene leverperforatie, sepsis	90 d	pT3b sarcomatoïd hRCC, Fuhrmann gr IV, R1	Abstinentie, †
3	x	9 d	pT3c hRCC, Fuhrmann gr III, R0	Leeft
4	Delier, chylothorax	15 d	pT4 sacromatoïd RCC, R1	9 Maanden, †
5	Intra-abdom abcessen, morfine intoxicatie	45 d	pT3b rhabdoïd hRCC, Fuhrmann graad IV, R1	2 Maanden, †
6	x	8 d	pT3b hRCC, Fuhrmann graad III, R0	Leeft

hRCC = *heldercellig renaalcel carcinoom*; R1 = *positief chirurgisch snijvlak*

Bundeling van expertise voor zeldzame bijnierkanker

Op 22 november 2015 promoveerde Thomas Kerkhofs, arts-onderzoeker van Máxima Medisch Centrum (MMC), aan de Universiteit van Maastricht. Hij deed onderzoek naar bijnierschorskanker bij MMC hoogleraar en dé expert op het gebied van bijnierschorscarcinoom, professor Harm Haak. Bijnierschorscarcinoom is een zeldzame agressieve kanker van de bijniere, die moeilijk te ontdekken is en moeilijk te behandelen. Jaarlijks telt Nederland maar 20 nieuwe patiënten. MMC is het coördinerend expertise centrum van Nederland.

Hoe ben je in MMC terechtgekomen?

Ik ben een echte Maastrichtenaar, groeide er op en studeerde er geneeskunde. Door de speling van het lot belandde ik voor het co-schap Interne in MMC Eindhoven. Daar leerde ik Harm Haak en Ilse Hermesen kennen, die onderzoek deden naar bijnierschorskanker. Het onderwerp en hun enthousiasme daarvoor intrigeerden me. Toen ik een half jaar later een gecombineerde klinische en wetenschappelijke stage bij hen kon doen, heb ik die kans met beide handen aangegrepen.

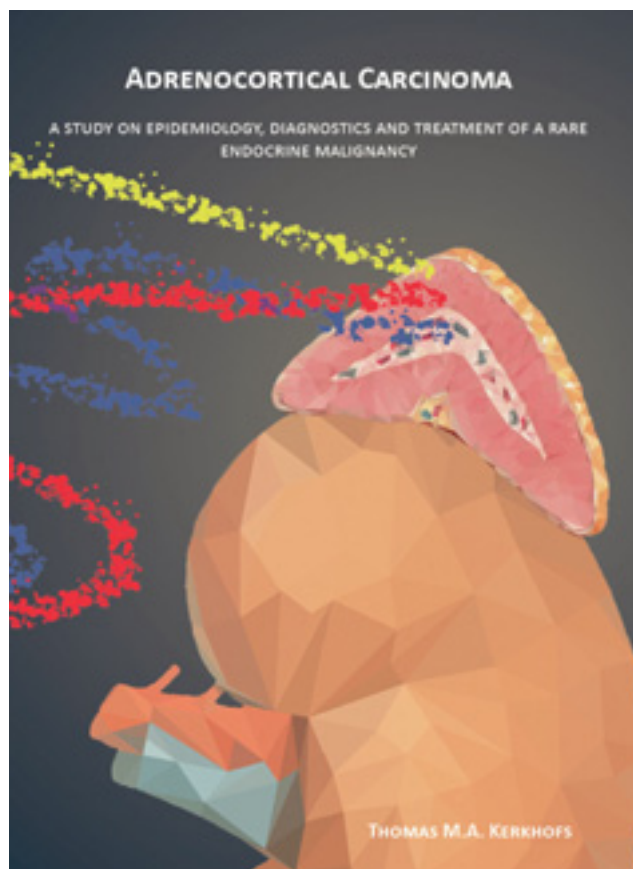
Is toen ook je promotieonderzoek begonnen?

De combi-stage beviel zo goed, dat die naadloos is overgegaan in promotie onderzoek. Ik werd escalatie-arts bij MMC: diensten draaien in de avonden en weekenden. Drie jaar lang werkte ik buiten kantooruren als arts en had ik overdag tijd om aan het onderzoek te besteden. Ik heb veel dagen en nachten in het ziekenhuis doorgebracht. Het was druk, maar het is een mooie constructie om onderzoek te kunnen doen zonder je druk te hoeven maken over financiering.

Wat was de meest opvallende bevinding uit je onderzoek?

Twee bevindingen zijn potentieel van grote invloed op de dagelijkse praktijk. We hebben de waarde bevestigd van een nieuwe diagnostische urinetest die goed blijkt te kunnen differentiëren tussen kwaadaardige en onschuldige bijniertumoren. Hopelijk krijgt de urine test een plek in de diagnostiek, want die kan patiënten makkelijk en snel geruststellen wanneer een gevonden gezwel niet kwaadaardig blijkt te zijn. Ook hebben we laten zien dat het opereren van bijnierkanker in een gespecialiseerd centrum als MMC een betere overlevingskans geeft. Ons voorstel is de zorg rond bijnierkanker te centraliseren in academische centra plus MMC. Voor het chirurgische stukje hebben we de meerwaarde daarvan aangetoond, maar nog niet voor de nabehandeling. Gezien de zeldzaamheid van de aandoening moeten dat in Nederland maximaal 4 of 5 centra zijn. Met 20 patiënten per jaar is daar geen zinvolle norm voor te stellen en zijn we afhankelijk van een goede onderlinge én internationale samenwerking.

In MMC wordt iedere patiënt besproken in een multidisciplinair team voor neuro-endocriene tumoren met een endocrinoloog, oncoloog, chirurg, radioloog, radiotherapeut en patholoog.



Daarnaast werken we op wetenschappelijk vlak wereldwijd samen met andere centra. Ondanks het geringe aantal patiënten in Nederland lukt het ons qua organisatie internationaal een zinvolle bijdrage te leveren. De goede infrastructuur en inspanningen van prof. Haak om patiënten bij elkaar te houden en in te brengen in één grote studie zijn de sleutel tot succes. Zo dragen we bij aan een Europese database én kunnen we zelf ook onderzoek doen met die database.

Heb je dieptepunten en hoogtepunten gekend?

Natuurlijk is het wel eens moeilijk geweest, maar nooit onoverkomelijk. Bij individuele studies heb ik wel gedacht dat het niet meer goed zou komen. Uiteindelijk lukt het wel, maar misschien

minder mooi dan gewild. Het is vooral moeilijk om iedereen gemotiveerd te houden en internationaal mensen aan te zetten tot het leveren van data.

Het begeleiden van patiënten was een wezenlijk onderdeel van het promotietraject en had voor mij absolute meerwaarde. Ik heb patiënten vanaf begin tot einde gevolgd! Kwaliteit van leven en opbrengst en afwegingen: ik vind het leuk om met patiënten de afwegingen en de juiste keuzes te maken.

Wat zijn je toekomstplannen?

Ik ben nu bezig met mijn specialisatie tot internist in Maastricht. Uiteindelijk wil ik oncoloog worden en wil ik zeker doorgaan met onderzoek doen. Het onderzoek doen heeft me gepakt. De omslag is gekomen tijdens de combi-stage. Wat het is? Nieuwsgierigheid. Grenzen verleggen. Ik wil ook graag verder met de neuro-endocrine tumoren.

Nu ben ik nog betrokken bij de begeleiding van mijn opvolgster, Hester Ettaieb en er zijn genoeg ideeën voor nieuw onderzoek. Bijvoorbeeld een studie naar het effect van bestraling na succesvolle operatie van bijnierschorscarcinoom. Of farmacogenetica van en interacties met Mitotane (de standaard therapie). Of nieuwe klassen geneesmiddelen zoals 'targeted therapy' en immunotherapie. Of genetische typering van tumoren. Er is nog veel onontgonnen terrein op het gebied van bijnierschorscarcinoom.



‘Samen geven we mensen met bekkenbodemp Problemen de beste zorg’ Patiënt de grote winnaar van Bekkenzorg Máxima

De expertise van alle mogelijke aandoeningen rondom het bekken is in MMC gebundeld in één gespecialiseerd centrum: Bekkenzorg Máxima. Mannen, vrouwen en kinderen kunnen hier allen terecht. Binnen het centrum bestaat nauwe samenwerking tussen alle betrokken disciplines om klachten te verhelpen of verlichten. Gynaecoloog Joggem Veen en uroloog Rik de Jongh vertellen.

Meer dan een miljoen Nederlanders, jong en oud, hebben last van problemen rondom de bekkenbodem. Veelvoorkomende klachten zijn niet goed kunnen uitplassen of ontlasten, de plas of ontlasting niet kunnen ophouden, heel vaak moeten plassen of pijn bij het vrijen. “Het gebied rond de bekken is slechts een klein onderdeel van het lichaam, maar het vereist vele betrokkenen wanneer we klachten willen behandelen. Voorheen moesten we patiënten daarvoor in een cirkel rond verschillende specialisten sturen. Nu is de zorg écht rond

de patiënt gecentreerd. Alle betrokken specialismen zijn samengebracht”, aldus gynaecoloog Veen. Doel hiervan is patiënten direct duidelijkheid bieden.

Samen sterker

Voor het behandelen van dit uiteenlopende scala aan bekkenbodemp Problemen staat er bij Bekkenzorg Máxima een toegewijd team van professionals klaar. Gynaecologen, urologen,



chirurg, maag-, darm-, leverarts, bekkenbodempfysiotherapeuten, continëntieverpleegkundigen (en indien nodig de seksuoloog) maken gebruik van elkaars expertise en tillen op die manier de zorg naar het hoogste niveau. De continëntieverpleegkundigen vormen de spin in het uitgebreide web van de bekkenzorg. Bijzonder is dat ook pijnspecialisten deel uitmaken van dit multidisciplinaire team. Hun inspanningen zijn erop gericht om chronische pijnklachten te verlichten, zodat de patiënt in het dagelijks leven zo goed mogelijk kan blijven functioneren. Bekkenzorg Máxima is een uitkomst voor patiënten met complexe klachten in de onderbuik of patiënten met terugkerende verzakkingklachten en ongewild urineverlies. "Vooral zij hebben baat bij vertrouwde zorg en een brede medische benadering zoals deze binnen Bekkenzorg Máxima aangeboden wordt", aldus Veen.

Complexe problemen

"Binnen het centrum werken we met getrapte zorg. Laagcomplexere aandoeningen blijven terugkomen in het reguliere spreekuur. Hoogcomplexere aandoeningen zoals prolapsklachten met incontinentie voor urine en feces bespreken we in het multidisciplinaire ochtendspreekuur, zodat patiënten slechts één keer hun verhaal hoeven doen. Het vindt tweewekelijks plaats op locatie Eindhoven. Voor de middelcomplexere behandelingen kunnen we elkaar tijdens het middagspreekuur direct om advies vragen en meekijken", aldus Veen. Deze tussengroep hoeft in principe maar door één specialist gezien te worden, maar kan aanvullend advies gebruiken. "Onze specialismen hebben vaak raakvlakken die we op deze manier benutten. Dat heeft een grote toegevoegde waarde. Ruim 85% van de patiënten kan nog steeds gezien worden door één specialist, het gaat om de groep patiënten met complexe aandoeningen die we gezamenlijk willen zien. Dat zijn de probleemgevallen die we bundelen voor efficiëntere zorg. De zorg wordt georganiseerd rondom de patiënt, waardoor er minder verwijzingen nodig zijn. Indien nodig wordt er ook samen geopereerd", vult De Jongh aan.

Voorbereiding en screening

De wachttijd voor de patiënt wordt tot een minimum beperkt. Medische onderzoeken die nodig zijn, worden vroegtijdig ingepland en vinden zoveel mogelijk op één dag plaats. Rik de Jongh, uroloog: "Door een grondige voorbereiding en centrale screening komt de patiënt direct bij de juiste specialist terecht. Wel kan die screening altijd efficiënter; we willen de patiënt graag direct op het juiste spreekuur hebben. Een juiste selectie is daarvoor van belang, zowel bij de huisarts als bij interne doorverwijzingen. De zeer beperkte informatie die beschikbaar is voor de triage, afkomstig van vragenlijsten, bemoeilijkt dat. Er vindt daarom continu evaluatie plaats." Waar mogelijk volgt tijdens het eerste consult al een behandelvoorstel. Voorbeelden hiervan zijn medicatie, bekkenfysiotherapie, behandeling met een steunpessarium of een operatie. "Die snelle en efficiënte aanpak is mogelijk doordat alle professionals die bij het onderzoek en de behandeling nodig zijn allen op hetzelfde moment aanwezig zijn op de polikliniek op locatie Eindhoven."

Uitgebreide kennis

"We zijn een jong maar ervaren team dat expertise opbouwt en gecompliceerde behandelingen uitvoert. De opgedane kennis delen we graag", aldus Veen. Dit gebeurt onder andere met de eerste lijn. Patiënten worden na diagnose en opstellen van een behandelplan vaak terugverwezen naar huisarts of fysiotherapeut. Veen: "De lijnen zijn kort, dit geeft een sterk wij-gevoel. Persoonlijk vind ik het erg nuttig; ik kijk graag over de grenzen van mijn eigen vakgebied. Dat maakt me een betere arts. We zijn met Bekkenzorg Maxima hard bezig om een kenniscentrum te worden, ook voor patiënten buiten de regio Zuidoost-Brabant."

Waqar Farid, arts-assistent chirurgie 'Car detailing is gekkenwerk'

Arts-assistent Waqar doet aan 'car detailing'. Van polijsten tot kleien; hij doet er werkelijk alles aan om de kilometers van Rotterdam naar Máxima Medisch Centrum dagelijks in stijl af te leggen.

Twee à drie keer per jaar krijgt Waqar's auto een complete poetsbeurt. Dat is bij hem niet het gewoonlijke schoonmaken met tuinslang en stofzuiger. Zelfs de motorruimte moet spik en span zijn. "Kort gezegd onderhoud ik de auto op een extreme manier. Zowel het interieur als het exterieur wordt onder handen genomen. Het doel is: auto's nog mooier maken dan het showroommodel. En daar kun je heel ver in gaan. Het geeft een kick om het resultaat van mijn werk te zien."

Uit de hand gelopen

Sinds 2014 werkt Waqar in MMC en sinds juli heeft hij ook een opleidingsplek weten te bemachtigen. Al sinds zijn zevende weet hij dat hij chirurg wil worden. Maar ook zijn interesse voor auto's begon al op jonge leeftijd. Zijn activiteiten in de detailing startten naar aanleiding van een kras op zijn auto twee jaar geleden. Hij moest en zou de kras wegwerken. Inmiddels lijkt de hobby wat uit de hand gelopen. "Het is echt een jongensding. Ik ben het type dat alles graag zelf wil doen in plaats van naar een garage te rijden."

Krasstraat

Wasstraten bieden de meest uitgebreide poetsprogramma's aan, maar dat is in de detailing absoluut not done. Het wordt zelfs de 'krasstraat' genoemd. Waqar legt uit: "De borstels zijn te ruw, waardoor het vuil in de lak wordt gekrast. Daarom moet de auto met



de hand gewassen worden." Daarnaast behoort ook kleien, polijsten, lakonderhoud en waxen tot de onderhoudsbeurt. Voor de velgen volgt nog een tweede programma, aangezien daarvoor niet dezelfde spullen gebruikt mogen worden. "Het is gekkenwerk, maar daarnaast is het ook sociaal en gezellig. Er zijn veel mensen die zich hiermee bezig houden en elkaar opzoeken."

Twee emmers

Na enkele maanden rijden is het onderhoud volgens Waqar weer hard nodig. Tussendoor wast hij de auto 'gewoon'. Dat wil zeggen met washandschoenen en twee emmers; één om de vuile handschoenen in te wassen en één met fris water. "Het gaat mij niet om de auto zelf, want ik heb een doodnormale auto die heel wat kilometers op de teller heeft. Het is voor mij pure ontspanning. Tussen werk, studie en mijn gezin door maak ik tijd vrij voor deze hobby. Maar het kan extremer, veel anderen nemen zelfs deel aan wedstrijden. Voor mij blijft het bij tijdverdrijf."



Promoties in het nieuws

Effecten geneesmiddelen bij diabetes type 2

Type 2 diabetes mellitus en de daarmee geassocieerde hart- en vaatziekten vormen een groot gezondheidsprobleem. De huidige behandelmethodes bestaan uit het verlagen van de glucosewaarden en behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Het proefschrift van internist Pleun Wouters-van Poppel geeft inzicht in de effecten van een nieuw glucoseverlagend geneesmiddel op de bloedvatwand en inzicht in de behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten door Chinese kruiden. Het onderzoek draagt bij

aan het beter begrijpen van de rol van de ontstekingsbevorderende stof interleukine-1 β in het ontstaan van diabetes mellitus type 2 en laat zien dat sommige personen baat kunnen hebben bij het remmen van interleukine-1 β . Meer onderzoek is nodig om te bepalen wat de meest geschikte categorie van patiënten is die voordeel kan hebben bij deze behandeling. Zodoende kunnen mensen met diabetes beter op maat worden behandeld. Wouters-van Poppel promoveerde in december aan de Radboud Universiteit Nijmegen op dit onderwerp.

Nieuws

Europese erkenning MMC als expertisecentrum zeldzame aandoeningen

MMC heeft van het ministerie van VWS drie benoemingen ontvangen als Europees expertisecentrum voor zeldzame aandoeningen: bijnierschorskanker, neuro-endocriene tumoren en het

buikwandpijnsyndroom ACNES. De erkenningen zijn uniek voor een niet-academisch ziekenhuis en toont de excellente zorg die MMC te bieden heeft op het gebied van deze zeldzame ziekten.

Effect secundaire banding blijkt kleiner dan gedacht

Bij onvoldoende gewichtsverlies na een gastric bypass behoort een maagband tot de mogelijkheden. Martine Uittenbogaart, arts-onderzoeker bariatrische chirurgie in MMC, onderzocht de effectiviteit en veiligheid van 'secundaire banding' bij een geselecteerde groep patiënten. Uit het onderzoek blijkt dat secundaire banding inderdaad zorgt voor extra gewichtsverlies, maar slechts in beperkte mate. De



complicaties en daardoor benodigde reoperaties maken de operatiemethode op dit moment niet geschikt om aan te bieden aan alle patiënten met onsuccesvol gewichtsverlies. Dit onderzoek zal op korte termijn leiden tot verder onderzoek naar obesitas en daaraan gerelateerde aandoeningen.

Stamcellen voorkomen hersenschade bij vroeggeboorte

Wetenschappers van Maastricht UMC+, MMC en Athersys Inc. hebben aangetoond dat stamcellen succesvol kunnen worden ingezet om hersenschade bij vroeggeborenen te voorkomen. Een tekort aan zuurstof in het kwetsbare brein van de premature baby kan leiden tot aanzienlijke gezondheidsbeperkingen op lange termijn. Tegen ernstig aangeboren hersenletsel als gevolg van zuurstoftekort is tot op heden geen remedie. De onderzoekers hopen daar met stamceltherapie in de toekomst verandering in te brengen. Na een periode van zuurstoftekort treedt onder andere een ontstekingsreactie op in het brein. Stamcellen zouden een neuro-

beschermende werking hebben en de ontstekingsreactie tegengaan. In de preklinische studie van de Maastrichtse onderzoekers werden specifieke stamcellen, Multipotent Adult Progenitor Cells (MAPC's), ingezet bij premature foetussen van schapen die te kampen hadden met zuurstofgebrek. De stamceltherapie zorgde daarnaast ook voor een afname in het aantal insulten als gevolg van zuurstoftekort. Tevens werd de duur van dergelijke aanvallen korter. De resultaten van het onderzoek zijn gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift Journal of Neuroinflammation.

Virtueel thuis vanaf kinderafdeling



Dankzij een virtual reality bril wanen patiënten op de kinderafdeling zich even in hun vertrouwde omgeving. Via een live-verbinding in combinatie met de bril is contact met het thuisfront mogelijk en kan het kind 180 graden rondkijken. Het innovatieve concept, genaamd VisitU, wordt half november gelanceerd op de kinderafdeling van MMC Veldhoven. Bij bewezen succes zal het ook op andere afdelingen in het ziekenhuis worden geïntroduceerd. VisitU is ontwikkeld door arts-onderzoeker Stefan van Rooijen van Máxima Medisch Centrum, met ondersteuning van het Radboud RShape Innovation Center in Nijmegen. Van Rooijen: "Als ouder wil je je kind beschermen. Je wil er voor je kind zijn, zeker bij een stressvolle gebeurtenis als een ziekenhuisopname. Maar niet iedereen is in staat om elke dag naar het ziekenhuis te komen. VisitU brengt ouders en kinderen bij elkaar, 24 uur per dag." Maar liefst zeventig procent van de ondervraagde ouders is ervan overtuigd dat dit het herstel van hun kind zal bevorderen. Het nieuwe concept blijft de komende maanden in ontwikkeling.

Borstcentrum Máxima brengt gevolgen borstsparende operaties in beeld

Een borstsparende operatie kan vervorming van de borst tot gevolg hebben. Om patiënten hierop voor te bereiden ontwikkelde Borstcentrum Máxima een fotoboek. Voor haar opleiding tot verpleegkundig specialist deed Angelique Brands in 2013 onderzoek naar de verbetermogelijkheden in voorlichting en begeleiding op mogelijke cosmetische gevolgen van een borstsparende behandeling. Voor voorlichting en begeleiding bestonden al diverse boeken met foto's van (ex)borstkanker-patiënten, voornamelijk gericht op borstamputaties en reconstructies. Tijdens het onderzoek van Brands kwam de wens van patiënten naar voren om over een fotoboek met alleen borstsparende behandelingen te beschikken. Het boek toont 96 patiënten die tussen 2008 en 2009 zijn behandeld in MMC. De foto's in het boek 'vertellen' de unieke verhalen van deze patiënten.



Extra progesteron voorkomt nieuwe miskraam niet

Toediening van progesteron in het eerste trimester verbetert de zwangerschapsuitkomst van vrouwen met herhaalde miskramen niet. Dat publiceerden onderzoekers van het AMC onlangs in The New England Journal of Medicine. Gynaecoloog Carolien Koks van Máxima Medisch Centrum nam deel aan het onderzoek. Het hormoon progesteron wordt veelvuldig voorgeschreven bij vrouwen die te maken krijgen met onverklaarde herhaalde miskramen. Naar nu blijkt is dit zonder effect op de uitkomst van de zwangerschap. Deze conclusie volgt uit de zogenaamde PROMISE-trial die door het

AMC samen met 8 Nederlandse ziekenhuizen en 36 Engelse ziekenhuizen werd uitgevoerd onder 1568 vrouwen. De onderzoekers moesten concluderen dat het aantal levendgeborenen in de groep die progesteron kreeg niet verschilde van de groep die een placebo kreeg. Conclusie: toediening van extra progesteron heeft geen effect op de uitkomst van een zwangerschap. Overigens heeft de toediening van progesteron ook geen nadelige bijwerkingen voor de vrouw of de zwangerschap.

JBZ en MMC werken in Diabetes Expertise Centrum samen aan vernieuwende diabeteszorg

Het Jeroen Bosch Ziekenhuis en Máxima Medisch Centrum trekken samen op om de Brabantse diabeteszorg vanuit de vraag van de patiënt in te richten. Beide ziekenhuizen hebben onlangs een intentieovereenkomst getekend voor samenwerking in het toekomstige Diabetes Expertise Centrum (DEC). Internisten Paul Bouter (JBZ) en Louis Lieveise (MMC) namen het initiatief hiertoe, zowel interne als externe partijen worden bij de realisatie van het DEC betrokken. In het Diabetes Expertise Centrum wordt het

zorgaanbod afhankelijk van de behoefte van de patiënt georganiseerd. Zelfmanagement van de diabetespatiënt staat daarin centraal. Het DEC wil op innovatieve wijze ondersteuning bieden aan patiënten en huisartsen en praktijkondersteuners in de eerste lijn. Naast opleidingsplatform en het delen van kennis met de eerste lijn wil het DEC als regionaal expertise centrum voor complexere diabeteszorg fungeren.

Vier ziekenhuizen in Zuidoost-Brabant starten als eerste met NVVC Connect atriumfibrilleren

De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) heeft eind 2015 het startschot gegeven voor het project NVVC Connect atriumfibrilleren. Het Catharina Ziekenhuis, het Elkerliek ziekenhuis, Máxima Medisch Centrum en het St. Anna Ziekenhuis hebben hun samenwerkingsproject 'Netwerk Atriumfibrilleren' als eerste regio ingebed in het kwaliteitsproject Connect. Doel van dit landelijk project is de zorg voor patiënten met atriumfibrilleren verder te verbeteren door de organisatie rond het behandelingsproces te optimaliseren. Binnen de deelnemende ziekenhuizen is een speciale AF-poli ingericht. De vier ziekenhuizen sloegen vorig jaar al de handen ineen om patiënten met hartritmestoornissen nog beter te kunnen behandelen. Connect atriumfibrilleren is een belangrijk

initiatief van de NVVC om de atriumfibrillerezorg in Nederland te optimaliseren in de samenwerkingsketen huisarts - cardioloog - verpleegkundige - apotheker - trombosedienst en patiënt. Belangrijke aspecten zijn het werken volgens richtlijnen, registratie, starten van AF-zorgpaden en communicatie en informatie aan patiënten. Om de kwaliteit van zorg voor patiënten met atriumfibrilleren goed te kunnen volgen, worden de resultaten van de behandeling gestructureerd geëvalueerd. Voor deze evaluatie wordt gebruik gemaakt van de uitkomstindicatoren zoals die zijn vastgesteld binnen Meetbaar Beter, een landelijk kwaliteitsinitiatief van hartcentra. Het Netwerk Atriumfibrilleren zal bovendien wetenschappelijk geëvalueerd worden.