

# Medisch Journaal



máxima  
medisch centrum



Arbeidsongeschiktheid  
na liesbreukoperatie

Dialyse

Ouderengeneeskunde





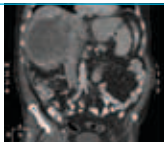



**40 jarig  
jubileum!**







## JAARGANG 40 - NUMMER 1 – 2011

- 3** **Editorial**  
Papyrus, M.J.K. de Kleine 
- 4** **Column**  
Opleidingen in de etalage, S.G. Oei
- 5** **Onderzoeken**  
Transmurale Palliatieve Zorg: evaluatie van de Palliatieve Zorg Unit Máxima Medisch Centrum Veldhoven  
F. Verhagen, M.J. Oostindiër, C.E. Jacobi, I. Herst en G. Vreugdenhil
- 10** Nifedipine-geïnduceerde veranderingen in het elektrohysterogram van vrouwen met dreigende vroeggeboorte: toepasbaarheid in de praktijk   
P.G.C. Vinken, C. Rabotti, M. Mischi, J.O.E.H. van Laar en S.G. Oei
- 18** Validatie van modellen die de kans op een sectio Caesarea na het inleiden van de baring voorspellen.  
C.J.M. Verhoeven, A. Oudenaarden, M.A.A. Hermus, M.M. Porath, S.G. Oei en B.W. Mol
- 24** Arbeidsongeschiktheid na een liesbreukoperatie. Indicatie voor neurectomie?  
M.J.A. Loos, Ch.H.C. Lemmers, E. Heineman, M.R.M. Scheltinga en R.M.H. Roumen
- 29** Klinische relevantie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in de besluitvorming bij patiënten met een mammacarcinoom en een positieve schildwachtklier  
I. van den Hoven, G.P. Kuijt, A.C. Voogd, M.W.P.M. van Beek en R.M.H. Roumen
- 37** **Beeldspraak**  
Inoperabel niercelcarcinoom   
L.M.C.L. Fossion, uroloog
- 39** **Observaties**  
Een benauwde zuigeling  
C.Y. Tang en M.J.K. de Kleine
- 42** Langdurig gebruik van methotrexaat en fracturen van de proximale tibia: drie casussen en een literatuuroverzicht   
A.J.L. Meier, A.M. van Tuyll van Serooskerken, H.C.J. Liberton, L.L.A. Kleijn, A.A.A. Westgeest, M.P.J. Polak en R.N.J. de Nijs
- 47** **CAT in 't bakkie**  
HbA1c en mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus type 2  
M. van Waalwijk
- 49** **Interviews**  
K. Moret  
De aspecten van de natriumbalans tijdens de hemodialysebehandeling en de effectiviteit van de dialysebehandeling
- 51** **De arts anders**  
Een hart dat klopt voor de Rabo-wielerploeg: cardioloog Jan Hoogsteen aan het woord 
- 53** **MMC in het nieuws**
- 56** **Afdeling belicht**  
Polikliniek ouderengeneeskunde 
- 58** **Wetenschappelijke publicaties MMC juli t/m december 2010**
- 62** **Auteursinstructies**



# www.isditjouwwereld.nl

Zet een kruisje bij de activiteiten die bij jou passen.



Heb jij 2 of meer kruisjes gezet? Surf dan snel naar:

**Máxima**  
medisch centrum



**www.isditjouwwereld.nl**

**máxima**  
medisch centrum

Het ziekenhuis is lid van de Vereniging  
Samenwerkende Topklinische opleidings Ziekenhuizen



## Papyrus

De bakermat van onze beschaving stond 5000 - 6000 jaar geleden in Soemerië, aan de samenvloeiing van Eufraat en Tigris. Drieduizend jaar voor Christus waren schrift en wiskunde al bekend in Egypte en via Egypte kwamen schrift, tekst, grammatica en taalwetenschappen enerzijds en wiskunde, meetkunde, mechanica en optica anderzijds naar West-Europa. De wetenschap bereikte ons zowel linksom via Noord-Afrika en Andalusïe als rechtsom via Byzantium. Als Alexander de Grote in 332 voor Christus Egypte veroverde, is de bibliotheek van Alexandrië de grootste van het Middellandse Zeegebied met meer dan 500.000 papyrusrollen.

We staan er niet elke dag bij stil hoe alle kennis en wetenschap ons heeft bereikt, zeker de afgelopen xenofobe jaren niet, maar zonder papyrus was er geen papier geweest en zonder wiskunde geen twitter. Via beroemde artsen als Avicenna, (voluit Abu Ali Al-Hoessein Ibn Abdoellah Ibn Sina), geboren in Balkh (toen Perzië, nu Afghanistan) in 980 en overleden in Kunduz !!! in 1037 en Maimonides, geboren in Córdoba in 1135 en overleden in Cairo in 1204 kwamen ook geneeskunst en geneeskunde naar ons toe.

Medisch Journaal bestaat dit jaar veertig jaar. Veertig jaar communicatie tussen specialisten van Sint Joseph Ziekenhuis / Máxima Medisch Centrum en artsen in de regio met geneeskunde en geneeskunst als onderwerp. In het licht van de geschiedenis is veertig jaar slechts een ogenblik. Medisch Journaal lijkt in zijn huidige vorm meer op de oud-Egyptische papyrusrol dan op de zes jaar oude Ruby-on-Rails architectuur van twitter. Het leidt geen twijfel dat Medisch Journaal in zijn huidige vorm geen veertig jaar meer meegaat. De huidige vorm zal nog wel worden gebruikt om in het tweede nummer van dit jaar terug te kijken op het verleden en voorspellingen te doen over de toekomst, maar de redactie daagt u uit om met initiatieven voor vernieuwing te komen. Voor het zover is nog een keer 'business as usual': over verloskundige zorg en palliatieve zorg, over



**Martin de Kleine,**  
hoofdredacteur

wiskundige modellen in de geneeskunde, voorkomen van arbeidsongeschiktheid, beeldspraak, benauwdheid, botbreuken en suikerziekte.

Over Maimonides gaat het verhaal dat hij sneller schreef dan God kon lezen en van Avicenna weten we dat hij o.a. publiceerde over de symptomen en de complicaties van diabetes mellitus. Voor beiden waren bovenstaande ziektebeelden niet nieuw en ze zouden benieuwd zijn geweest te lezen of er sindsdien iets is veranderd.

## Colofon

**hoofdredacteur** dr. M.J.K. de Kleine, kinderarts-neonatoloog **eindredacteur** dr. P.H.M. Kuijper, klinisch chemicus **redactievoorzitter** mw. dr. S. Houterman, epidemioloog **redactie** mw. dr. J. Emmen, klinisch chemicus i.o., mw. dr. P. Geomini, gynaecoloog, mw. M. Slotboom, dr. L.M.C.L. Fossion, uroloog dr. O.J. Repelaer van Driel, chirurg, dr. R.M.H. Roumen, chirurg dr. R.J.A.M. Verbunt, cardioloog, dr. H. P.J. Willems, internist-immunoloog-allergoloog **Redactie bureau Medisch Journaal** mw. Loes Teunissen | Máxima Medisch Centrum | Postbus 7777, 5500 MB Veldhoven | 040 - 8889715 | Fax 040 8889709 | e-mail: l.teunissen@mmc.nl | **Uitgever** Media Advies Eindhoven | Ekkersrijt 4406, 5692 DK Son | 0499 - 475326 | 06-20710675 | www.mediaadvies eindhoven.nl | info@mediaadvies eindhoven.nl | **Creatie en opmaak** Publik grafische vormgeving | Ekkersrijt 4406, 5692 DK Son | 0499 - 490069 | www.publik.nl

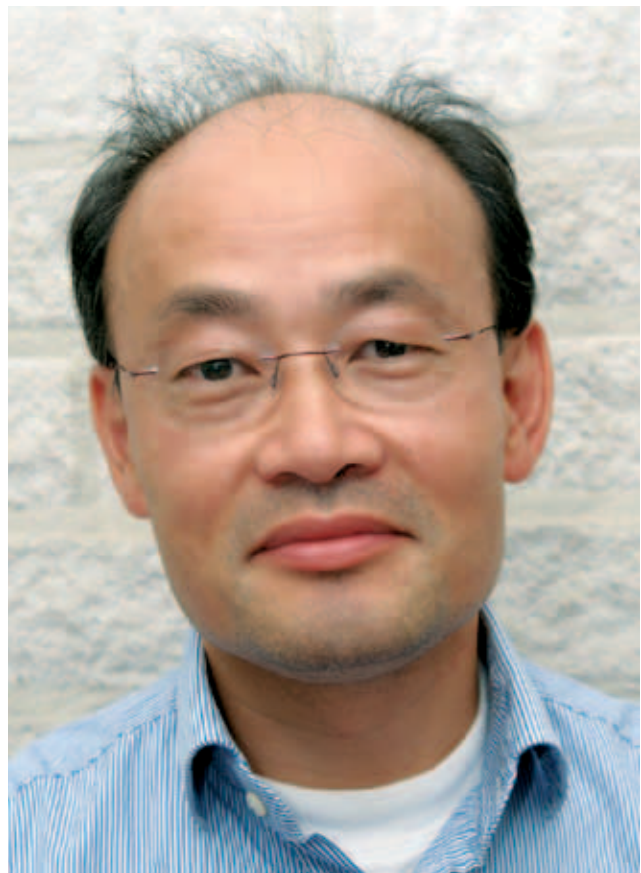
## Opleidingen in de etalage

Daar waar er tot voor kort een mentaliteit van niet zeuren maar werken heerste in de medische vervolgopleidingen, zal er een beduidend andere wind gaan waaien. Het accent zal veel meer gelegd worden op een goed leerklimaat.

Het landelijke etalageproject beoogt artsen in opleiding tot specialist (AIOS) beter toe te rusten voor de uitoefening van het vak, transparantie van de kwaliteit van de opleidingen te bieden en competitie tussen opleidingsafdelingen te creëren. Door het tonen van opleidingen in een etalage wordt de kwaliteit van de opleidingen inzichtelijk gemaakt. Door AIOS de mogelijkheid te geven in de laatste fase van de opleiding te kiezen in welk ziekenhuis zij de opleiding willen gaan afronden krijgen de opleidingsziekenhuizen er belang bij om aantrekkelijke en goede opleidingen aan te bieden.

De opleidingsafdelingen van negen medische specialismen (neurologie, heelkunde, interne geneeskunde, anesthesiologie, obstetrie/gynaecologie, orthopedie, kindergeneeskunde, radiologie en plastische chirurgie) zullen de komende jaren de stages in het laatste deel van de opleidingen online gaan presenteren in 'opleidingsetalages'. Alle partijen die betrokken zijn bij de opleidingen van AIOS, de NFU, NVZ/STZ en de Orde van medisch specialisten namens de wetenschappelijke verenigingen hebben zich geëngageerd aan dit project. Het etalageproject is geïnitieerd door de BOLS partijen (NVZ/STZ, NFU en Orde van Medisch Specialisten) en wordt gesubsidieerd door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Er is een projectorganisatie ingericht waarin alle betrokken partijen vertegenwoordigd zijn. In nauw overleg met zowel AIOS als opleiders wordt een website gebouwd waar afdelingen hun stages kunnen etaleren en waar AIOS stages kunnen opzoeken en vergelijken. De opleidingsetalage bevat naast vaktechnische inhoud over stages ook informatie over bijvoorbeeld arbeidsvoorwaarden, kwaliteitssystemen, alumni, faciliteiten en mogelijkheden voor wetenschappelijk onderzoek. Het etalageproject heeft een looptijd van vier jaar. In die tijd wordt het project voortdurend geëvalueerd. Aan het einde van het project zullen de effecten ervan duidelijk zijn en zal geadviseerd worden over continuering en uitbreiding van de etalages naar alle medisch specialismen. Men verwacht dat 10 tot 20% van de AIOS gebruik zal maken van de mogelijkheden die er worden geboden. Dat betekent dat er in Máxima Medisch Centrum (MMC) per jaar zo maar tien AIOS extra bij kunnen komen of af zullen gaan. De kwaliteit van de opleiding zal bepalend zijn hoeveel AIOS er bij zullen komen, aangezien zij zelf kunnen kiezen. MMC is een groot opleidingsziekenhuis



**Prof.dr. S.G. Oei,**  
decaan MMC Academie

met veel leermomenten. Er is ruimte voor meer AIOS die aan het eind van de opleiding een verdieping of verbreding willen van hun opleiding. Een goed opleidingsklimaat is echter een vereiste om voor de AIOS aantrekkelijk te zijn. Dit opleidingsklimaat moet daarom continu verbeterd worden. MMC streeft er naar daarin steeds een stapje vooruit te lopen. De MMC academie wil graag de opleiders ondersteunen om van het etalageproject een succes te maken. Hiertoe wordt aan de ene kant hulp geboden om nieuwe opleidingsinitiatieven te implementeren en aan de andere kant bij het zichtbaar maken van de unieke kwaliteiten van de opleiding.

# Transmurale palliatieve zorg: evaluatie van de Palliatieve Zorgunit van Máxima Medisch Centrum Veldhoven

## Auteurs

F. Verhagen, semi-arts, M.J. Oostindiër, dr. C.E. Jacobi, epidemioloog B\*, I. Herst, dr. G. Vreugdenhil, internist

## Samenvatting

Medici en paramedici, betrokken bij het verlenen van palliatieve zorg, ervoeren een lacune in de continuïteit van deze zorg. In februari 2008 werd in Máxima Medisch Centrum (MMC) Veldhoven de Palliatieve Zorg Unit (PZU) geopend om deze lacune te dichten. Hier kunnen patiënten kortdurend worden opgenomen voor een (semi-) acuut medisch probleem. In deze studie onderzochten wij 1) welke groep oncologische patiënten wordt gezien op de PZU en 2) of opname op de PZU leidt tot kortere en efficiëntere opnames met minder heropnames. Hiervoor werden op de PZU opgenomen patiënten vergeleken met een controlegroep van 907 oncologische patiënten die werden behandeld in MMC en overleden tussen februari 2008 en februari 2009. De PZU-groep was significant jonger bij diagnose (64 versus 69 jaar,  $p < 0,05$ ) en had een significant kortere overleving dan de controlegroep (37 versus 69 maanden,  $p < 0,05$ ). De PZU-groep werd significant vaker opgenomen in de vier maanden voor overlijden vergeleken met de controlegroep (OR 2,19, 95% BI 1,52 – 3,18), maar de opnameduur bleef in de PZU-groep significant vaker beperkt tot 2-7 (OR 2,18, 95% BI 1,01 – 4,71). Al in het eerste jaar van de PZU wordt de doelstelling van korte en efficiënte opname gehaald. Verder onderzoek met een grotere patiëntenpopulatie zal nodig zijn om deze conclusie definitief te rechtvaardigen.

## Trefwoorden

Kanker, Palliatieve zorg

## Inleiding

Palliatieve zorg is een belangrijk onderdeel van oncologische zorg. De palliatieve fase start op het moment dat genezing van ziekte niet meer mogelijk is<sup>1</sup>. Verdere behandeling daarna beoogt verlengen van het leven of verbeteren van de kwaliteit van het leven en niet genezing. Er kan onderscheid worden gemaakt tussen ziektegerichte palliatie en symptoomgerichte palliatie, al worden in de praktijk vaak beide soorten palliatie tegelijk toegepast<sup>1</sup>. Palliatieve zorg vraagt om een multidimensionale aanpak, met aandacht voor zowel somatisch als geestelijk en spiritueel lijden<sup>2</sup>.

Palliatieve zorg wordt in Nederland vaak verleend in de eerste lijn (thuis, in een verzorgings- of verpleeghuis, in een hospice) en minder vaak in de tweede lijn (ziekenhuis). Er zijn verschillende professionals betrokken bij het verlenen van palliatieve zorg, met ieder hun eigen kennis, kunde en expertise<sup>3,4</sup>.

Een behoeftepeiling, uitgevoerd door het transmurale samenwerkingsverband van MMC (SMáSH), gaf aan dat er een lacune werd ervaren in de continuïteit van de huidige palliatieve zorgketen. Deze trad vooral op als een patiënt in de eerste lijn vastliep met een acuut medisch probleem en hulp van specialisten uit de tweede lijn nodig had<sup>5,6</sup>. De geïnventariseerde ervaringen, wensen en ontwikkelingen

hebben geleid tot het opzetten van de Palliatieve Zorg Unit (PZU) in MMC als aanvulling op andere schakels in de palliatieve zorgketen, zoals het hospice en de telefonische helpdesk. Op de PZU worden patiënten opgenomen met een acuut of semi-acuut medisch oncologisch probleem, dat thuis niet voldoende onder controle te krijgen is. Aan de PZU is een transmuraal palliatief consulente team verbonden met zorgverleners uit de eerste en tweede lijn. Het team bestaat uit een oncoloog, oncologieverpleegkundige, anesthesist, pijnverpleegkundige, diëtiste, geestelijk verzorger, medisch psycholoog, hospice arts, huisarts, verpleegkundige van het technisch thuiszorgteam en een transferverpleegkundige.

De doelstelling van de PZU is om aan een patiënt met een palliatief probleem, door middel van een multidisciplinaire aanpak, snelle en efficiënte diagnostiek en behandeling te verlenen, waardoor de patiënt snel terug kan naar de gewenste setting. De patiënt staat centraal in het zorgproces, iets wat essentieel is in deze specifieke laatste fase van het leven<sup>7</sup>.

In deze studie onderzochten wij 1) welke groep oncologische patiënten wordt gezien op de PZU en 2) of opname op de PZU leidt tot kortere en efficiëntere opnames met minder heropnames.

Correspondentie: fverhagen@hotmail.com

\* werkzaam bij CAGO Onderzoek & Advies



**Tabel 1.** Patiëntkarakteristieken van patiënten opgenomen op de PZU van februari 2008 tot en met februari 2009 en van patiënten uit de controlegroep.

	PZU-groep n=56* (100%)		Controlegroep n=907 (100%)		p-waarde
Man	33	(59)	472	(52)	0,3
Vrouw	23	(41)	435	(48)	
Gemiddelde leeftijd bij diagnose in jaren (SD)	63,8	(12,4)	68,5	(13,1)	0,01
Leeftijd bij diagnose: indeling in groepen					0,02
0-49 jaar	8	(15)	89	(10)	
50-69 jaar	28	(52)	354	(39)	
70-79 jaar	16	(30)	294	(32)	
80+ jaar	2	(4)	170	(19)	
Gemiddelde leeftijd bij overlijden in jaren (SD)	67,1	(12,4)	74,4	(13,1)	0,001
Leeftijd bij overlijden: indeling in groepen					0,008
0-49 jaar	6	(11)	47	(5)	
50-69 jaar	23	(43)	232	(26)	
70-79 jaar	18	(33)	295	(33)	
80+ jaar	7	(13)	333	(37)	
Gemiddelde overlevingsduur in maanden (SD)	36,6	(45,5)	69,4	(95,8)	0,01
Overlevingsduur: indeling in groepen					0,06
0-1 jaar	19	(35)	319	(35)	
1-2 jaar	10	(19)	107	(12)	
2-3 jaar	9	(17)	83	(9)	
Meer dan 3 jaar	16	(30)	398	(44)	

\* 2 patiënten die in de geanalyseerde periode werden opgenomen op de PZU hadden geen oncologische aandoening en zijn, behoudens in de geslachtsverdeling, zodoende niet in deze analyse meegenomen.

## Methodie

### Studie-design

Er werd gekozen voor een retrospectief beschrijvend en genest case-controle onderzoek met als indexgroep de patiënten die van februari 2008 tot en met februari 2009 werden opgenomen op de PZU (PZU-groep). De controlegroep bestond uit alle patiënten in MMC die met een invasieve maligniteit werden gediagnosticeerd, behandeld of overleden in de periode februari 2008 t/m februari 2009, maar die niet op de PZU waren opgenomen. Deze controlegroep werd verkregen via het Integraal Kankercentrum Zuid, uit de zogenoemde 'population-based' Nederlandse kankerregistratie. De overlijdensgegevens van deze kankerregistratie is gekoppeld aan de Gemeentelijke Basisadministratie. De gegevens van de PZU-groep werden verzameld door de oncologieverpleegkundige en aangevuld met data uit het patiëntendossier. De gegevens van de controlegroep werden verkregen via het Integraal Kankercentrum Zuid en aangevuld met informatie uit het patiëntendossier.

### Behandeling

De patiënten op de PZU werden volgens protocol behandeld door een transmuraal palliatief consulententeam. De doelstelling was dat er binnen 24 uur na opname een bed beschikbaar was op de PZU, de hoofdbehandelaar en de verpleegkundig palliatief consulent de patiënt bezochten en er een multidisciplinair behandelplan was opgesteld. De streeftijd van opname was maximaal 5 x 24 uur. De bedoeling was dat de patiënt daarna weer naar de oorspronkelijke of gewenste setting werd teruggeplaatst (zoals thuis, hospice of verpleeghuis). Daarnaast werden de patiënten wettelijk besproken in een palliatief, multidisciplinair overleg (MDO).

### Vergelijking zorgtraject

Om het zorgtraject van de PZU-groep te kunnen vergelijken met dat van de controlegroep werd een case-controle studie uitgevoerd. Iedere patiënt opgenomen op de PZU werd gematcht op geslacht, tumortype, geboortedatum (met een marge van +/- tien jaar) en incidentiedatum (met een marge



**Tabel 2.** Type tumor van de patiënten, ingedeeld naar ICD-O classificatie.

Type tumor (ICD-O classificatie)	PZU-groep	Controlegroep
Spijverteringsstelsel	9 (34%)	213 (24%)
Ademhaling- en intrathoracale organen	7 (13%)	153 (17%)
Mammatumoren	6 (11%)	116 (13%)
Nieren en urinewegen	7 (13%)	56 (6%)
Mannelijke geslachtsorganen	5 (9%)	91 (10%)
Vrouwelijke geslachtsorganen	4 (7%)	68 (8%)
Lymfoïd en hematopoëtisch weefsel	2 (4%)	77 (9%)
Huid: melanomen	2 (4%)	17 (2%)
Huid: overig	0 (0%)	25 (3%)
Tumoren KNO-gebied	0 (0%)	26 (3%)
Endocriene klieren: schildklier en bijnier	0 (0%)	5 (0,6%)
Centraal zenuwstelsel	0 (0%)	12 (1%)
Bot	0 (0%)	1 (0,1%)
Weke delen	0 (0%)	6 (0,7%)
Primair Onbekende Lokalisatie	2 (4%)	40 (4%)
Overig	0 (0%)	1 (0,1%)
Geen oncologie	2 (4%)	0 (0%)

van +/- twee jaar) met drie patiënten uit de controlegroep. Een aantal patiënten (n=6) had minder matches per patiënt (één of twee) vanwege een tekort aan controlepatiënten met die specifieke kenmerken. De meeste PZU-patiënten overleden binnen vier maanden na PZU-opname (n=45). Daarom werd ervoor gekozen om het zorgtraject van de patiënten uit de indexgroep en uit de controlegroep in de periode van vier maanden voor overlijden te analyseren, om zo voor beide groepen een gelijkwaardige periode in het palliatief traject te bekijken. Negen PZU-patiënten overleefden langer dan de genoemde vier maanden, deze werden daardoor niet meegenomen in de analyse. Daarnaast werden er twee patiënten uit de PZU-groep uitgesloten die opgenomen waren op de PZU, maar geen oncologische aandoening hadden. In totaal werden 45 patiënten in de PZU-groep en 119 gematchte controlepatiënten geanalyseerd.

### Analyse

Voor de vergelijking van de patiëntenkarakteristieken van de PZU-groep en de controlegroep werd de t-toets en Chi-kwadraat test gebruikt.

De PZU-groep en de gematchte controlegroep werden door middel van logistische regressie vergeleken op aantal ziekenhuisopnames in MMC, opnameduur en het aantal uitgevoerde aanvullende onderzoeken tijdens opname in de vier maanden voor overlijden. De variabelen opnameduur en aanvullend onderzoek werden zowel continu als categorisch getoetst. De opnameduur werd opgedeeld in '0-1 dag', '2-7 dagen' en '8 of meer dagen'. Deze verdeling is gebaseerd op de vooraf gestelde doelstelling van de PZU om te streven

naar een beperkte opnameduur, waarbij '8 of meer dagen' de referentiecategorie is. Het aantal keer aanvullend onderzoek is in de volgende categorieën ingedeeld: 'geen', '0-10 keer', '11-20 keer' en 'meer dan 20 keer'. De analyses zijn uitgevoerd met SPSS (versie 14.0).

## Resultaten

### Patiëntkarakteristieken

Van februari 2008 tot en met februari 2009 werden 56 patiënten op de PZU opgenomen, met in totaal 67 opnames; 11 patiënten werden heropgenomen (negen mannen en twee vrouwen). De controlegroep bestond uit 907 patiënten. De PZU-groep bevatte iets meer mannen dan de controlegroep (59% versus 52%, p=0,3) (tabel 1).

De patiënten die op de PZU opgenomen zijn geweest, waren significant jonger bij diagnose van de tumor (64 jaar versus 69 jaar, p=0,01) en zijn ook op significant jongere leeftijd overleden (67 jaar versus 74 jaar, p=0,001) dan de patiënten uit de controlegroep. De PZU-groep had gemiddeld ook een significant kortere overlevingsduur dan de controlegroep (37 maanden versus 69 maanden, p=0,01). De meest voorkomende oncologische aandoeningen op de PZU waren tumoren van het spijsverteringsstelsel (34%), tumoren van het ademhalingsstelsel (13%), tumoren van nieren en urinewegen (13%) en borsttumoren (11%) (tabel 2).

### Vergelijking zorgtraject

PZU-patiënten werden ruim twee keer zo vaak opgenomen in MMC in de vier maanden voor overlijden dan de patiënten uit de controlegroep (OR 2,19, 95% BI 1,52 – 3,18) (tabel 3). De totale opnameduur (OR 1,01, 95% BI 0,99 – 1,03) en de gemiddelde opnameduur per opname (OR 0,99, 95% BI 0,96 – 1,03) waren niet statistisch significant verschillend. In de categorische analyse, met '8 dagen of meer' als referentiecategorie, was de PZU-groep significant vaker 2-7 dagen opgenomen dan de controlegroep (OR 2,18, 95% BI 1,01 – 4,71). Het totaal aantal keer dat aanvullend onderzoek werd verricht gedurende de opnames in de vier maanden voor overlijden, was niet statistisch significant verschillend tussen de PZU-groep en de controlegroep (OR 1,00, 95% BI 0,99-1,02), evenals het gemiddelde aantal keer aanvullend onderzoek per opname (OR 0,99, 95% BI 0,96 – 1,02).

## Discussie

In deze studie wordt de hypothese bevestigd dat de oncologische patiënten op de PZU geselecteerd zijn. De PZU-patiënten zijn significant jonger bij diagnose van hun oncologische aandoening en hebben een significant kortere overleving dan de patiënten uit de controlegroep. Zij zijn ook significant jonger bij overlijden. De patiënten op de PZU hebben dus een snel progressief ziektebeloop. Mogelijk is bij patiënten met een dergelijk snel progressief ziektebeloop het risico op complexe medische problemen in de palliatieve fase het grootst en is dat de reden dat ze eerder en vaker worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook is het denkbaar dat

Tabel 3. Vergelijking aantal opnames, opnameduur en aanvullend onderzoek in MMC in 4 maanden voor overlijden.

	PZU-groep n=45	Controles n=119	OR	95% BI
<b>Aantal opnames</b>	1,91	1,01	2,19	1,52 - 3,18
<b>Opnameduur:</b>				
Totaal	15,04	11,63	1,01	0,99 - 1,03
Gemiddeld per opname	7,75	8,63	0,99	0,96 - 1,03
Gemiddeld per opname (groepen)				
0-1 dag	2 (4%)	37 (40%)	0,10	0,23 - 0,47
2-7 dagen	25 (56%)	28 (24%)	2,18	1,01 - 4,71
8 dagen of langer	18 (40%)	44 (37%)	1,00	
<b>Aantal keer aanvullend onderzoek:</b>				
Totaal	14,49	12,56	1,00	0,99 - 1,02
Gemiddeld per opname	7,06	9,28	0,99	0,96 - 1,02
Gemiddeld per opname (groepen)				
Geen	1 (2%)	35 (29%)	0,16	0,13 - 1,90
1-10 keer	37 (82%)	57 (48%)	3,57	0,75 - 17,03
11-20 keer	5 (11%)	16 (13%)	1,72	0,28 - 10,51
Meer dan 20 keer	2 (4%)	11 (9%)	1,00	

betrokken hulpverleners "alles uit de kast halen" en meer willen doen voor deze groep (relatief) jonge patiënten. Daarnaast wordt het grootste gedeelte van de patiënten gezien in het (pre-)terminale stadium van hun ziekte, 80% van de patiënten overlijdt binnen vier maanden na opname op de PZU.

In opzet is de PZU bedoeld voor alle oncologische patiënten die palliatieve zorg behoeven, maar blijkt vaak vindt (bewust of onbewust) een selectie plaats van patiënten in het laatste stadium van het ziekteproces. Deze selectie ontstaat mogelijk doordat bij de start van de PZU de opnamecriteria nog niet eenduidig waren geformuleerd. Tijdens de pilotfase zijn deze criteria duidelijker gedefinieerd. Ook is aannemelijk dat het begin van de palliatieve fase voor de meeste patiënten minder complexe problemen kent en dat die problemen goed door de eigen huisarts onder controle te houden zijn. Tevens zullen niet alle patiënten een complexe fase in het palliatieve traject doorlopen.

De patiënten uit de PZU-groep zijn in de vier maanden voor overlijden meer dan twee keer zo vaak opgenomen als de patiënten uit de controlegroep. De totale en gemiddelde opnameduur van deze opnames zijn echter niet significant verschillend, wat betekent dat de PZU-patiënten wel vaker worden opgenomen, maar dat de opnameduur van deze opnames beperkt blijft. De PZU-patiënten zijn significant vaker relatief kort (2-7 dagen) opgenomen dan de patiënten uit controlegroep. Daarnaast is er een trend dat tijdens de opname van de PZU-patiënten het aantal keer dat aanvullend onderzoek wordt uitgevoerd vaker beperkt (1-10 keer) blijft

dan bij de controlepatiënten. De opnameduur op de PZU wordt relatief kort gehouden door verschillende factoren. Al direct aan het begin van een opname van een patiënt op de PZU wordt de transferverpleegkundige ingeschakeld. Hierdoor kan noodzakelijke zorg voor thuis of eventuele overplaatsing naar een hospice of verpleeghuis vroegtijdig worden aangevraagd en geregeld. Bovendien is er bij de werkwijze van de PZU sprake van een intensieve samenwerking met het VTT (Verpleegkundig Technologisch Thuiszorg) team, doordat een verpleegkundige van het VTT-team als consulente direct verbonden is aan het transmuraal palliatief consulenteenteam van de PZU. Zij inventariseert en regelt tijdig de medisch-technische mogelijkheden in de thuissituatie.

Het is onze indruk dat door de betrokkenheid van zorgverleners uit de eerste lijn zowel de opnameduur beperkt blijft en relatief veel patiënten na opname terug kunnen naar huis. Bij 42% van de PZU-patiënten was 'thuis' de laatste ontslagbestemming. Volgens een recente studie van Van der Velden et al. overleed in 2006 in Nederland 32% van de patiënten met een oncologische aandoening thuis<sup>9</sup>. De doelstelling van de PZU om patiënten zo veel mogelijk te ontslaan naar plaats van herkomst wordt gehaald en overtreft het Nederlands gemiddelde. Ondanks de complexiteit van de patiëntengroep die wordt gezien op de PZU, is de PZU geen 'sterfhuis-constructie' geworden. Van de PZU-patiënten overleed slechts 33% in het ziekenhuis, wat vergelijkbaar is met literatuurgegevens. Volgens de eerder genoemde studie van Van der Velden et al. overleed in 2006 27% van de patiënten met kanker in het ziekenhuis<sup>9</sup>.

De indruk van de onderzoekers is dat gedurende het eerste jaar de meeste verwijzingen naar de PZU intern hebben plaatsgevonden; er waren nog weinig directe verwijzingen van adherente huisartsen naar de PZU. Mogelijk speelde onbekendheid met het concept hierbij een rol. In aanloop naar de uitbreiding tot zes bedden die in april 2010 werd gerealiseerd is tevens breder bekendheid gegeven aan het concept van de PZU. De verwachting is dat door de grotere capaciteit en duidelijkere presentatie van de PZU het aanbod van patiënten groter zal worden. Dit biedt tevens ook mogelijkheden voor uitgebreider onderzoek.

## Conclusie

In het eerste jaar van het bestaan van de PZU van MMC werd een selectie van relatief jonge oncologische patiënten gezien met een korte overlevingsduur, voornamelijk in het terminale stadium van hun ziekte. Deze groep patiënten werd vaker opgenomen in de vier maanden voor overlijden, maar de totale en gemiddelde opnameduur van deze opnames waren vergelijkbaar met die van de controlegroep. De PZU-patiënten waren wel significant vaker relatief kort opgenomen. Daarnaast is er een trend naar een lager aantal aanvullende onderzoeken tijdens de opnames van de PZU-patiënten. Van de PZU-patiënten kon 42% na de opname terug naar huis. De doelstellingen van de PZU, namelijk een korte en efficiënte opname, met een terugverwijzing naar de oorspronkelijke setting, blijken dus al in het eerste jaar voor het grootste gedeelte te zijn gerealiseerd.

Verder onderzoek met een grotere patiëntenpopulatie en met aandacht voor patiënttevredenheid en kosteneffectiviteit zal nodig zijn om de conclusies definitief te rechtvaardigen.

## Literatuurlijst

1. Vereniging Integrale Kankercentra. Algemene inleiding richtlijnen palliatieve zorg: Landelijke richtlijn. <http://www.oncoline.nl>. 2006.
2. World Health Organization. Guide on Palliative Care Services for People Living with Advanced Cancer. <http://www.who.int>. 2007.
3. Francke AL, Willems DL. Palliatieve zorg vandaag en morgen: feiten, opvattingen en scenario's. Elsevier gezondheidszorg, Maarssen: 2000.
4. Van Raak A, Paulus A, Cuijpers R, te Velde C. Problems of integrated palliative care: A Dutch case study of routines and cooperation in the region of Arnhem. *Health & Place* 2008 768–778.
5. Gade G, Venohr I et al.. Impact of an Inpatient Palliative Care Team: A Randomized Controlled Trial. *J Pall Med* 2008 Vol 11, 2.
6. Worth A, Boyd K, Kendall M, Heaney D, Macleod U, Cormie P, Hockley J, et al. Out-of-hours palliative care: a qualitative study of cancer patients, carers and professionals. *Br J Gen Pract* 2006.
7. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Kamerstuk: "De patiënt centraal door omslag naar functionele bekostiging". 22 december 2008.
8. Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding. Kanker in Nederland: Trends, prognoses en implicaties voor

zorgvraag. Oktober 2004.

9. Van der Velden LFJ, Francke AL, Hingstman L, Willems DL. Ontwikkelingen in de sterfte aan kanker en andere chronische aandoeningen. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen* 2008; 86(7): 399-404.
10. de Bruin A, Verweij G, van Wieren S. Hoe groot is het gebruik en neemt het toe of af? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*, 2008, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM.



# Nifedipine-geïnduceerde veranderingen in het elektrohysterogram van vrouwen met dreigende vroeggeboorte: toepasbaarheid in de praktijk.

## Auteurs

P.G.C. Vinken, semi-arts gynaecologie, dr. C. Rabotti\* en dr. M. Mischi\*, J.O.E.H. van Laar, arts-assistent gynaecologie\*\*\*, prof. dr. S.G. Oei, gynaecoloog

## Samenvatting

Vroeggeboorte is de meest voorkomende oorzaak van perinatale mortaliteit en morbiditeit. Deze studie heeft als doel om de veranderingen in de power spectral density (PSD) piekfrequentie van het elektrohysterogram te evalueren bij vrouwen met premature contracties. De PSD-piekfrequentie werd berekend in de elektrohysterogram (EHG) contractiebursts op verschillende momenten tijdens behandeling met nifedipine bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte en een zwangerschapsduur tussen 24 en 32 weken. Resultaten: een significante ( $p < 0,05$ ) daling van de PSD-piekfrequentie trad op in de EHG-signalen voor en na behandeling met nifedipine. Ook trad er een significante daling van de PSD-piekfrequentie op wanneer het EHG-signaal 24 uur voorafgaand aan behandeling met nifedipine werd vergeleken met het EHG-signaal na behandeling. Tevens was er een trend te objectiveren naar een hogere PSD-piekfrequentie van het EHG-signaal bij patiënten die binnen één week na behandeling met nifedipine bevelen ( $p > 0,05$ ). Concluderend kan gesteld worden dat analyse van het EHG-signaal een grote waarde kan hebben voor de kwalitatieve monitoring van uteriene contracties. Uit de resultaten van deze studie blijkt tevens dat behandeling met nifedipine leidt tot een duidelijke verschuiving van de PSD-piekfrequentie. Dit gegeven kan in de toekomst een meerwaarde hebben in het identificeren van een afkappunt in het PSD van het EHG ter differentiatie van Braxton Hicks contracties en uteriene contracties leidend tot een vroeggeboorte.

## Trefwoorden

Elektrohysterogram, nifedipine, vroeggeboorte

## Inleiding

Vroeggeboorte is de meest voorkomende oorzaak van perinatale mortaliteit en morbiditeit. Het draagt voor ongeveer de helft bij aan het aantal neonatale sterftegevallen<sup>1</sup>. Hoewel de behandeling van patiënten met dreigende vroeggeboorte door middel van tocolytica de zwangerschapsduur kan verlengen<sup>2</sup> is de effectiviteit van tocolytica vooral afhankelijk van vroegtijdige toediening<sup>1</sup>. Hoewel enkele risicofactoren voor het optreden van vroeggeboorte bekend zijn, zijn de huidige methoden om dreigende vroeggeboorte al in een vroeg stadium te detecteren van slechts beperkte diagnostische waarde<sup>3-5</sup>. Bij de diagnostiek van vrouwen met vroegtijdige contracties is het dagelijkse dilemma van de clinicus de differentiatie te maken tussen fysiologische uteriene contracties en contracties die daadwerkelijk leiden tot een vroeggeboorte. De monitoring van uteriene contracties kan zodoende belangrijke prognostische informatie geven tijdens de zwangerschap en bevalling. Echter, op dit moment is geen enkele methode beschikbaar om op een non-invasieve manier uteriene contracties te monitoren en te kwantificeren<sup>3-5</sup>. Het is algemeen bekend dat uteriene contracties het gevolg zijn van voortgeleiding van elektrische activiteit door het myometrium<sup>6,7</sup>. Het elektrohysterogram (EHG) is een directe maat van de elektrische activiteit in het myometrium en kan non-invasief gemeten worden door middel van elektroden die op de maternale buikwand worden

geplaatst<sup>8-10</sup>. Het EHG wordt gekenmerkt door intermitterende "bursts" van actiepotentialen en elke burst komt overeen met een mechanische contractie van de uterus. Tijdens de zwangerschap verkeert de uterus in een elektrische rusttoestand. Naarmate de zwangerschap vordert, verloopt de uteriene elektrische activiteit meer en meer synchroon<sup>11</sup>.

Uit de literatuur blijkt dat er enkele typische veranderingen in het EHG optreden tijdens premature en à terme bevallingen<sup>12-15</sup>. Zoals we in ons eerder gepubliceerde review hebben aangegeven, is de shift van het EHG-signaal naar een hogere frequentie naarmate de tijd tot de bevalling afneemt, de meest geobserveerde en significante verandering die optreedt in het EHG<sup>11-14,16</sup>. De parameter die hierin het best onderzocht is, is de piekfrequentie. De piekfrequentie geeft de frequentie aan die overeenkomt met het maximum van de energie in het EHG-signaalspectrum wanneer gebruik gemaakt wordt van power spectral density (PSD) analyse<sup>17</sup>. Aangezien premature contracties het meest optredende symptoom van vroeggeboorte zijn, is het remmen van contracties door middel van tocolytica dan ook lange tijd het doel van behandeling geweest om vroeggeboorte te voorkomen. Naarmate de tijd tot aan de bevalling vordert, neemt het aantal cel gap junctions en voltage-afhankelijke calciumkanalen in het myometrium toe en vormen zij samen een elektrisch syncytium dat leidt

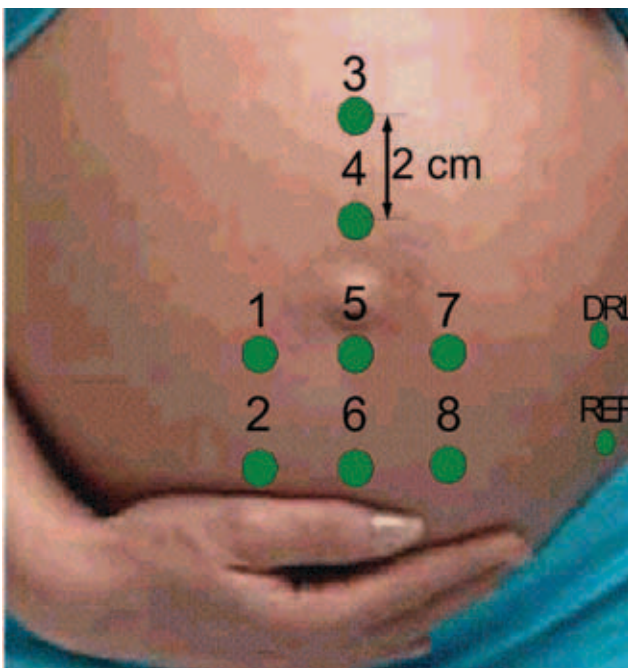
Correspondentie: pgc.vinken@gmail.com

\* afdeling Electrical Engineering, Technische Universiteit Eindhoven

\*\* thans werkzaam in Academisch Ziekenhuis Maastricht

tot een verhoogde uteriene elektrische activiteit<sup>18</sup>. Nifedipine is een directe calciumkanaalblokker en is tegenwoordig de eerste keus tocolyticum<sup>2,19</sup>. Hoewel het erg effectief gebleken is<sup>2</sup>, staat het niet geregistreerd als tocolyticum en zijn er geen placebo-gecontroleerde onderzoeken met dit middel uitgevoerd<sup>20</sup>. In zeldzame gevallen zijn er ernstige maternale bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van overdosering van dit middel<sup>21</sup>. Daarom is het van belang dat er meer onderzoek gedaan wordt naar de effectiviteit en veiligheid van nifedipine als middel om vroeggeboorte te voorkomen.

Het doel van deze studie is 1) inzicht geven in het gebruik van het EHG om uteriene elektrische activiteit te monitoren bij vrouwen met premature contracties en 2) nagaan welke veranderingen er in de PSD-piekfrequentie van het EHG optreden als gevolg van de toediening van nifedipine.



**Figuur 1.** Positie en nummering van de elektroden op het abdomen. De inter-elektrode afstand is 2 cm bij alle elektroden. Ref = referentie elektrode, DRL = grond elektrode.

## Methoden

De meetgegevens werden verzameld in Máxima Medisch Centrum (MMC), een tertiair centrum voor obstetrie. De studie werd goedgekeurd door de medisch ethische toetsingscommissie (METC) van MMC. Alle deelnemende vrouwen tekenden een informed consent formulier.

### EHG-signaal meting

Het EHG-signaal werd gemeten door acht zelfklevende contact Ag-AgCl elektroden met een inter-elektrode afstand van 2 cm op de buikwand zoals weergegeven in figuur 1.

Voorafgaand aan het bevestigen van de elektroden werd de huid voorbereid door middel van scrubben met een dun

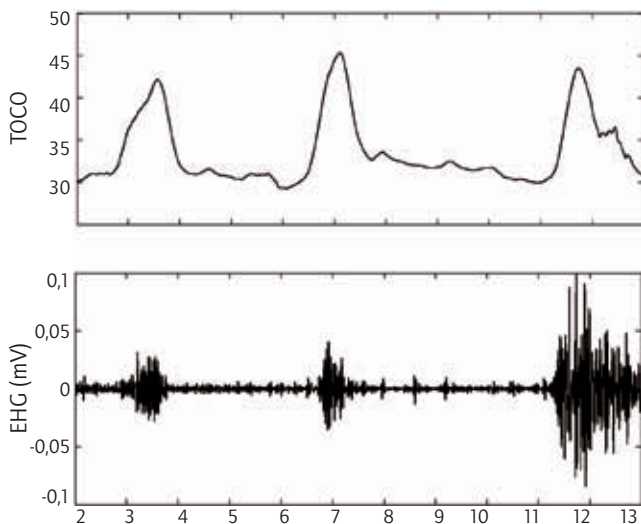
scrubpapiertje. Op de linker heup werd een referentie-elektrode geplaatst. Een speciale grondelektrode en kabels werden ontwikkeld om een zo optimaal mogelijke afspiegeling van het elektromagnetische veld te krijgen. De EHG-signalen werden gemeten en opgeslagen bij 1000 Hz, met een 20-bit resolutie door middel van een M-PAQ apparaat, ontwikkeld door Maastricht Instruments Ltd., Nederland. Dit is een 16-kanaals systeem om fysiologische metingen te verrichten met een programmeerbaar bereik en verzamelingsfrequentie.

Alle geïncludeerde patiënten werden behandeld met nifedipine. Bij elke patiënt werd het EHG tweemaal gemeten, voor en na de toediening van nifedipine. De duur van meting na het geven van nifedipine varieerde tussen 20 en 100 minuten per patiënt. Gelijktijdig werd een tocogram gemaakt om de indicatie voor medische behandeling te kunnen stellen. Het conventionele tocogram was niet vereist voor deze studie, maar werd gebruikt om de EHG bursts te detecteren.

### EHG-signaal verwerking

Om de kwaliteit van het signaal te verbeteren werden zeven bipolaire signalen afgeleid uit de subtractie van het signaal dat in elektrode vijf gemeten werd (figuur 1). De gemeten signalen werden visueel geïnspecteerd om de kwaliteit van het signaal te kunnen beoordelen. Indien het signaal van goede kwaliteit was, werden alle zeven kanalen gebruikt voor de verdere verwerking. Storingen door gepaardgaande elektriciteit, zoals van de ademhaling, het maternale elektrocardiogram en het skeletale elektromyogram als gevolg van de contracties van de buikspieren, werden uit het signaal verwijderd door bandbreedte filtering tussen 0,34 Hz en 1 Hz<sup>16</sup>. Om dit te bewerkstelligen werd een vier-order band-pass Butterworth filter ontwikkeld. Het signaal werd daarna tot 20 Hz opgewerkt. De contractie bursts van de EHG activiteit werden gedetecteerd op het EHG door middel van de methode zoals beschreven in onze eerdere studie<sup>22</sup> en werden gevalideerd door middel van vergelijking met het gelijktijdig gemeten tocogram. In aanvulling op eerdere onderzoeken die gedaan zijn naar de detectie van vroeggeboorte door middel van elektrohysterografie, werd ook in deze studie de power spectral density (PSD) berekend op elk bipolair signaal door middel van de Fast Fourier Transformatie (FFT)<sup>8,12,16,18</sup>. Er werden alleen signalsegmenten gebruikt uit de gemeten EHG contractie burst en er werd geen informatie geanalyseerd uit de periode tussen de verschillende contracties.

De PSD werd voor drie contractie burst afzonderlijk berekend tijdens de eerste meting, d.w.z. voor behandeling met nifedipine, en vervolgens werden drie contractie bursts berekend tijdens de tweede meting, na behandeling. De frequentie waarbij de PSD maximaal was, dus de piekfrequentie (Fp), werd uit het signaal gefilterd in elk kanaal. Het gemiddelde van de waarden van de Fp in alle kanalen van drie bursts werd berekend. Vervolgens werden het gemiddelde en de standaarddeviatie van de resulterende Fp voor de verschillende perioden van meting geanalyseerd en vergeleken in de verschillende perioden van meting.



**Figuur 2.** Meting van tocogram en EHG bij een patiënt met premature uteriene contracties. De figuur toont een voorbeeld van de temporale correlatie tussen de uteriene elektrische en mechanische activiteit.

### Studie populatie

Het onderzoeksprotocol werd opgezet in navolging van de bestaande richtlijnen voor de behandeling van vrouwen met dreigende vroeggeboorte. In de studie werden vrouwen geïncludeerd die naar MMC werden doorverwezen vanwege spontaan optredende premature contracties met een verhoogd risico op een extreme vroeggeboorte, d.w.z. met een zwangerschapsduur tussen 24 en 32 weken. Exclusiecriteria waren een leeftijd onder 18 jaar, body mass index boven 30, cervixdilatatie van meer dan 3 cm, zwangerschappen gecompliceerd door pre-eclampsie, HELLP syndroom, placenta

prævia, foetale afwijkingen of maternaal trauma voorafgaand aan de symptomen. Direct na presentatie in MMC werden patiënten door een arts onderzocht om het risico op dreigende vroeggeboorte na te gaan. Hiervoor werden de volgende criteria gehanteerd: regulaire contracties met een frequentie van vier per 20 minuten, of acht in één uur met ten minste één van het volgende: progressief verstrijken of dilateren van de cervix naarmate de tijd vordert, of dilatatie van de cervix van 2 cm of meer. Indien werd vastgesteld dat de vrouwen at risk waren voor extreme vroeggeboorte, werden zij direct behandeld volgens de richtlijnen van MMC die gebaseerd zijn op de nationale richtlijn tocolyse van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)<sup>23</sup>.

In totaal ondergingen drie primipara en vijf multipara van de vrouwen die zich in MMC met extreem premature contracties presenteerden multi-channel EHG-signaal meting. De gemiddelde zwangerschapsduur lag tussen  $28,2 \pm 2,8$  weken. Alle zwangeren van een eenling werden behandeld met nifedipine oros 90 mg als maximale dosering om het risico op acuut longoedeem te verminderen<sup>24</sup>. Voordat nifedipine oros werd gegeven, werd bij alle zwangeren eerst een oplaaddosis met nifedipine 20 mg of 40 mg gegeven. Ook werd bij zeven patiënten betamethason toegediend om de foetale longmaturing te bevorderen, bij de andere patiënt was betamethason al in het voorgaande ziekenhuis toegediend.

Er werden drie verschillende analyses verricht ten aanzien van de vergelijking van de PSD-piekfrequentie van de verschillende patiëntengroepen. De eerste vergelijking (3 patiënten, groep 1), werd verricht door middel van de waarde van de piekfrequentie Fp te vergelijken tussen de EHG-signalen gemeten voorafgaand aan (subgroep 1.1) en 15 minuten na (subgroep 1.2) de toediening van nifedipine. Drie patiënten waren al behandeld met nifedipine voordat ze in MMC kwamen waarbij de eerste

**Tabel 1.** Heroperaties.

Pt	Lft	AD <sup>1</sup> bij 1 <sup>e</sup> EHG meting	Zwangerschap	BMI <sup>2</sup>	Cervix dilatatie (cm)	Cervix lengte (cm)	PPROM <sup>3</sup>	UWI <sup>4</sup>	Nifedipine meet-interval (uur)	Beval-ling <1 wk
1	29	24+1	Eenling	22,3	1	3,1	nee	nee	4	nee
2	34	28+0	Eenling	27,8	1	2,3	nee	nee	9	nee
3	32	25+4	Eenling	28,0	0	1,6	nee	nee	10	nee
4	29	30+4	Gemelli	22,5	1	1,9	nee	ja	8	ja
5	29	31+2	Gemelli	21,6	1	2,0	ja	ja	5	ja
6	28	29+5	Gemelli	27,3	1	2,2	nee	ja	0	nee
7	34	25+6	Gemelli	23,4	2	2,6	ja	ja	0	nee
8	34	31+1	Eenling	25,1	1	ntb	nee	ja	0	ja

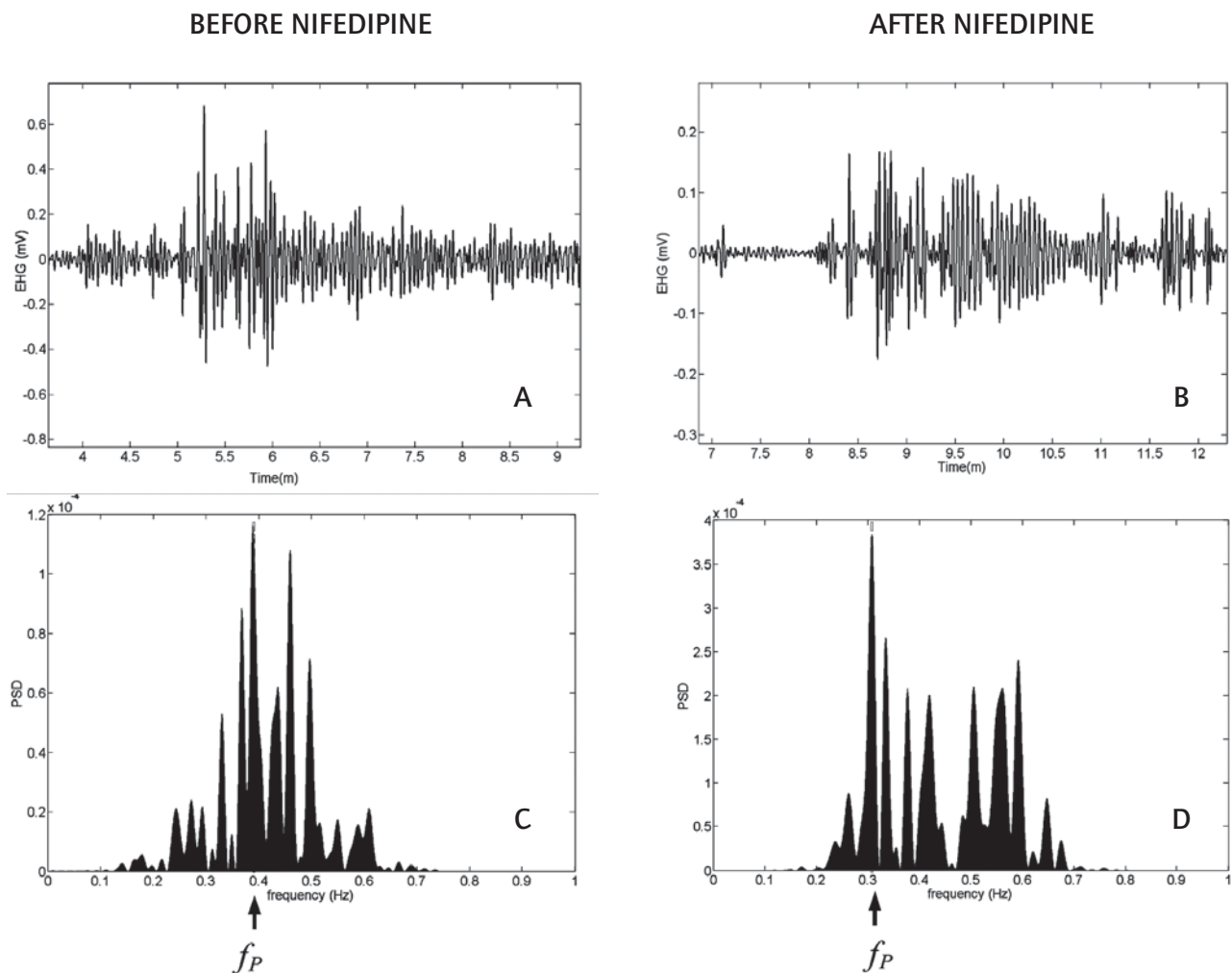
1 - AD = amenorroeduur

2 - BMI = body mass index

3 - PROMM = preterm prelabor rupture of membranes

4 - UWI = urineweginfectie





**Figuur 3.** Voorbeeld van een EHG-signaal (A, B) voorafgaand aan (A) en na (B) behandeling met nifedipine. De overeenkomende spectraal dichtheden voorafgaand aan (C) en na (D) behandeling met nifedipine zijn weergegeven met identificatie van de piekfrequentie  $f_P$ .

EHG meting direct bij aankomst werd verricht (drie patiënten, groep 2). Hierbij werd de vergelijking gedaan tussen de eerste meting, d.w.z. binnen 24 uur na de start van behandeling met nifedipine oros (subgroep 2.1) en één dag na het afronden van de behandeling met nifedipine oros (subgroep 2.2). Na de tijd dat de effecten van betamethason verwacht konden worden, d.w.z. 48 uur na de eerste injectie, werd de behandeling met tocolytica afgebouwd in vier dagen. De derde analyse bestond uit de bestudering van alle patiënten (groep 3) en richtte zich op de retrospectieve vergelijking van de  $f_P$  gemeten binnen 24 uur na starten van de behandeling met nifedipine tussen vrouwen die binnen één week bevelen (subgroep 3.1) en de gemeten binnen 24 uur na starten van de behandeling met nifedipine bij vrouwen die na meer dan één week bevelen (subgroep 3.2). Bij vijf van de geïncludeerde vrouwen in de studie was een urineweginfectie aanwezig, die twee tot vier dagen voor presentatie in MMC werd behandeld met antibiotica. Vier werden nog behandeld met antibiotica tijdens de behandeling met nifedipine. De patiëntkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1.

### Statistische analyse

Voor de vergelijking van de groepen werd Sigma-Stat software (SPSS Inc, Chicago, IL) geïmplementeerd. Alle PSD-piekfrequenties van alle kanalen in elke afzonderlijke patiënt en alle afzonderlijke bursts werden bestudeerd.

Statistische analyse vond plaats door middel van een 2-tailed student t-test. Een p-waarde van  $< 0,05$  werd als statistisch significant beschouwd.

### Resultaten

Bij alle patiënten kwamen de bursts op het EHG overeen met de uteriene mechanische contracties zoals gemeten door de tocodynamometer. In figuur 2 is een voorbeeld van deze typische metingen weergegeven.

Over het algemeen werd duidelijk dat zowel de piekfrequentie als de uteriene activiteit afnam bij alle patiënten na behandeling met nifedipine (tabel 2).

Bij drie patiënten (groep 1) werd het EHG gemeten voor (in totaal 62 bursts geanalyseerd) en 15 minuten na de periode waarin het effect van nifedipine verwacht wordt (in totaal 53

**Tabel 2.** Shift van de PSD-piekfrequenties.

Groep 1 <sup>1</sup>	voor nifedipine (subgroep 1.1)	15 minuten na nifedipine (subgroep 1.2)	<i>p</i> -waarde
PDS piek frequentie (Hz)	0,367 ± 0,061	0,340 ± 0,040	
	0,415 ± 0,046	0,375 ± 0,051	
	0,424 ± 0,079	0,405 ± 0,021	
gemiddelde	0,402 ± 0,025	0,373 ± 0,026	.043*
Groep 2 <sup>2</sup>	binnen 25 uur na start nifedipine (subgroep 2.1)	één dag na stop nifedipine (subgroep 2.2)	<i>p</i> -waarde
PDS piek frequentie (Hz)	0,390 ± 0,035	0,371 ± 0,058	
	0,436 ± 0,046	0,403 ± 0,074	
	0,434 ± 0,047	0,403 ± 0,041	
gemiddelde	0,42 ± 0,021	0,392 ± 0,015	.024*
Groep 3 <sup>3</sup>	patiënten bevallen na één week na start nifedipine (subgroep 3.1)	patiënten bevallen binnen één week na start nifedipine (subgroep 3.2)	<i>p</i> -waarde
PDS piek frequentie (Hz)	0,340 ± 0,040	0,407 ± 0,065	
	0,375 ± 0,051	0,380 ± 0,055	
	0,405 ± 0,021	0,434 ± 0,047	
	0,436 ± 0,046		
	0,390 ± 0,035		
gemiddelde	0,389 ± 0,031	0,407 ± 0,022	.458**

1 = patiënt 1-3 (tabel 1)

2 = patiënt 4-6 (tabel 1)

3 = patiënt 1-8 (tabel 1)

\* berekening d.m.v. 2-tailed paired student t-test

\*\* berekening d.m.v. 2-tailed unpaired student t-test

bursts geanalyseerd). In tabel 2 (groep 1) is het gemiddelde resultaat te zien van de metingen bij deze drie patiënten. Er werd een significante 7,2% ( $p < 0,05$ ) afname gezien van de PSD-piekfrequentie (figuur 3). Bij drie andere patiënten (groep 2) werd een vergelijking gemaakt tussen het EHG-signaal gemeten binnen 24 uur na starten van de behandeling met nifedipine (in totaal 56 bursts geanalyseerd) en het EHG-signaal dat één dag na het stoppen van de zesdaagse behandeling met nifedipine werd gemeten (in totaal 63 bursts geanalyseerd). Ook hierbij werd een significante ( $p < 0,05$ ) daling gezien van de PSD-piekfrequentie bij alle patiënten met een gemiddelde van 6,7% (tabel 2, groep 2).

Van de acht patiënten bij wie het EHG gemeten werd (groep 3) bevielen uiteindelijk drie patiënten binnen één week na

behandeling met nifedipine (subgroep 3.2). De frequentie analyse van deze patiënten (subgroep 3.1, drie patiënten, in totaal 56 bursts geanalyseerd), in vergelijking met de patiënten die na meer dan één week na behandeling met nifedipine bevielen (subgroep 3.2, vijf patiënten, in totaal 98 bursts geanalyseerd) toonde een gemiddeld hogere  $F_p$  voor subgroep 3.1 (tabel 2). Echter, dit verschil was niet significant ( $p = 0,46$ ).

## Discussie

De apparaten en methoden die tegenwoordig worden gebruikt voor de voorspelling van vroeggeboorte, zoals vaginaal toucher, tocodynamometrie, foetaal fibronectine en echografische meting van de cervixlengte, zijn niet in

staat om accurate informatie te geven met betrekking tot de voorspelling van vroeggeboorte (25). Intra-uteriene drukkatheters zijn betrouwbaar maar beperkt bruikbaar doordat intra-uteriene drukmeting invasief en alleen verricht kan worden in geval van gebroken vliezen. Externe uteriene monitoren, zoals de tocodynamometer, zijn oncomfortabel, inaccuraat en afhankelijk van de persoonlijke beoordeling van de onderzoeker. Biologische testen, zoals foetaal fibronectine, kunnen als prognostische marker gebruikt worden maar hebben slechts beperkte positief voorspellende waarde<sup>5</sup>. Zelfs veranderingen van de cervixlengte zijn geen adequate indicator voor het daadwerkelijk in partu zijn, aangezien een groot percentage van de vrouwen met opgetreden cervixverkorting niet prematuur bevalt, ook zonder behandeling met tocolytica<sup>26</sup>. Aangezien de huidige methoden niet toereikend genoeg zijn om fysiologische contracties te kunnen differentiëren van contracties die leiden tot een vroeggeboorte, behandelen de meeste artsen alle patiënten die premature contracties hebben of wachten ze op veranderingen van de cervixlengte. Dit laatste kan leiden tot een delay in de diagnose dreigende vroeggeboorte en een lagere effectiviteit van tocolytica<sup>27,28</sup>. Aan de andere kant is het toedienen van tocolytica aan alle patiënten met premature contracties niet zonder risico's voor moeder en foetus<sup>21,28,29</sup>. Uteriene contracties zijn het directe gevolg van de verzamelde voortgeleiding van elektrische activiteit in het myometrium<sup>6,7</sup>. Het is aangetoond dat het EHG-signaal dat op het huidoppervlak wordt gemeten representatief is voor de elektrische activiteit in het myometrium die zorgt voor de contractie van de uterus<sup>7</sup>. Aangezien het EHG de meting is van de eerst optredende oorzaak van een contractie, kan het mogelijk de beste voorspeller van contracties leidend tot vroeggeboorte zijn. Daarnaast is het een non-invasieve methode en kan het gebruikt worden bij vrouwen met eenling- en tweelingzwangerschappen tijdens de zwangerschap en bevalling.

Er zijn diverse studies die zich gericht hebben op de analyse van de frequentie eigenschappen van het EHG voor de voorspelling van het in partu zijn<sup>8,9,14,15</sup>. Het is gebleken dat de PSD-piekfrequentie stijgt naarmate de tijd tot bevalling afneemt<sup>13,16</sup>. Buhimschi et al.<sup>12</sup> toonden aan dat er een significante shift van lage naar hoge PSD-piekfrequentie optreedt bij patiënten die niet in partu zijn in vergelijking met patiënten in partu. Doret et al.<sup>11</sup> voerden een studie uit bij ratten en toonden aan dat de PSD-piekfrequentie de eerste parameter is die verandert als de bevalling nadert. De shift van het EHG spectrum naar hogere frequenties kan verklaard worden door de onderliggende fysiologie. De frequentie van actiepotentialen in een burst is in feite de directe meting van de snelheid van het depolarisatie/repolarisatie proces in de myometriumcellen, een proces dat beïnvloed wordt door de influx van calciumionen tussen de ionkanalen<sup>30</sup>. Als veranderingen in de ionkanalen van het cel plasmamembraan van het myometrium leiden tot de bevalling, wordt de uterus meer en meer exciteerbaar<sup>30,31</sup>. De afstand van de voortgeleiding van het signaal en de signaalsterkte nemen

toe met als gevolg dat er hogere frequenties van elektrische activiteit in de bursts kunnen ontstaan<sup>13,16</sup>.

Nifedipine is een calciumkanaalblokker. Daardoor is het aannemelijk dat het een directe werking kan hebben op de voortgeleiding van de uteriene elektrische activiteit. Lagere frequenties in een EHG burst na behandeling met tocolytica komen overeen met een lagere mate van voortgeleiding van de elektrische activiteit en kunnen daardoor leiden tot effectiviteit van behandeling. Het merendeel van de beschikbare tocolytica is gericht op paralyse van het myometrium, zonder de onderliggende stimulus die de oorzaak is van het ontstaan van premature contracties specifiek tegen te gaan. Nifedipine daarentegen inhibeert de influx van calciumionen door het celmembraan evenals de vrijgifte van intracellulair calcium uit het sarcoplasmatisch reticulum. Dit heeft tot gevolg dat het intracellulaire vrije calcium afneemt waardoor myosine lichte-keten gemedieerde fosforylatie, die calcium afhankelijk is, geïnhibeerd wordt met als gevolg relaxatie van het myometrium<sup>32</sup>. Daarnaast is nifedipine makkelijk in gebruik omdat het oraal toegediend kan worden bij iedere zwangerschapsduur en ernstige bijwerkingen zeer zeldzaam zijn<sup>20</sup>. Uit de huidige studie blijkt dat de PSD-piekfrequentie afneemt bij alle patiënten die behandeld werden met nifedipine, ook bij de patiënten die kort daarna in partu raakten. Dezelfde resultaten werden verkregen bij patiënten waarbij het EHG gemeten werd binnen 24 uur na start van de behandeling en nadat de behandeling volledig was beëindigd. Een nadeel van de studie is het ontbreken van een controlegroep. Echter, alle patiënten die geïncludeerd werden in de studie hadden een sterk verhoogd risico om zeer vroegtijdig te bevallen. De PSD-piekfrequentie die we in deze studie hebben bestudeerd suggereert dat nifedipine een effectief tocolyticum kan zijn om de elektrische voortgeleiding van de uteriene contracties te inhiberen.

In deze studie bevielen drie patiënten binnen één week, ook al werden zij behandeld met nifedipine. Deze patiënten hadden allen een urineweginfectie. Het is alom bekend dat behandeling met antibiotica vroeggeboorte kan voorkomen<sup>33</sup>. Echter, in onze studie werden vier van de vijf vrouwen behandeld met antibiotica en twee van hen bevielen niet binnen één week. De effectiviteit van tocolytica in geval van urineweginfecties dient dus verder onderzocht te worden. De reden van het falen van de behandeling met tocolytica in het voorkomen van vroeggeboorte is nog steeds onopgehelderd. Het is gebleken dat de effectiviteit van tocolytica sterk afhankelijk is van het moment waarop gestart wordt. Hoe vroeger de behandeling wordt ingezet, des te groter is het te verwachten effect.

Daarom is het uiterst belangrijk dat er een methode wordt ontwikkeld die al in een vroegtijdige fase het proces leidend tot het in partu zijn, detecteert. Garfield et al.<sup>18</sup> en Linhart et al.<sup>26</sup> toonden aan dat de bevalling eigenlijk een tweefasen proces is, bestaande uit een conditioneringsfase (voorbereidingsfase), gevolgd door de actieve fase van bevallen (het in partu zijn). Tijdens de voorbereidingsfase is er een progressie van de uteriene contractiliteit van een inactieve naar een actieve status. In het myometrium vinden er tijdens de voorbereidingsfase



veranderingen plaats in de voortgeleidingsmechanismen en de synthese van verschillende nieuwe proteïnen. Op een bepaald punt in deze fase wordt het hele proces irreversibel en leidt het tot de actieve fase van bevallen en uiteindelijk tot de geboorte<sup>18</sup>. Het is bewezen dat geneesmiddelen die erop gericht zijn om de bevalling te beïnvloeden de grootste effectiviteit hebben tijdens de voorbereidingsfase<sup>1</sup>. Daarom zou verondersteld kunnen worden dat de vrouwen in deze studie die niet reageerden op behandeling met nifedipine waarschijnlijk te laat behandeld werden, omdat ze op dat moment al in de actieve fase van de bevalling waren waarbij er een irreversibele verandering in de signaalvoortgeleiding is opgetreden. Helaas was de onderzoekspopulatie in deze studie te klein om een significant verschil in PSD-piekfrequentie te kunnen observeren tussen de groep vrouwen die wel en niet vroegtijdig beviel, ondanks de behandeling met nifedipine. Wel was er een hogere PSD-piekfrequentie te observeren bij vrouwen die ondanks de therapie binnen één week bevelen in vergelijking met de vrouwen die later dan één week na voltooiën van de behandeling bevelen.

Het was hierin niet mogelijk om een afkappunt te vinden voor de PSD-piekfrequentie waarde om beide groepen van elkaar te kunnen onderscheiden. Waarschijnlijk zijn de resultaten in deze studie beïnvloed door de interindividueel verschillende meetmomenten. Uit deze studie blijkt dat de PSD-piekfrequentie afneemt bij vrouwen die worden behandeld met nifedipine. Door de kleine onderzoekspopulatie en de variabele meetmomenten (vijf van de acht onderzochte patiënten ondergingen EHG nadat de behandeling met nifedipine al begonnen was) kon dit niet gerelateerd worden aan een significante toename van de tijd tot aan bevalling. Voorafgaande studies met een grotere onderzoekspopulatie vrouwen die niet waren behandeld met tocolytica en studies bij dieren toonden aan dat de PSD-piekfrequentie stijgt naarmate het interval van meting tot aan bevalling verkort<sup>17</sup>.

Op dit moment is er met de huidige onderzoeksresultaten geen afkappunt te definiëren om het onderscheid te kunnen maken in PSD-piekfrequentie voor de uteriene contracties in de actieve fase van de bevalling. Toekomstig onderzoek moet methoden ontwikkelen die beter de contractiliteitstoestand van de uterus kunnen vaststellen. Longitudinale studies bij zwangere vrouwen zouden de EHG kenmerken kunnen weergeven die gerelateerd zijn aan de elektrofysiologische eigenschappen gedurende het proces dat leidt tot vroeggeboorte.

Het is noodzakelijk om meer onderzoek te verrichten naar de differentiatie tussen uteriene contracties in de niet-voorbereidende fase voorafgaand aan de bevalling en uteriene contracties die leiden tot het actieve proces van bevallen. Objectieve criteria om de mate van activatie van de uterus leidend tot bevalling te kunnen beoordelen zijn van belang om de behandeling en bestrijding van vroeggeboorte te verbeteren.

## Conclusie

In dit onderzoek werd de effectiviteit van nifedipine als tocolyticum beoordeeld door middel van analyse van het

EHG-signaal. Behandeling met nifedipine veroorzaakt een statistisch significante shift naar een lagere PSD-piekfrequentie op het EHG. Aangezien de PSD-piekfrequentie stijgt naarmate de bevalling nadert, wijzen deze zeer vroege en basale resultaten erop dat nifedipine een effectief middel is om uteriene contracties te onderdrukken. Er zijn echter meer studies nodig om de afname van elektrische activiteit in het myometrium te relateren aan de fysiologische effecten die leiden tot effectieve tocolyse. Ondanks adequate tocolyse zijn er patiënten die toch niet reageren op deze behandeling en bij wie vroeggeboorte niet voorkomen kan worden. Bij deze patiënten treden irreversibele veranderingen op in het myometrium die leiden tot de actieve fase van bevalling. Aangezien tocolytica effectiever zijn wanneer ze in een vroeg stadium worden toegediend, is het belangrijk om methoden te ontwikkelen die uteriene contracties kunnen differentiëren. Deze studie bevestigt het feit dat EHG-signaal analyse een betrouwbare manier is om non-invasief de uteriene contracties te registreren. Echter, op dit moment zijn er nog te weinig gegevens om vast te stellen of het EHG het irreversibele proces leidend tot de bevalling kan detecteren. Aangezien de verspreiding van het elektrische signaal binnen het myometrium het eerste verschijnsel van dit proces is, zou analyse van de EHG-signaal voortgeleiding, d.m.v. bepaling van richting en snelheid<sup>34-36</sup> mogelijk meer informatie kunnen geven.

## Bronvermelding

Dit artikel is eerder gepubliceerd in *Obstetrics and Gynecology International*, juni 2010;2010: 325636.

## Literatuur

1. Mclean M, Walters A, Smith R. Prediction and early diagnosis of preterm labour: a critical review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1993;48:209–225.
2. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(1).
3. Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(4):250–255.
4. Euliano T, Skowronski M, Marosero D, Shuster J, Edwards R. Prediction of intrauterine pressure waveform from transabdominal electrohysterography. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2006;19(12):803–808.
5. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110(20):66–70.
6. Wolfs G, van Leeuwen M, Rottinghuis H, Boeles JT. An electromyographic study of the human uterus during labor. *Obstetrics and Gynecology*. 1971;37(2):241–246.
7. Marshall JM. Regulation of activity in uterine smooth muscle. *Physiological Reviews*. 1962;5:213–227.
8. Buhimschi C, Boyle MB, Saade GR, Garfield RE. Uterine activity during pregnancy and labor assessed by simultaneous recordings from the myometrium and abdominal surface

- in the rat. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;178(4):811–822.
9. Devedeux D, Marque C, Mansour S, Germain G, Duchene J. Uterine electromyography: a critical review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;169(6):1636–1653.
  10. Maul H, Maner WL, Olson G, Saade GR, Garfield RE. Non-invasive transabdominal uterine electromyography correlates with the strength of intrauterine pressure and is predictive of labor and delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2004;15(5):297–301.
  11. Doret M, Bukowski R, Longo M, et al. Uterine electromyography characteristics for early diagnosis of mifepristone-induced preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;105(4):822–830.
  12. Buhimschi C, Boyle MB, Garfield RE. Electrical activity of the human uterus during pregnancy as recorded from the abdominal surface. *Obstetrics and Gynecology*. 1997;90(1):102–111.
  13. Maner WL, Garfield RE. Identification of human term and preterm labor using artificial neural networks on uterine electromyography data. *Annals of Biomedical Engineering*. 2007;35(3):465–473.
  14. Garfield RE, Maul H, Maner W, et al. Uterine electromyography and light-induced fluorescence in the management of term and preterm labor. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2002;9(5):265–275.
  15. Mansour S, Devedeux D, Germain G, Marque C, Duchêne J. Uterine EMG spectral analysis and relationship to mechanical activity in pregnant monkeys. *Medical and Biological Engineering and Computing*. 1996;34(2):115–121.
  16. Maner WL, Garfield RE, Maul H, Olson G, Saade G. Predicting term and preterm delivery with transabdominal uterine electromyography. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;101(6):1254–1260.
  17. Vinken MPGC, Rabotti C, Mischi M, Guid Oei S. Accuracy of frequency-related parameters of the electrohysterogram for predicting preterm delivery: a review of the literature. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2009;64(8):529–541.
  18. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Human Reproduction Update*. 1998;4(5):673–695.
  19. Guid Oei S, Mol BWJ, de Kleine MJK, Brölmann HAM. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor: a meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1999;78(9):783–788.
  20. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):477–487.
  21. Oei SG, Brölmann HAM, Brolman HAM, Oei SK, Brolman HAM. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *The New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):p. 154.
  22. Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, Oei GS, Bergmans JWM. Estimation of internal uterine pressure by joint amplitude and frequency analysis of electrohysterographic signals. *Physiological Measurement*. 2008;29(7):829–841.
  23. Erwich JJHM. Guideline Preterm Birth. Dutch Association for Obstetrics and Gynecology; 2004.
  24. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112(1):79–83.
  25. Garfield RE, Maul H, Shi L, et al. Methods and devices for the management of term and preterm labor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;943:203–224.
  26. Linhart J, Olson G, Goodrum L. Preterm labor at 32 to 34 weeks' gestation: effect of a policy of expectant management on length of gestation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1990;178:p. S179.
  27. Amon E, Midkiff C, Winn H, Holcomb W, Shumway J, Artal R. Tocolysis with advanced cervical dilatation. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(3):358–362.
  28. Fisk NM, Chan J. The case for tocolysis in threatened preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110(20):98–102.
  29. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;126(2):137–145.
  30. Sanborn BM. Relationship of ion channel activity to control of myometrial calcium. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2000;7(1):4–11.
  31. Tezuka N, Ali M, Chwalisz K, Garfield RE. Changes in transcripts encoding calcium channel subunits of rat myometrium during pregnancy. *American Journal of Physiology*. 1995;269(4):C1008–C1017.
  32. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, et al. Calcium signaling and uterine contractility. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2003;10(5):252–264.
  33. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;(2).
  34. Miller SM, Garfield RE, Daniel EE. Improved propagation in myometrium associated with gap junctions during parturition. *American Journal of Physiology*. 1989;256(1):C130–C141.
  35. Lammers WJEP, Mirghani H, Stephen B, et al. Patterns of electrical propagation in the intact pregnant guinea pig uterus. *American Journal of Physiology*. 2008;294(3):R919–R928.
  36. Rabotti C, Mischi M, van Laar JOEH, Oei GS, Bergmans JWM. Inter-electrode delay estimators for electrohysterographic propagation analysis. *Physiological Measurement*. 2009;30(8):745–761.

# Validatie van modellen die de kans op een sectio Caesarea na het inleiden van de baring voorspellen

## Auteurs

C.J.M. Verhoeven, verloskundige, A. Oudenaarden, verloskundige, M.A.A. Hermus, verloskundige\*, dr. M.M. Porath, gynaecoloog, prof.dr. S.G. Oei, gynaecoloog en prof.dr. B.W. Mol, gynaecoloog\*\*

## Samenvatting

Modellen die de kans op een sectio Caesarea na het inleiden van de baring voorspellen, kunnen worden toegepast om de klinische besluitvorming te verbeteren. Het doel van deze studie was het valideren van twee bestaande modellen, gepubliceerd door Peregrine e.a. en Rane e.a., voor de predictie van een sectio bij vrouwen bij wie de baring ingeleid wordt.

## Trefwoorden

Predictiemodel, inleiden van de baring, sectio Caesarea

## Inleiding

Het inleiden van de baring is een veel toegepaste interventie in de verloskunde. In Nederland betreft gemiddeld 20% van alle klinische bevallingen een inleiding<sup>1</sup>. Het inleiden van de baring gaat gepaard met een toename van het risico op een kunstverlossing<sup>2</sup>, dit geldt zowel voor inleidingen op medische indicatie als voor electieve inleidingen<sup>3-5</sup>. Bij de nulliparae, vrouwen die nog niet eerder vaginaal bevielen, eindigt bijna de helft van de inleidingen in een kunstverlossing. Een nullipara heeft 22% kans op een sectio<sup>6,7</sup>. Multiparae bij wie de baring wordt ingeleid, hebben ook een grotere kans op een kunstverlossing, maar het absolute risico op een kunstverlossing bij multiparae is veel lager. Kunstverlossingen zijn geassocieerd met maternale en foetale morbiditeit en zelfs mortaliteit<sup>8</sup>. Er lijkt een causaal verband te bestaan tussen vaginale kunstverlossingen en permanente neurale en anatomische schade aan de bekkenbodem<sup>9,10</sup>. Ook is een vaginale kunstverlossing pijnlijk en brengt zij grotere risico's met zich mee voor de pasgeborene<sup>10,11</sup>. Voor de groep vrouwen bij wie een sectio noodzakelijk is geldt dat de moeder een drie tot zeven keer hoger risico heeft op overlijden, vergeleken met een vaginale geboorte. Ook is de sectio een risicofactor voor een volgende zwangerschap<sup>12</sup>. Gezien het hoge percentage sectio's dat is gerelateerd aan het inleiden van de baring, zou het zinvol zijn om een individuele risico-inschatting voorafgaand aan de inleiding te kunnen maken.

De standaardmethode die momenteel gebruikt wordt om te voorspellen of een inleiding zal eindigen in een vaginale baring is gebaseerd op de 'rijpheid' van de cervix, beoordeeld met de Bishop score<sup>13,14</sup>. Deze score is subjectief en matig reproduceerbaar<sup>15</sup>. Daarbij komt nog dat de Bishop score oorspronkelijk beschreven is voor multiparae. De score is nog

nooit gevalideerd in een prospectieve studie bij nulliparae. Verschillende studies rapporteren over de associatie tussen vaginaal gemeten cervixlengte, de Bishop score en de uitkomst van het inleiden van de baring<sup>16-20</sup>. In 2001 verscheen een artikel van Nicolaides waarin de cervixlengte en de Bishop score met elkaar werden vergeleken als voorspellende factor voor het succesvol inleiden van de baring<sup>16</sup>. Hieruit bleek dat de cervixlengte een betere voorspeller was dan de Bishop score. Ook een hogere maternale leeftijd en hogere body mass index (BMI) lijken geassocieerd te zijn met een groter risico op een sectio Caesarea<sup>21</sup>.

Uitgaande van deze observaties hebben twee groepen onderzoekers predictiemodellen ontwikkeld die de uitkomst van de baring na inleiding voorspellen<sup>22,23</sup>. Prognostische modellen combineren patiëntkenmerken om medische uitkomsten te voorspellen. Beide modellen worden echter niet toegepast in de praktijk. Een belangrijke reden hiervoor kan zijn dat de algemene toepasbaarheid van deze predictiemodellen nog niet beoordeeld is in prospectieve validatiestudies<sup>24</sup>. Toepasbaarheid kan beoordeeld worden door middel van externe validatie. Externe validatie is een essentiële en laatste stap in de ontwikkeling van predictiemodellen<sup>24,25</sup>. Predictiemodellen zijn minder betrouwbaar als zij in een andere populatie worden toegepast dan de populatie waarin de modellen zijn ontwikkeld<sup>26</sup>. Daarom hebben we een prospectieve observationele cohortstudie uitgevoerd bij vrouwen bij wie de baring ingeleid werd, met als doel het valideren van bestaande modellen die de kans op een sectio Caesarea na inleiding van de baring voorspellen.

Correspondentie: c.smeijers@mmc.nl

\* Verloskundige praktijk Trivia in Oosterhout

\*\* Máxima Medisch Centrum Veldhoven en Academisch Medisch Centrum Amsterdam





Tabel 1. Karakteristieken van de studiepopulatie n=240.

Karakteristiek	Nulliparae n = 139		Multiparae n = 101		Totaal n = 240	
Maternale leeftijd (jaren, gemiddelde (SD))	30,2	(5,0)	32,2	(3,9)	31,1	(4,7)
Zwangerschapsduur (weken, mediaan (spreiding))	41	(36 <sup>+2</sup> -42 <sup>+2</sup> )	40 <sup>+5</sup>	(36 <sup>+2</sup> -42 <sup>+1</sup> )	41	(36 <sup>+2</sup> -42 <sup>+2</sup> )
BMI (kg/m <sup>2</sup> , mediaan (spreiding))	23,5	(16,9-47,8)	25,8	(18,0-42,8)	24,3	(16,9-47,8)
Reden voor inleiding (n (%))						
Serotiniteit	55	(39,6)	28	(27,7)	83	(34,3)
Langdurig gebroken vliezen	25	(18,0)	10	(9,9)	35	(14,5)
Pre-eclampsie	14	(10,1)	6	(5,9)	20	(8,3)
Hypertensie	7	(5,0)	6	(5,9)	13	(5,4)
HELLP-syndroom	2	(1,4)	0	(0,0)	2	(0,8)
Oligohydramnion	9	(6,5)	11	(10,9)	20	(8,3)
Ziekte van de moeder	6	(4,3)	14	(13,9)	20	(8,3)
Intra-uteriene groeivertraging	12	(8,6)	3	(3,0)	15	(6,3)
Minder leven voelen	2	(1,4)	3	(3,0)	5	(2,1)
CTG afwijkingen	3	(2,2)	3	(3,0)	6	(2,5)
Electief	4	(2,9)	17	(16,8)	21	(8,8)
Bishop score (n (%))						
0 – 1	26	(18,7)	17	(16,8)	43	(17,9)
2 – 3	52	(37,4)	35	(34,7)	87	(36,3)
4 – 5	39	(28,1)	27	(26,7)	66	(27,5)
6 – 7	16	(11,5)	17	(16,8)	33	(13,7)
8 – 9	6	(4,3)	3	(3,0)	9	(3,8)
≥ 10	0	(0,0)	2	(2,0)	2	(0,8)
Mediaan (spreiding)	3	(0-9)	3	(0-10)	3	(0-10)
Cervixlengte in mm						
≤ 10	11	(7,9)	2	(2,0)	13	(5,4)
11 – 20	29	(20,9)	20	(19,8)	49	(20,4)
21 – 30	46	(33,1)	27	(26,7)	73	(30,5)
31 – 40	36	(25,9)	33	(32,7)	69	(28,7)
≥41	17	(12,2)	19	(18,8)	36	(15,0)
mean (±SD)	27,0	(11,1)	30,1	(10,8)	28,3	(11,0)

## BMI Body Mass Index

lengte. Het model van Rane e.a. bevat vijf voorspellende factoren: BMI, pariteit, cervixlengte, zwangerschapsduur en leeftijd van de moeder. Bij dit model wordt de kans op een sectio na een inleiding voorspeld als: kans (in %) =  $(\text{odds}/1+\text{odds}) \times 100$ , waarbij  $\text{odds} = e^Y$  and  $Y = 1,4404 + (0,0841 \times \text{cervical length in mm}) - (1,3834 \times (1 \text{ voor multiparae, } 0 \text{ voor nulliparae})) + (0,6125 \times (1 \text{ voor BMI } \geq 30, 0 \text{ voor BMI } < 30)) - (0,1314 \times \text{zwangerschapsduur in weken}) + (0,039 \times \text{leeftijd van de moeder in jaren})$ . In beide modellen wordt de cervixlengte bepaald met een transvaginale echoscopie. Primaire uitkomstmaat was het optreden van een sectio Caesarea. We rangschikten de Bishop scores en de cervixlengten ten opzichte van het optreden van een sectio. Het vermogen van de cervixlengte en de Bishop score om een sectio te voorspellen werd beoordeeld door likelihood ratio's te berekenen. Verder werden de calibratie en accuraatheid

van beide modellen in het juist voorspellen van een sectio geëvalueerd. Calibratie is de mate van overeenstemming tussen de voorspelde kansen en de geobserveerde kansen. We gebruikten de voorspelregels van beide modellen om voor elke patiënte een voorspelde kans op een sectio te berekenen. Deze kansen werden vergeleken met de geobserveerde kansen. Hiervoor werd het cohort in tien gelijke groepen gesplitst, gebaseerd op de berekende kansen. Calibratie werd statistisch getoetst met de Hosmer-Lemeshow-test statistic<sup>28</sup>. Ook werd calibratie beoordeeld in een calibratie-plot. De geobserveerde en de berekende kansen werden tegen elkaar uitgezet in een plot. In het geval van perfecte calibratie liggen alle voorspelde en geobserveerde kansen op één lijn ( $y=x$ ). Ook werd van beide modellen de discriminatie getoetst, het vermogen om subjecten met een verschillende uitkomst van elkaar te onderscheiden. Dit geeft weer hoe accuraat het

**Tabel 2.** Bishop score en cervixlengte en de kans op een sectio Caesarea.

	Totaal (n)	Sectio Caesarea (n)	Vaginale baring (n)	Likelihood ratio
<b>Bishop score</b>				
0 – 1	43	7	36	1,6
2 – 3	87	10	77	1,0
4 – 5	66	8	58	1,1
6 – 7	33	2	31	0,5
8 – 9	9	0	9	0
≥ 10	2	0	2	0
Totaal	240	27	213	
<b>Cervixlengte</b>				
≤ 10 mm	13	2	11	1,4
11 – 20	49	7	42	1,4
21 – 30	73	5	68	0,52
31 – 40 mm	69	5	64	0,56
> 40 mm	36	8	28	2,4
Totaal	240	27	213	

model is. Hiertoe werd voor beide modellen een receiver-operating characteristics (ROC) curve samengesteld. De voorspelde kans op een sectio werd beschouwd als testresultaat en het werkelijk optreden van een sectio werd beschouwd als geteste uitkomst (uitkomst aanwezig of afwezig). De oppervlakten onder de ROC curven werden berekend en getoetst op significantie<sup>27</sup>. Alle berekeningen werden uitgevoerd in SPSS.

## Resultaten

Gedurende de studieperiode werd bij 260 zwangeren de bevalling ingeleid. Van 20 vrouwen werd de cervixlengte voorafgaand aan de inleiding niet gemeten. Omdat de cervixlengte een belangrijke variabele in beide voorspelmodellen is, werden deze vrouwen van verdere analyse uitgesloten. De demografische gegevens van deze 20 vrouwen verschilden niet van de vrouwen bij wie de cervixlengte wel gemeten was (data niet afgebeeld).

De gegevens van de 240 geïncludeerde vrouwen zijn weergegeven in tabel 1. De gemiddelde zwangerschapsduur bij inleiding was 41 weken + 0 dagen. 58% van de vrouwen waren nulliparae. Serotiniteit was de meest voorkomende reden voor de inleiding, gevolgd door langdurig gebroken vliezen en pre-eclampsie. Er waren geen verschillen, noch in demografische karakteristieken noch in redenen voor inleiding van de baring, tussen onze studiegroep en de populaties van Peregrine e.a. en Rane e.a..

De Bishop score werd bepaald voorafgaand aan de inleiding. Er waren 196 (82%) vrouwen met een Bishop score lager dan zes, waarvan 117 nulliparae en 79 multiparae. De gemiddelde cervixlengte was 27,0 mm voor nulliparae en 30,1 mm voor multiparae. Prostin gel voor het rijpen van de cervix werd aan 107 vrouwen (45%) gegeven. Bij 27 vrouwen (11%) eindigde de baring in een sectio, bij negen vanwege verdenking op

foetale nood en bij 18 vrouwen vanwege het niet vorderen van de baring. Het sectiopercentage onder de nulliparae bedroeg 17% (24/139), onder de multiparae was het sectiopercentage 3% (3/101). Een vaginale kunstverlossing werd verricht bij 31 vrouwen (13%), bij 11 vanwege verdenking op foetale nood en bij 20 vanwege niet vorderende uitdrijving. Er waren 63 pasgeborenen met een arteriële navelstreng-pH lager dan 7,20 (26%), zes van deze pasgeborenen werden geboren na een sectio Caesarea (9,5%) en 57 na een vaginale baring (90,5%) ( $\chi^2 = 0,255$ ,  $p = 0,614$ ). Drie kinderen hadden een arteriële navelstreng-pH lager dan 7,05. Twee kinderen hadden een Apgar score na 5 min lager dan 7. In onze onderzoeksgroep zaten 22 vrouwen met een sectio in de voorgeschiedenis. Bij 12 van deze 22 vrouwen werd de baring ingeleid met Prostin, zeven werden ingeleid door middel van amniotomie en oxytocine i.v., en drie kregen alleen oxytocine i.v. toegediend. Van de 22 vrouwen met een sectio in de voorgeschiedenis bevielen 17 (77%) vaginaal en vijf (23%) opnieuw per sectio. Er deden zich geen complicaties voor in deze specifieke groep inleidingen. Tabel 2 laat de verdeling van het aantal sectio's in relatie tot de Bishop score zien. Een Bishop score kleiner of gelijk aan één ging gepaard met een grotere kans op een sectio Caesarea (likelihood ratio 1,6). Dit in tegenstelling tot vrouwen met een Bishop score groter of gelijk aan acht, zij bevielen allen vaginaal (likelihood ratio 0). Van de 44 vrouwen met een Bishop score  $\geq 6$  bevielen slechts twee (4,5%) per sectio. De Bishop score als voorspeller van de kans op een sectio had een oppervlakte onder de ROC curve van 0,62. Tabel 2 laat ook de verdeling van het aantal sectio's in relatie tot de cervixlengte zien. We vonden geen duidelijke associatie tussen cervixlengte en het optreden van een sectio, met een oppervlakte onder de ROC curve van 0,55. De resultaten van de calibratie-analyse voor het model

van Peregrine e.a. worden gepresenteerd in figuur 1a. Gebruikmakend van dit model, zagen we slechts vijf sectio's in de groep van 123 vrouwen met een voorspelde kans op een sectio onder de 10%. Het model had een oppervlakte onder de ROC curve van 0,76. De resultaten van de calibratie-analyse van het model van Rane e.a. worden gepresenteerd in figuur 1b. Calibratie van dit model was minder goed dan calibratie van het andere model: een laagrisicogroep kon met dit model niet worden geïdentificeerd. Het model van Rane e.a. had een oppervlakte onder de ROC curve van 0,67. De ROC curves voor beide modellen verschilden significant van elkaar ( $p < 0,001$ ). Beide modellen laten een overschatting van de kans op een sectio zien. De Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test (C-test) was voor beide modellen statistisch niet significant, wat betekent dat beide modellen goed bij de dataset passen (Peregrine e.a. model,  $\chi^2 = 6,726$ ,  $p = 0,566$ ; Rane e.a. model,  $\chi^2 = 13,194$ ,  $p = 0,105$ ). Indien beide modellen alleen op de nulliparae worden toegepast neemt de calibratie af en laten beide modellen nog steeds een overschatting van de kans op een sectio zien. Om de impact van de cervixlengte als voorspellende factor te beoordelen, hebben we de analyse herhaald, maar daarbij in beide formules de gemiddelde waarde van de cervixlengte (28 mm) ingevuld en daarmee voor elk model opnieuw de voorspelde kans op een sectio berekend. Dit had nauwelijks invloed op de calibratie, waarmee we kunnen concluderen dat in onze studiepopulatie de transvaginaal gemeten cervixlengte voorafgaand aan de inleiding van de baring een beperkte invloed had op de voorspelling van de kans op een sectio Caesarea.

## Discussie

In deze prospectieve studie hebben we twee modellen gevalideerd die de kans op een sectio Caesarea na het inleiden van de baring voorspellen. We zagen dat in onze studiepopulatie het vermogen van beide modellen om het risico op een sectio juist te voorspellen beperkt was en dat beide modellen de kans op een sectio overschatten.

Het model van Peregrine e.a. was in staat om 123 van de 240 vrouwen als laag risico voor een sectio (<10%) te bestempelen, en slechts vijf (4%) van deze vrouwen bevielen per sectio. Dit effect kon echter vooral toegeschreven worden aan pariteit. Als beide modellen alleen bij nulliparae werden toegepast, namen zowel calibratie als het discriminerend vermogen van beide modellen af. Peregrine e.a. gebruikten de methode van Miller e.a.<sup>28</sup>, een vorm van interne validatie, om hun model te valideren. Wij hebben met dit onderzoek een externe validatie uitgevoerd, op een nieuwe dataset met een andere studiepopulatie. Externe validatie is een essentiële en laatste stap in de ontwikkeling van predictiemodellen. We vonden geen verschillen in patiëntenkarakteristieken of redenen voor inleiding tussen onze studiepopulatie en de populaties van Peregrine en Rane. Het percentage inleidingen in MMC bedroeg in de studieperiode 20%.

Het sectiopercentage in onze studiepopulatie bedroeg

slechts 11%, wat laag is voor een medium- en highrisk tweedelijs populatie. Een mogelijke verklaring voor dit lage percentage kan zijn dat de criteria voor een sectio Caesarea in ons ziekenhuis zeer strikt zijn. De sectiopercentages in de studiepopulaties van Peregrine en Rane waren respectievelijk 30% en 20%. Dit verschil in prevalentie zou de verklaring kunnen vormen voor het feit dat beide modellen in onze populatie de kans op een sectio overschatten.

Een sectio in de voorgeschiedenis was geen exclusie criterium in ons studieprotocol. We zijn ons bewust van het verhoogde risico op een uterusruptuur bij een inleiding met prostaglandines bij een littekenuterus, maar we dienen deze prostaglandines onder strikte voorwaarden toe. Van de 22 vrouwen met een sectio in de voorgeschiedenis bevielen 17 vrouwen vaginaal, er waren geen complicaties in deze groep. Van de 196 vrouwen met een Bishop score <6 werden slechts 107 vrouwen ingeleid met prostaglandines. Bij 77 vrouwen was het mogelijk om de vliezen te breken en 12 vrouwen hadden gebroken vliezen op het moment van de inleiding. Deze 89 vrouwen werden ingeleid met oxytocine i.v.. Het protocol om prostaglandines toe te dienen bij een Bishop score <6 werd in 45% van de gevallen niet gevolgd.

In onze studiepopulatie was het voorspellend vermogen van de transvaginaal gemeten cervixlengte teleurstellend. Ook andere onderzoekers vermelden teleurstellende resultaten van de cervixlengte als voorspeller van het mislukken van een inleiding<sup>20,29-32</sup>. Volgens ons protocol diende de cervixlengte van het interne os tot het externe os, in een rechte lijn gemeten te worden. Peregrine gebruikte het gemiddelde van drie metingen van de gesloten cervix van het interne tot het externe ostium. In de studie van Rane werden ook drie metingen verricht, maar zij gebruikten de kortste meting. Noch Peregrine noch Rane beschreef of de cervixlengte in een rechte lijn tussen het interne ostium en het externe ostium gemeten werd. In onze studie werd de cervixlengte gemeten door een gynaecoloog, arts-assistent of verloskundige, en niet, zoals bij veel andere studies, door een en dezelfde persoon. Dit kan gezien worden als een tekortkoming in onze studie, maar het is wel een afspiegeling van de dagelijkse praktijk op de verlosafdeling. We vonden wel een associatie tussen de Bishop score en de kans op een sectio Caesarea. Vrouwen met een Bishop score van zes of hoger hadden een grote kans op een vaginale baring na de inleiding. Ook andere studies laten zien dat karakteristieken zoals BMI, zwangerschapsduur en leeftijd van de moeder zeker ten dele het optreden van een sectio verklaren. Verder onderzoek is nodig en zou zich moeten richten op het combineren van deze karakteristieken in een predictiemodel dat bruikbaar is in de dagelijkse klinische praktijk. Dit is belangrijk omdat betrouwbare modellen die de kans op een sectio Caesarea voorspellen, gebruikt kunnen worden in de klinische praktijk. Ten eerste zou bij een hoge voorspelde kans op een sectio, de inleiding van de baring uitgesteld kunnen worden. Ten tweede zou bij vrouwen met een zeer ongunstige prognose voor een vaginale baring, een primaire sectio gepland kunnen worden.

Als conclusie van deze studie kunnen we stellen dat bestaande modellen (gebaseerd op cervixlengtemeting) die de kans op een sectio Caesarea na inleiding van de baring voorspellen, niet accuraat voorspellen in de Nederlandse praktijk. De bevindingen van dit onderzoek bewijzen de waarde van externe validatie van prognostische modellen.

## Literatuur

- Elferink-Stinkens P. Quality management in obstetrics: reporting population adjusted intervention and mortality rates. Academisch Proefschrift: Nijmegen, 2000.
- Yeast JD, Jones A, Poskin M. Induction of labor and the relationship to cesarean delivery: a review of 7001 consecutive inductions. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:628-633.
- Maslow AS, Sweeny AL. Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term. *Obstet Gynecol* 2000;95:917-922.
- Dublin S, Lydon-Rochelle M, Kaplan RC, Watts DH, Critchlow CW. Maternal and neonatal outcomes after induction of labor without an identified indication. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:986-994.
- Boulvain M, Marcoux S, Bureau M, Fortier M, Fraser W. Risks of induction of labour in uncomplicated pregnancies. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:131-139.
- O'Driscoll K, Meagher D. Active Management of Labour: the Dublin Experience (3rd edn). Baillière Tindall Publishers:London, 1993.
- Seyb ST, Berka RJ, Socol ML, Dooley SL. Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 1999;94:600-607.
- LVR-2, 2000; Perinatale Registratie Nederland.
- Werkgroep bekkenbodern. Zwangerschap, Bevalling en Bekkenbodern. Uitgave ter gelegenheid van het 2e lustrum van de werkgroep bekkenbodern van de NVOG onder redactie van Vierhout ME. 2001; Organon, ISBN 90-6878-0255.
- Richtlijn NVOG nr. 68: Vaginale kunstverlossing. May 2005. <http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn> [Accessed 14 April 2008].
- Govaert P. Onderzoek van de pasgeborene na instrumentele kunstverlossing. In *Perinatale asfyxie en hersenbeschadiging*, Vandebussche FPHA, Kanhai HHH, Berger HM (eds). Boerhaave-cursus Post-academisch onderwijs in de Geneeskunde: Leiden, 1999.
- Kwee A, Bots ML, Visser GH, Bruinse HW. Obstetric management and outcome of pregnancy in women with a history of caesarean section in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:171-176.
- Richtlijn NVOG nr. 05: Inductie van de baring. September 2006. <http://www.nvog-documenten.nl/richtlijn> [Accessed 14 April 2008].
- Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266-268.
- Faltrin-Traub EF, Boulvain M, Faltin DL, Extermann P, Irion O. Reliability of the Bishop score before labour induction at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:178-181.
- Pandis GK, Papageorgiou V, Ramanathan M, Thompson O, Nicolaides KH. Preinduction sonographic measurement of the cervical length in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:623-628.
- Boozarjomehri F, Timor-Tritsch I, Chao CR, Fox He. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix before labor: presence of cervical wedging is associated with shorter duration of induced labor. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1081-1087.
- Ware V, Raynor BD. Transvaginal ultrasonographic cervical measurement as a predictor of successful labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1030-1032.
- Watson WS, Stevens D, Welter S, Day D. Factors predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 1996;88:990-992.
- Chandra S, Crane JM, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 2001;98:2-6.
- Vrouenaerts FPJM, Roumen FJME, Dehing CJG, van den Akker ESA, Aarts MJB, Scheve EJT. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2005;105:690-697.
- Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol* 2006;107:227-233.
- Rane SM, Guirgis RR, Higgins B, Nicolaides KH. Models for the prediction of successful induction of labor based on pre-induction sonographic measurement of cervical length. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2005;17:315-322.
- Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985;313:793-799.
- Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, Donders AR, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moons KG. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol* 2003;56:826-832.
- Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA, Jansen CA, Braat DD, van Dop PA, Veerbeek AL. External validation of prognostic models for ongoing pregnancy after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:3542-3549.
- DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics: a non-parametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845.
- Miller ME, Hui SL, Tierney WM. Validation techniques for logistic regression models. *Stat Med* 1991;10:1213-1226.
- Gonen R, Degani S, Ron A. Prediction of successful induction of labor: comparison of transvaginal ultrasonography and the Bishop score. *Eur J Ultrasound* 1998;7:183-187.
- Reis FM, Gervasi MT, Florio P, Bracalente G, Fadalti M, Severi FM, Petraglia F. Prediction of successful induction of labor at term: role of clinical history, digital examination, ultrasound assessment of the cervix, and fetal fibronectin assay. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1361-1367.
- Roman H, Verspyck E, Vercouste L, Degre S, Col JY, Firmin JM, Caron P, Marpeau L. The role of ultrasound and fetal fibronectin in predicting the length of induced labor when the cervix is unfavorable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:567-573.
- Rozenberg P, Chevret S, Chastang C, Ville Y. Comparison of digital and ultrasonographic examination of the cervix in predicting time interval from induction to delivery in women with a low Bishop score. *BJOG* 2005;112:192-196.



# Arbeidsongeschiktheid na een liesbreukoperatie; Indicatie voor neurectomie?

## Auteurs

M.J.A. Loos, arts-assistent chirurgie, Ch.H.C. Lemmers, verzekeringarts\*, prof. dr. E. Heineman, chirurg\*\*\*, dr. M.R.M. Scheltinga, chirurg en dr. R.M.H. Roumen, chirurg

## Samenvatting

Routinematig uitgevoerde liesbreukchirurgie leidt in 10% van de gevallen tot chronische pijn met verregaande consequenties voor het dagelijks functioneren. Doel van dit onderzoek was het vaststellen van de gevolgen van chronische postoperatieve pijn op arbeidsongeschiktheid door middel van literatuurstudie, analyse van een cohort patiënten die wegens chronische postherniorraphie pijn bij ons een neurectomie had ondergaan en een kosten-baten analyse. In slechts vier van de 23 neurectomiestudies werd arbeidsongeschiktheid als uitkomstmaat vermeld. Tussen de 56 en 100% van de patiënten kon in deze studies na een neurectomie hun oude werk weer hervatten. Studies over niet-chirurgische pijnbehandeling en arbeidsongeschiktheid werden niet getraceerd.

In ons cohort van 48 neurectomiepatiënten bleken 13 patiënten door de door hen als ernstig gegradeerde pijn arbeidsongeschikt te zijn geworden. Neurectomie resulteerde bij zeven van hen tot volledig herstel van het oude arbeidzame leven (7/13, 54%). De kostenbatenanalyse liet zien dat een effectieve pijnbehandeling zoals een neurectomie voor chronische liespijn na eerdere liesbreukchirurgie in Nederland een kostenreductie van minimaal € 1,6 miljoen per jaar zou kunnen genereren. Een inguinale neurectomie is bijzonder effectief om arbeidsongeschiktheid door chronische neuropathische pijn na liesbreukchirurgie te reduceren.

## Trefwoorden

Chronische pijn, liesbreukchirurgie, arbeidsongeschiktheid, neurectomie

## Inleiding

In Nederland worden jaarlijks 28.000 liesbreuken gediagnosticeerd waarvan 80% operatief behandeld wordt ([www.prismant.nl](http://www.prismant.nl)). Ernstige pijn na liesbreukchirurgie ontstaat bij 2% van de patiënten (n=440) en is frequent neuropathisch van karakter<sup>1-3</sup>. Beklemming of neuroomvorming van de inguinale zenuwen (nervus iliohypogastricus, ilioinguinalis en genitale tak van de genitofemoralis) ligt hier aan ten grondslag<sup>4</sup>. Andere patiënten ervaren nociceptieve pijn (=pijn door weefselschade) ten gevolge van periostitis, hechtmateriaal of een opgerolde liesbreukmat<sup>4</sup>. Er bestaan zowel operatieve als niet-operatieve behandelopties. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 1% van alle gecorrigeerde liesbreuken door een multidisciplinair (niet-operatief) pijnteam wordt behandeld<sup>5</sup>. Dergelijke behandelingsmodaliteiten omvatten onder andere perifere zenuwblokkade, analgetica (bijvoorbeeld Amitriptyline of Gabapentine), transcutane elektrische neurostimulatie (TENS), fysiotherapie, acupunctuur of Pulsed Radio Frequency (PRF)<sup>6,7</sup>. Er is zeer weinig bekend over de effecten op de lange termijn<sup>6-11</sup>. Operatieve behandeling lijkt veelbelovend. Er zijn diverse studies over neurectomie, 'cryoanalgesic ablation' of verwijdering van liesbreukmat of tackers bekend<sup>12-19</sup>. Deze rapporteren gemiddeld 70% pijnreductie.

de zenuwuiteinden in gezond spierweefsel<sup>4,18</sup>. Een opgerolde c.q. verplaatste liesbreukmat dient verwijderd te worden. Het aantal te verwijderen zenuwen is voorsnog onduidelijk. Enkele experts adviseren het verwijderen van alle drie de zenuwen ineens, anderen propageren een selectieve neurectomie<sup>18</sup>.

De meeste studies over pijnbehandeling gebruiken pijnreductie als primaire uitkomstmaat. Daarentegen vormt hervatting van werkzaamheden een betere en meer praktische uitkomstmaat. Chronische pijnontwikkeling lijkt namelijk vooral jonge mannen in het begin van hun arbeidsleven te treffen met alle socio-economische consequenties<sup>2,20</sup>. Dit heeft vaak ook een aanzienlijk medische consumptie tot gevolg<sup>21</sup>.

De huidige studie heeft een driedelig doel. Ten eerste wordt er een literatuurstudie verricht naar het effect van (operatieve/niet-operatieve) behandeling op arbeidsongeschiktheid geïnduceerd door chronische pijn na liesbreukchirurgie. Ten tweede worden de effecten van selectieve neurectomie op arbeidsongeschiktheid in een recent gepubliceerd cohort geanalyseerd en tenslotte zal er een kostenbaten analyse voor arbeidsongeschiktheid en neurectomie worden uitgevoerd.

Tijdens neurectomie worden getraumatiseerde zenuwen zo proximaal en distaal mogelijk verwijderd met begraven van

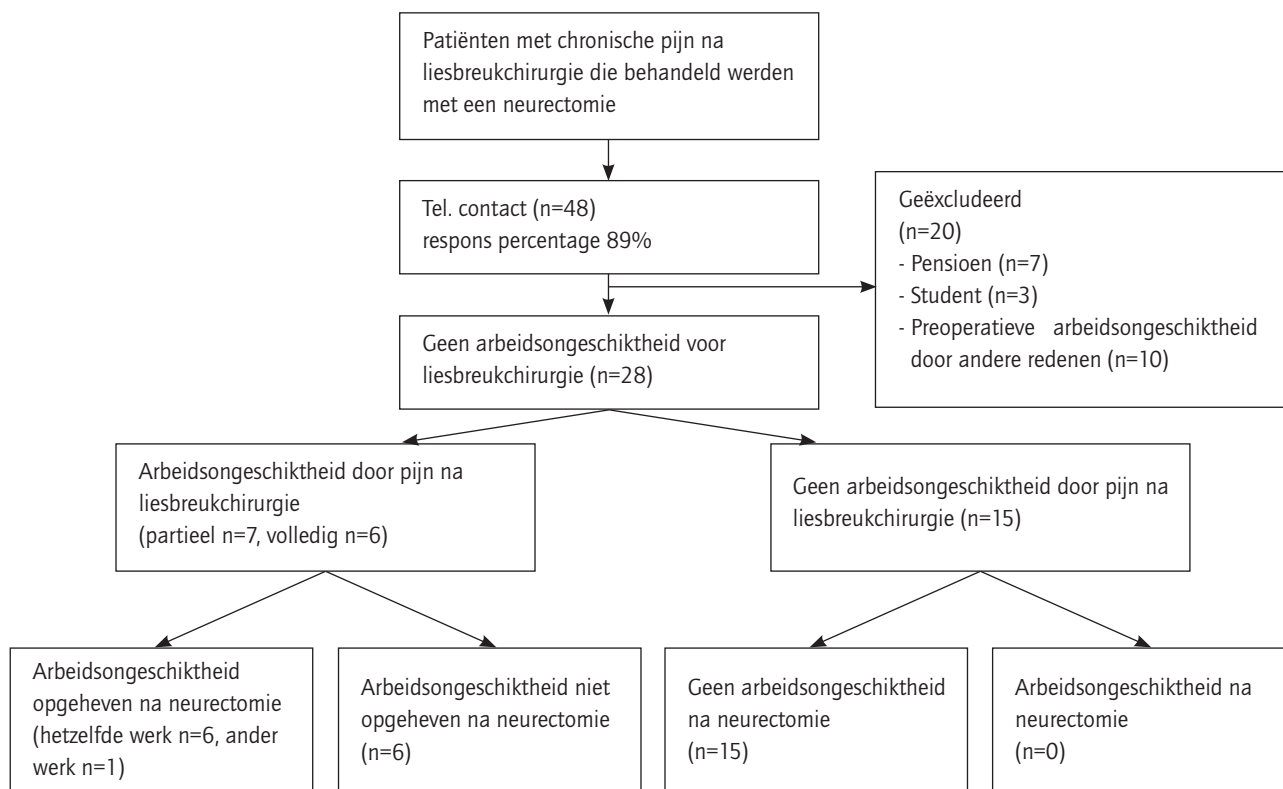
## Methoden

Verschillende zoekmachines zoals Medline, Embase en Pubmed

Correspondentie: [m.loos@mmc.nl](mailto:m.loos@mmc.nl)

\* werkzaam bij UWV Eindhoven

\*\* werkzaam bij Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 1. Stroomdiagram.

werden gebruikt om relevantie studies over behandelingsopties voor arbeidsongeschiktheid door liesbreukchirurgiegeïnduceerde pijn te achterhalen. De volgende zoektermen werden gebruikt: pijn in combinatie met 'inguinal', 'hernia', 'neuralgia', 'neurectomy', 'treatment', 'workers' compensation', 'occupational disability', 'nerve blocks', 'PRF' en 'TENS'. Er werd geen beperking aan publicatiedatum gesteld en alleen de Engelse taal werd geaccepteerd. Exclusie vond plaats indien arbeidsongeschiktheid niet werd vermeld. Referenties van de gevonden artikelen werden op andere relevante studies gescreend. De volgende data werden geëxtraheerd: operatieve of niet-operatieve behandeling, aantal geïnccludeerde patiënten, studietype en behandeling, follow-up duur en het effect op arbeidsongeschiktheid.

### Selectieve neurectomie

Recent werden de langetermijnresultaten van selectieve neurectomie na inguinale neuralgie door liesbreukchirurgie in ons ziekenhuis gepubliceerd<sup>18</sup>. Deze patiëntenpopulatie werd wederom geanalyseerd ten aanzien van het effect op arbeidsongeschiktheid. Aan alle patiënten werd telefonisch de volgende vragen gesteld: het type liesbreukchirurgie en type werk (lichte/ zware arbeid), het moment van optreden van pijn en arbeidsongeschiktheid, de mate van arbeidsongeschiktheid (partieel/volledig), de resultaten van selectieve neurectomie op arbeidsongeschiktheid en de mogelijkheid van hervatting van vroegere werkzaamheden (tabel 1).

### Kostenbaten analyse

Het UWV in Eindhoven werd benaderd voor additionele gegevens ten behoeve van een kostenbatenanalyse (kosten: neurectomie vs. baten: adequate behandeling arbeidsongeschiktheid). Eerst werden de gezondheidszorgkosten voor neurectomie berekend aan de hand van de huidige situatie. Vervolgens werden de potentiële baten berekend door de jaarlijkse WIA-kosten per patiënt te vermenigvuldigen met het aantal potentiële arbeidsongeschikte liespijnpatiënten. Dit leidde uiteindelijk tot een kostenbaten overzicht.

### Resultaten

De huidige literatuur werd geanalyseerd met betrekking tot zowel de operatieve als niet-operatieve pijnbehandeling. In totaal werden er 23 artikelen over neurectomie gevonden, waarvan in slechts vier studies arbeidsongeschiktheid als uitkomstmaat werd beschreven<sup>12-19,22-35</sup>. De follow-up duur varieert van één week tot 60 maanden. Eén studie heeft een retrospectief karakter<sup>13</sup>. De grootste patiëntenpopulatie (n=225) wordt door Amid beschreven en er is een duidelijke variatie in type behandeling. Giger et al. voerden een endoscopische retroperitoneale neurectomie uit in plaats van een open voorste benadering<sup>15</sup>. Het aantal geresecteerde zenuwen varieert ook. Vuilleumier et al. voerden routinematig een neurectomie uit van de nervus iliohypogastricus en ilioinguinalis<sup>28</sup>. Details staan vermeld in tabel 2. Van alle arbeidsongeschikte patiënten bleek uiteindelijk 56 tot 100% de werkzaamheden na een neurectomie weer te kunnen

Tabel 1. Telefonische vragenlijst.

- Was er sprake van arbeidsongeschiktheid voor uw liesbreukherstel?
- Werd uw arbeidssituatie anders door pijnklachten ten gevolge van uw liesbreukherstel?
- Werd u arbeidsongeschikt?
- Wat was de mate van arbeidsongeschiktheid? Volledig of partieel?
- Kon u na de operatieve behandeling (neurectomie) uw werkzaamheden weer hervatten?

hervatten. Een klein aantal studies vermeldt enkele niet-operatieve behandelopties<sup>6-11</sup>. Behalve in één studie waarin een volledig herstel van werkzaamheden na een implanteerbare neurostimulator werd beschreven, wordt arbeidsongeschiktheid nooit vermeld<sup>8</sup>. In één studie wordt gesuggereerd dat zenuwblokkades effectiever zijn dan een neurectomie<sup>25</sup>. Bij 90% van de patiënten waren herhaaldelijke zenuwblokkades met bupivacaïne en methylprednisolon succesvol, hoewel er geen follow-upduur noch effect op arbeidsongeschiktheid werd vermeld.

### Selectieve neurectomie

Van 2003 tot en met 2008 ondergingen 54 patiënten een selectieve neurectomie<sup>18</sup>. Hiervan konden 48 patiënten telefonisch gecontacteerd worden (respons percentage 89%). Er waren 36 mannen en 12 vrouwen en de gemiddelde leeftijd was 52±6 jaar (range 26 tot 73). Twintig patiënten werden geëxcludeerd vanwege diverse redenen (figuur 1). Vijftien geïncludeerde patiënten konden hun werkzaamheden (ondanks de pijn) continueren. Daarentegen waren 13 patiënten gedwongen hun werkzaamheden door invaliderende pijnklachten te onderbreken. De meeste geïnvalideerde patiënten hadden zwaar lichamelijk werk (9/13, 70%). Sommigen waren volledig beperkt, terwijl anderen alleen parttime konden werken (n=7). Na neurectomie konden zeven patiënten (54%) hun werkzaamheden weer volledig hervatten, terwijl 6 patiënten nog steeds arbeidsongeschikt waren.

### Kostenbaten analyse

De kosten voor een operatieve neurectomie bedragen ongeveer €1.300 per persoon. De kosten van arbeidsongeschiktheid zijn echter veel hoger. In Nederland kost een arbeidsongeschikte patiënt de maatschappij jaarlijks ongeveer € 34.000 gedurende de eerste twee arbeidsongeschikte jaren. Dit bedrag is samengesteld uit een gemiddeld salaris van € 32.000 samengevoegd met € 2.000 extra kosten voor vervanging van personeel, verlies van productie enz. (tabel 3). Dit bedrag wordt betaald door de werkgever. Na de initiële twee jaar vindt 25% reductie plaats, waarna er nog € 25.000 (75% van € 34.000) overblijft. De overheid zal vervolgens de kosten overnemen voor een periode van tien jaar, zodat de gemiddelde kosten ongeveer € 29.000 per jaar bedragen. Jaarlijks resulteert ongeveer 2% van de liesbreukoperaties in ernstige pijn. In Nederland zullen dus 440 liesbreukpatiënten (2% van 22.000 liesbreukcorrecties) uiteindelijk een ernstig chronisch pijnsyndroom ontwikkelen. De meeste van deze patiënten lijden aan neuropathische pijn hetgeen over het algemeen geschikt is voor neurectomie. De vragenlijst die werd

gebruikt in de studie toonde aan dat 50% van de patiënten niet in het arbeidsproces verkeerde vanwege andere oorzaken (studie, pensioen, preoperatieve arbeidsongeschiktheid of werkloosheid). Als deze percentages geëxtrapoleerd worden naar de Nederlandse bevolking, zou het totale aantal arbeidsongeschikte patiënten 220 bedragen.

Onze resultaten tonen dat 50% arbeidsongeschikt is geworden ten gevolge van hun liesbreukoperatie (220/2 = 110). De totale kosten voor arbeidsongeschiktheid in Nederland zal oplopen naar minimaal 110 x € 29.000 = € 3,2 miljoen. Zonder behandeling accumuleren deze kosten ieder jaar. Zoals eerder vermeld kan een neurectomie arbeidsongeschiktheid in 50% van de gevallen wegnemen. Dus, indien alle arbeidsongeschikte patiënten adequaat behandeld zouden worden met een neurectomie, kan jaarlijks minimaal € 1,6 miljoen (50% van de € 3,2 miljoen) worden bespaard.

### Discussie

Arbeitsongeschiktheid na routine liesbreukchirurgie kan beschouwd worden als een zeer ernstige complicatie en betreft minimaal de helft van alle patiënten met ernstige pijn na liesbreukchirurgie (1% van alle geopereerde patiënten)<sup>1-3</sup>. Adequate behandeling van dit pijnsyndroom is uiteraard van groot belang, zowel voor de fysieke als mentale gezondheidstoestand. Hoewel er slechts een beperkt aantal studies over arbeidsongeschiktheid en neurectomie bekend zijn, blijkt 54 tot 100% van de patiënten na een neurectomie weer aan het arbeidsproces deel te kunnen nemen<sup>13,15,16,28</sup>. Bovendien ging niemand er op achteruit. Men moet echter in ogenschouw nemen dat deze data incompleet en inconsistent waren. Het is duidelijk dat de huidige literatuur over arbeidsongeschiktheid en neurectomie insufficiënt is. Niet-chirurgische behandelingsresultaten zijn over het algemeen helemaal niet beschikbaar. De huidige studie toont dat meer dan de helft van de geopereerde patiënten weer aan het werk kon<sup>18</sup>. Dit percentage is wat lager dan in eerdere publicaties. De afwezigheid van in- en exclusie criteria en inadequate meting van arbeidsongeschiktheid in combinatie met inadequate follow-up heeft waarschijnlijk tot een overschatting geleid. Daarentegen is een 50% re-integratie zeer hoog vergeleken met andere chronische pijnsyndromen zoals chronische rugpijn. In Nederland gaat uiteindelijk dankzij een intensief re-integratie project slechts 10% van de rugpijnpatiënten weer aan het werk<sup>36</sup>. Ondanks het gebrek aan grote en goed uitgevoerde studies lijkt operatieve neurectomie een substantiële reductie in arbeidsongeschiktheid bij de meeste patiënten te kunnen bewerkstelligen.

**Tabel 2.** Studies over het effect van neurectomie op arbeidsongeschiktheid.

Auteur	Aantal	Opzet	Operatie	Follow-up (mnd)	Succes %
Heise <sup>19</sup>	20	retrospectief	mesh verwijdering met neurectomie	16 mnd (1 wk-60 mnd)	57 (4/7)
Amid <sup>16</sup>	225	prospectief	neurectomie IH, II en/of GF	1 mnd (6 mnd tel)	100
Vuilleumier <sup>31</sup>	43	prospectief	mesh verwijdering, altijd neurectomie IH/II (GF neurectomie indien geïndiceerd)	12 mnd	100 (aantal ptn onbekend)
Giger <sup>18</sup>	34	prospectief	endoscopische retroperitoneale neurectomie	12 mnd	76 (16/21)

IH = n. iliohypogastrius, II = n. ilioinguinalis, GF = n. genitofemoralis

**Tabel 3.** Kostenbaten-analyse.

Behandelingskosten	
Neurectomie (incl. operatieve kosten, ligdagen, polikliniekbezoeken)	€ 1.300
WIA (per jaar) gemiddeld salaris over 10 jaar	€ 27.000
aanvullende kosten (vervanging, productiviteitsverlies)	€ 2.000
Kosteneffectiviteit voor succesvolle neurectomie bij een arbeidsongeschikte patiënt	€ 27.700 (1e jaar) € 29.000 (opvolgende jaren)

Met arbeidsongeschiktheid gaan ook enorme kosten gepaard. Uit een kostenbaten analyse blijkt dat met neurectomie minimaal € 1,6 miljoen per jaar in Nederland kan worden bespaard. Deze kosten nemen alleen maar toe naarmate patiënten langer arbeidsongeschikt zijn. Aangezien chronische pijn na liesbreukchirurgie waarschijnlijk een globaal probleem vormt, zou er wereldwijd een forse kostenreductie door adequate behandeling verkregen kunnen worden. Daarnaast is arbeidsongeschiktheid tevens geassocieerd met een verhoogde medische consumptie voor andere gezondheidsproblemen, hetgeen ook hoge kosten met zich meebrengt<sup>21</sup>.

De huidige studie kent zijn beperkingen. Door het gebrek aan eerdere studies en het beperkt aantal onderzochte patiënten kan er onmogelijk een betrouwbare kostenbaten analyse verricht worden. Echter met de huidige studie is wel getracht de kern en de omvang van dit probleem weer te geven. Zodoende

dient arbeidsongeschiktheid in toekomstige studies zeker meegenomen te worden als een standaard uitkomstmaat voor therapeutische interventies. De meerderheid van de patiënten wordt op dit moment waarschijnlijk inadequaat behandeld.

### Conclusie

Neurectomie lijkt een effectieve behandelingsmodaliteit om arbeidsongeschiktheid ten gevolge van chronische pijn na liesbreukchirurgie te reduceren. De resultaten van niet-chirurgische behandelingsopties zijn niet beschikbaar. Met een neurectomie kan een aanzienlijke kostenreductie gerealiseerd worden.

### Bronvermelding

Deze studie werd gesponsord door 'Stichting Hart- en Vaatziekten Zuid-Nederland'.

### Literatuur

1. Bay-Nielsen M, Perkins FM, Kehlet H. Pain and functional impairment 1 year after inguinal herniorrhaphy: a nationwide questionnaire study. *Ann Surg* 2001;233:1-7
2. Loos MJ, Roumen RM, Scheltinga MR. Chronic sequelae of common elective groin hernia repair. *Hernia* 2007;11:169-173.
3. Nienhuijs S, Staal E, Strobbe L, Rosman C, Groenewoud H, Bleichrodt R. Chronic pain after mesh repair of inguinal hernia: a systematic review. *Am J Surg* 2007;194:394-400.
4. Loos MJ, Roumen RM, Scheltinga MR. Classifying post-herniorrhaphy pain syndromes following elective inguinal hernia repair. *World J Surg* 2007;31:1760-1765.
5. Hindmarsh AC, Cheong E, Lewis MP et al. Attendance at a pain clinic with severe chronic pain after open and laparoscopic inguinal hernia repairs. *Br J Surg* 2003;90:1152-1154.
6. Hameroff SR, Carlson GL, Brown BR. Ilioinguinal pain syndrome. *Pain* 1981;10:253-257.
7. Maaliki H, Naja Z, Zeidan A. Repeated ilioinguinal block using



- a catheter technique for pain relief in inguinal neuralgia. *Pain Pract* 2008;8:144-146.
8. Rauchwerger JJ, Giordano J, Rozen D, Kent JL, Greenspan J, Closson CW. On the therapeutic viability of peripheral nerve stimulation for ilioinguinal neuralgia: putative mechanisms and possible utility. *Pain Pract* 2008;8:138-143.
  9. Cohen SP, Foster A. Pulsed radiofrequency as a treatment for groin pain and orchialgia. *Urology* 2003;61:645.
  10. Rho RH, Lamer TJ, Fulmer JT. Treatment of genitofemoral neuralgia after laparoscopic inguinal herniorrhaphy with fluoroscopically guided tuck injection. *Pain Med* 2001;2:230-233.
  11. Rozen D, Parvez U. Pulsed radiofrequency of lumbar nerve roots for treatment of chronic inguinal herniorrhaphy pain. *Pain Physician* 2006;9:153-156.
  12. Aasvang EK, Kehlet H. The effect of mesh removal and selective neurectomy on persistent postherniotomy pain. *Ann Surg* 2009;249:327-334.
  13. Amid PK. Causes, prevention, and surgical treatment of postherniorrhaphy neuropathic inguinodynia: triple neurectomy with proximal end implantation. *Hernia* 2004;8:343-349.
  14. Bower S, Moore BB, Weiss SM. Neuralgia after inguinal hernia repair. *Am Surg* 1996;62:664-667.
  15. Giger U, Wente MN, Buchler MW, Krähenbühl S, Lerut J, Krähenbühl L. Endoscopic retroperitoneal neurectomy for chronic pain after groin surgery. *Br J Surg* 2009;96:1076-1081.
  16. Heise CP, Starling JR. Mesh inguinodynia: a new clinical syndrome after inguinal herniorrhaphy? *J Am Coll Surg* 1998;187:514-518.
  17. Madura JA, Madura JA 2nd, Copper CM, Worth RM. Inguinal neurectomy for inguinal nerve entrapment: an experience with 100 patients. *Am J Surg* 2005;189:283-287.
  18. Loos MJ, Scheltinga MR, Roumen RM. Tailored neurectomy for treatment of postherniorrhaphy inguinal neuralgia. *Surgery* 2010;147:275-281.
  19. Zacest AC, Magill ST, Anderson VC, Burchiel KJ. Long-term outcome following ilioinguinal neurectomy for chronic pain. *J Neurosurg* 2009.
  20. Fränneby U, Sandblom G, Nordin P, Nyren O, Gunnarson U. Risk factors for long-term pain after hernia surgery. *Ann Surg* 2006;244:212-219.
  21. Steenbeek R, Ijbema JF. De relatie tussen medische consumptie en verzuim bij personeel van een groot ziekenhuis. *Tijdschr voor gezondheidswetenschappen* 2008;85:337-344.
  22. Amid PK, Hiatt JR. New understanding of the causes and surgical treatment of postherniorrhaphy inguinodynia and orchialgia. *J Am Coll Surg* 2007;205:381-385.
  23. Ducic I, West J, Maxted W. Management of chronic postoperative groin pain. *Ann Plast Surg* 2008;60:294-298.
  24. Miller JP, Acar F, Kaimaktchiev VB, Burchiel KJ. Pathology of ilioinguinal neuropathy produced by mesh entrapment: case report and literature, e review. *Hernia* 2008;12:213-216.
  25. Palumbo P, Minicucci A, Nasti AG, Simonelli I, Vietri F, Angelici AM. Treatment for persistent chronic neuralgia after inguinal hernioplasty. *Hernia* 2007;11:527-531.
  26. Seid AS, Amos E. Entrapment neuropathy in laparoscopic herniorrhaphy. *Surg Endosc* 1994;8:1050-1053.
  27. Starling JR, Harms BA. Diagnosis and treatment of genitofemoral and ilioinguinal neuralgia. *World J Surg* 1989;13:586-591.
  28. Vuilleumier H, Hubner M, Demartines N. Neuropathy after herniorrhaphy: indication for surgical treatment and outcome. *World J Surg* 2009;33:841-845.
  29. Nahabedian MY, Dellon AL. Outcome of the operative management of nerve injuries in the ilioinguinal region. *J Am Coll Surg* 1997;184:265-268.
  30. Deysine M, Deysine GR, Reed WP, Jr. Groin pain in the absence of hernia: a new syndrome. *Hernia* 2002;6:64-67.
  31. Harms BA, DeHaas DR, Jr., Starling JR. Diagnosis and management of genitofemoral neuralgia. *Arch Surg* 1984;119:339-341.
  32. Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, Kline DG. Surgical management of 33 ilioinguinal and iliohypogastric neuralgias at Louisiana State University Health Sciences Center. *Neurosurgery* 2005;56:1013-1020.
  33. Krahenbuhl L, Striffeler H, Baer HU, Buchler MW. Retroperitoneal endoscopic neurectomy for nerve entrapment after hernia repair. *Br J Surg* 1997;84:216-219.
  34. Lee CH, Dellon AL. Surgical management of groin pain of neural origin. *J Am Coll Surg* 2000;191:137-142.
  35. Bright E, Reddy VM, Wallace D, Garcea G, Dennison AR. The incidence and success of treatment for severe chronic groin pain after open, transabdominal preperitoneal, and totally extraperitoneal hernia repair. *World J Surg* 2010;34:692-696.
  36. Velden van der N. Rapport arbeidsparticipatie en Reïntegratie van chronisch zieken en gehandicaptten. Iresearch 2007.

# Klinische relevantie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in de besluitvorming bij patiënten met een mammapcarcinoom en een positieve schildwachtklier

## Auteurs

I. van den Hoven, arts-assistent chirurgie, G.P. Kuijt, chirurg, dr. R.M.H. Roumen, chirurg, dr. A.C. Voogd, epidemioloog\*, M.W.P.M. van Beek, patholoog-anatoom\*\*

## Samenvatting

Deze studie evalueert de klinische relevantie en de betrouwbaarheid van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) nomogram voor ons eigen cohort mammapcarcinoom patiënten met een positieve schildwachtklier (SWK). In de periode van 2000 t/m 2008 ondergingen 168 vrouwen met een mammapcarcinoom en een positieve schildwachtklier een aanvullende okselklierdissectie. Met behulp van het MSKCC nomogram werd voor iedere patiënt een risicoschatting gemaakt en op basis daarvan werden subgroepen met een laag risico van  $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$  en  $\leq 15\%$  gemaakt. Tevens werden specificiteit van het nomogram en fout-negatief percentages berekend naast een 'receiver operating characteristic' (ROC) curve en 'area under the curve' (AUC). De discriminatie van het MSKCC nomogram tussen laag- en hoog risico patiënten, gemeten door de AUC was 0,68. De groep patiënten met een laag risico ( $\leq 5\%$ ) op aanvullende okselkliermetastasen bestond uit slechts vijf patiënten, hetgeen 3% is van de totale populatie. Van deze vijf patiënten bleek er één toch okselmetastasen te hebben, met een fout negatief percentage van 20% en een specificiteit van 4%. Ook bij verschuiving van het afkappunt naar  $\leq 10\%$  en  $\leq 15\%$ , werd de laagrisicogroep wel groter (21% en 26% van de totale populatie), maar bleef de specificiteit laag (27% en 32%) en het fout-negatief percentage hoog (14% en 19%). Het MSKCC nomogram is in ons cohort patiënten onvoldoende betrouwbaar en niet relevant voor de klinische besluitvorming bij SWK positieve patiënten met een laag risico op aanvullende okselkliermetastasen.

## Trefwoorden

Schildwachtklierprocedure, okselklierdissectie

## Inleiding

De okselklierstatus is een van de belangrijkste indicatoren voor de prognose van vrouwen met een mammapcarcinoom<sup>1</sup>. Tegenwoordig is de schildwachtklier (SWK) procedure de gouden standaard om het regionale klierstation in kaart te brengen. Volgens de huidige richtlijn is een aanvullende okselklierdissectie (OKD) niet noodzakelijk als de schildwachtklier negatief is. Anderzijds wordt, indien de schildwachtklier positief is, geadviseerd een aanvullende OKD te verrichten om de oksel verder te stadiëren en om lokale controle te bewerkstelligen<sup>2</sup>. Of de aanvullende OKD echter bij iedere patiënt met een positieve schildwachtklier noodzakelijk is, staat ter discussie. Van alle vrouwen met een positieve schildwachtklier blijkt bij verdere analyse van de aanvullende klieren die zijn verwijderd bij de okselklierdissectie 40-70% geen metastase te hebben<sup>3</sup>. Dit betekent, dat een substantieel aantal vrouwen een OKD ondergaat zonder dat ze daar feitelijk een therapeutisch voordeel van hebben<sup>4</sup>. Daarentegen kunnen zij wel te maken krijgen met de morbiditeit die samenhangt met een dergelijke okselklierdissectie. Om die reden is het wenselijk om een groep SWK positieve patiënten te kunnen identificeren die slechts een zeer laag risico heeft op additionele okselkliermetastasen. Bij deze groep zou

Tabel 1. Redenen voor exclusie

Exclusie van patiënten	Aantal
Geen aanvullende okselklierdissectie:	32
Micrometastase of geïsoleerde tumor cellen in SWK	15
Solitaire positieve parasternale SWK	3
Comorbiditeit	14
Neoadjuvante systemische behandeling	3
Repeat schildwachtklierprocedure	8
Andere tumor morfologie	5
Ontbrekende data	3
Metastase in afferent bloedvat van SWK	1
Totaal aantal geëxcludeerde patiënten	52

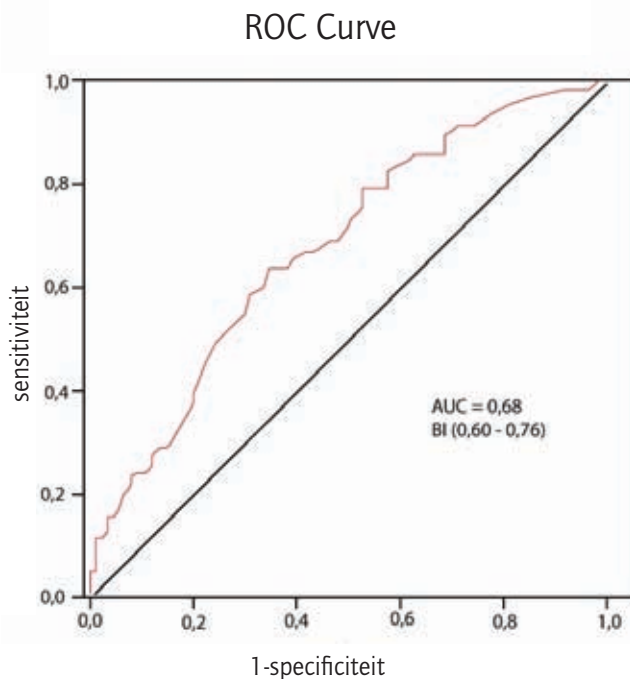
Correspondentie: i.vandenhoven@mmc.nl

\* Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven en Maastricht Universitair Medisch Centrum, School GROW, Maastricht

\*\* Stichting PAMM, Laboratoria voor Pathologie en Medische Microbiologie, Eindhoven

**Tabel 2.** Klinische en pathologische karakteristieken van de studiepopulatie in relatie tot het voorkomen van aanvullende okselkliermetastasen

	Incidentie van klinisch-pathologische karakteristieken		Incidentie van aanvullende okselkliermetastasen	
	n	%	n	%
leeftijd				
≤ 50	62	36,9	22	35,5
> 50	106	63,1	36	34,0
Tumor grootte (cm)				
≤ 50	4	2,4	2	50,0
0,6-1,0	11	6,5	1	9,1
1,1-2,0	84	50,0	26	3,1
2,1-3,0	51	30,4	21	41,2
3,1-5,0	14	8,3	4	28,6
> 5,0	4	2,4	4	100,0
Tumor type en nuclear grade				
Ductaal I	29	17,3	8	27,6
Ductaal II	74	44,0	27	36,5
Ductaal III	30	17,9	11	36,7
Lobulair	27	16,1	11	40,7
Gemengd ductaal/lobulair	8	4,8	1	12,5
Lymfangioinvasie				
Aanwezig	26	15,5	10	38,5
Afwezig	142	84,5	48	33,8
Oestrogeen receptor status				
Negatief	19	11,3	7	36,8
Positief	149	88,7	51	34,2
Multifocaliteit				
Ja	26	15,5	12	46,2
Nee	142	84,5	46	32,4
Detectiemethode metastase				
Routine	109	64,9	46	42,2
Serieel H&E/IHC	56	33,3	12	21,4
Vriescoupe	3	1,8	0	0,0
Aantal positieve SWK				
1	142	84,5	43	36,3
2	22	13,1	11	50,0
3	2	1,2	2	100,0
4	1	0,6	1	100,0
5	0	0,0	0	0,0
6	1	0,6	1	100,0
Aantal negatieve SWK				
0	97	57,7	36	37,1
1	52	31,0	17	32,7
2	14	8,3	2	14,3
3	3	1,8	2	66,7
4	2	1,2	1	50,0
Okselklierdissectie Positief	58	34,5	58	34,5



**Figuur 1.** ROC curve voor het MSKCC nomogram toegepast op onze studiepopulatie

het wellicht gerechtvaardigd zijn om de aanvullende OKD achterwege te laten. Het MSKCC in New York was een van de eerste die een nomogram ontwikkelde dat het risico voorspelt op aanvullende okselkliermetastasen voor patiënten met een positieve schildwachtklier. Dit nomogram berekent een individueel risico op basis van een multivariabel logistisch regressiemodel en bestaat uit een achttal variabelen<sup>5</sup>. Met de huidige studie hebben wij gekeken of het MSKCC-nomogram een betrouwbaar en zinvol hulpmiddel is bij de individuele klinische besluitvorming in ons eigen cohort SWK positieve mammacarcinoom patiënten.

## Methode

Wij includeerden in deze studie alle patiënten met een primair mammacarcinoom en een succesvolle schildwachtklierprocedure die tussen januari 2000 en december 2008 in Máxima Medisch Centrum (MMC) werden behandeld. Aan de volgende voorwaarden moest worden voldaan:

- Een klinisch negatieve okselklierstatus
- Geen voorafgaande systemische therapie
- Geen radiotherapie op de mamma of de ipsilaterale oksel
- Een (of meer) histopathologisch bewezen positieve schildwachtklier(en)
- Een aanvullende okselklierdissectie

De volgende gegevens werden voor alle patiënten verzameld: leeftijd bij diagnose; histopathologische gegevens met betrekking tot de primaire tumor; schildwachtklieren en klieren verwijderd bij de aanvullende OKD. Daarnaast werden eveneens de specifieke variabelen verzameld die noodzakelijk zijn om het MSKCC nomogram toe te passen. Deze omvatten:

tumortype, pathologische grootte van de tumor in centimeters, kerngradering, aanwezigheid van lymfangio-invasie in de tumor, multifocaliteit, oestrogeenreceptorstatus, methode van detectie van de schildwachtkliermetastase en het aantal positieve en negatieve schildwachtklieren die werden verwijderd.

## Methode van schildwachtklieridentificatie en -chirurgie

De schildwachtklierprocedure werd uitgevoerd met behulp van een gecombineerde colorimetrische en radio-isotope techniek, gebruik makend van patent blue en <sup>99m</sup>Tc-gelabeld colloïdaal albumine (SolcoR/Nanocoll; Sorin Biomedica Diagnostics, Vercelli, Italië), zoals reeds eerder door onze vakgroep beschreven<sup>6</sup>. Alle schildwachtklieren die bij de SWK-procedure werden verwijderd, werden ingestuurd voor een gelijkwaardige histopathologische beoordeling. Er werd geen routine vriescoupe-onderzoek verricht op de schildwachtklieren tijdens de operatie, vanwege logistieke redenen.

## Histopathologische bewerking

Kleine schildwachtklieren <0,3 cm werden compleet in paraffine ingebed. Lymfeklieren tussen 0,3 en 0,6 cm werden gehalveerd en klieren >0,6 cm werden opgesneden in secties van 2 mm doorsnede en ingebed in paraffine. Van elk paraffineblokje werden sneden van 4 µm gemaakt en gekleurd met behulp van haematoxyline en eosine (routine H&E). Indien daarna bij routinemicroscopie een metastase werd vastgesteld, werd verdere seriële bewerking en immunohistochemisch onderzoek met antilichaam tegen keratine achterwege gelaten. In alle andere gevallen werd aanvullend het zogenaamde sprongserie-onderzoek uitgevoerd, waarbij op drie niveaus coupes van 250 µm werden vervaardigd. Op elk niveau werd vervolgens een H&E-kleuring gedaan en immunohistochemisch onderzoek gebruik makend van Lu5 of AE1/AE3. De methode van detectie van de schildwachtkliermetastasen werd in de pathologieverslagen gerapporteerd als ontdekt via routine H&E of met behulp van de SWK-procedure (sprongserie H&E en/of met immunohistochemie).

Door deze verslaglegging was het dus niet mogelijk om een onderscheid te maken tussen metastasen ontdekt met uitsluitend immunohistochemie dan wel met sprongserie H&E. Omdat dit een variabele betreft die in het MSKCC nomogram gescoord moet worden, werd dit geanalyseerd als een groep. Bovendien is het in ons pathologie laboratorium gebruikelijk om, wanneer reeds een schildwachtklier na H&E-bewerking positief blijkt voor metastase, geen verdere sprongserie of immunohistochemisch onderzoek op de overige schildwachtklieren te verrichten. Immers, de diagnose positieve schildwachtklier is dan al gesteld. De lymfeklieren die werden verwijderd bij de aanvullende okseldissectie werden allen gehalveerd en op routine wijze met H&E onderzocht. Indien gegevens bij het retrospectieve onderzoek ontbraken, werden de originele coupes opnieuw bekeken door een patholoog gespecialiseerd in mammapathologie.



Tabel 3. Vergelijking van MMC data en prospectieve MSKCC data

	MMC populatie		Prospectieve MSKCC populatie		p-waarde
	n	%	n	%	
Leeftijd					
≤ 50	62	36,9	157	42,1	0,255
> 50	106	63,1	216	57,9	
Tumor grootte (cm)					
≤ 50	4	2,4	13	3,5	0,158
0,6-1,0	11	6,5	49	13,1	
1,1-2,0	84	50,0	166	44,5	
2,1-3,0	51	30,4	93	24,9	
3,1-5,0	14	8,3	41	11,0	
> 5,0	4	2,4	11	2,9	
Tumor type en nuclear grade					
Ductaal I	29	17,3	11	2,9	<0,001
Ductaal II	74	44,0	175	46,9	
Ductaal III	30	17,9	129	34,6	
Lobulair	27	16,1	58	15,5	
Gemengd ductaal/lobulair	8	4,8			
Lymfangioinvasie					
Aanwezig	26	15,5	219	58,7	<0,001
Afwezig	142	84,5	154	41,3	
Oestrogeen receptor status					
Negatief	19	11,3	7	36,8	
Positief	149	88,7	51	34,2	
Multifocaliteit					
Ja	26	15,5	241	35,4	<0,001
Nee	142	84,5	132	64,6	
Detectiemethode metastase					
Routine	112	64,9	296	79,4	<0,001
Serieel H&E/IHC	56	33,3	18	4,8	
Vriescoupe	0	0	40	10,7	
Aantal positieve SWK					
1	142	84,5	265	71	0,009
2	22	13,1	75	20,1	
3	2	1,2	21	5,6	
4	1	0,6	8	2,1	
5	0	0,0	3	0,8	
6	1	0,6	0	0	
7	0	0,0	0	0	
≥ 8	0	0,0	1	0,3	
Aantal negatieve SWK					
0	97	57,7	132	35,4	<0,001
1	52	31,0	79	21,2	
2	14	8,3	72	19,3	
3	3	1,8	41	11,0	
4	2	1,2	22	5,9	
5	0	0	7	1,9	
6	0	0	10	2,7	
7	0	0	2	0,5	
8	0	0	8	2,1	

**Tabel 4.** MSKCC nomogram voor subgroepen met een voorspelde kans van  $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$  en  $\leq 15\%$  op aanvullende okselkliermetastasen

Kans op aanvullende okselkliermetastasen volgens MSKCC-nomogram	Aantal patiënten (%)	TN (%)	TN 95% BI	FN (%)	FN 95% BI	Specificiteit (95% BI)
$\leq 5\%$	5 (03)	4 (80)	30 - 99	1 (20)	11 - 70	4 (0-7)
$\leq 10\%$	35 (21)	30 (86)	69 - 95	5 (14)	5 - 31	27 (19-36)
$\leq 15\%$	43 (26)	35 (81)	66 - 91	8 (19)	9 - 34	32 (23-41)

Totaal aantal patiënten = 168, TN = terecht negatief, FN = fout-negatief, BI = 95% betrouwbaarheidsinterval

### Risicobepaling met behulp van het MSKCC nomogram

Om de individuele risicovoorspelling op aanvullende okselkliermetastasen te berekenen, werd voor iedere patiënt met behulp van de website <http://www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm> het MSKCC nomogram toegepast. Indien er sprake was van een histologisch gemengd ductaal/lobulair carcinoom, werd het individuele risico berekend op basis van de tumormorfologie die aanleiding gaf tot de minst gunstige voorspelling en dus het hoogste risico op aanvullende okselkliermetastasen.

### Nomogram evaluatie

Met behulp van de Chi-kwadraattoets werden diverse klinische en pathologische karakteristieken van onze studiepopulatie vergeleken met die van de oorspronkelijke MSKCC dataset. Om het discriminerende vermogen van het MSKCC nomogram te evalueren werd een ROC curve geconstrueerd en de AUC berekend. De studiepopulatie werd verdeeld in een drietal subgroepen waarbij afkapwaarden bij een voorspelde kans op aanvullende okselkliermetastasen van  $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$  en  $\leq 15\%$  werden vastgesteld, om zo de betrouwbaarheid van het MSKCC nomogram te evalueren voor de 'laagrisico' patiënten. Vervolgens werden de voorspelde risico's van deze patiënten vergeleken met de daadwerkelijke uitkomst van de aanvullende okselklierdissectie. Daarbij werden de specificiteit en fout-negatief percentages met de bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekend voor elke subgroep.

Alle statische analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS versie 16.0 (SPSS Chicago, Illinois, USA). Een p-waarde  $< 0,05$  werd beschouwd als statistisch significant.

### Resultaten

In totaal ondergingen 865 patiënten een succesvolle SWK-procedure tussen januari 2000 en december 2008, waarbij 220 patiënten een positieve schildwachtklier bleken te hebben. Van deze 220 patiënten werden er 52 geëxcludeerd, zoals weergegeven in tabel 1. De uiteindelijke studiepopulatie bestond dus uit 168 patiënten. Tabel 2 toont de klinische en pathologische karakteristieken van de studiepopulatie in relatie tot het voorkomen van aanvullende okselkliermetastasen. In tabel 3 wordt de huidige studiepopulatie vergeleken met de

prospectieve dataset, zoals gepubliceerd door het MSKCC. Er is een significant verschil voor praktisch alle variabelen behalve leeftijd en tumorgrootte. In onze populatie had bijna 85% van de patiënten slechts één positieve schildwachtklier. Gemiddeld werden ruim 11 klieren in de okselklierdissectie gevonden en de incidentie van additionele okselkliermetastasen bedroeg in dit cohort 34,5%.

Het discriminerende vermogen van het MSKCC nomogram tussen laag- en hoogrisicopatiënten uitgedrukt in de AUC was 0,68 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,60-0,76) (figuur 1), ten opzichte van 0,77 voor de oorspronkelijke MSKCC populatie<sup>5</sup>.

Voor de subgroepen met een laag risico ( $\leq 5\%$ ,  $\leq 10\%$ ,  $\leq 15\%$ ) op aanvullende okselkliermetastasen volgens het MSKCC nomogram was het absolute aantal patiënten bij wie een aanvullende okselklierdissectie voorkomen had kunnen worden klein (tabel 4). Daarnaast is er voor alle subgroepen sprake van een lage specificiteit en zijn er hoge foutnegatief percentages als de voorspelde risico's worden vergeleken met de daadwerkelijke uitkomst van de aanvullende okselklierdissectie (tabel 4).

### Discussie

Sinds de introductie van de schildwachtklierprocedure werd reeds door veel studiegroepen geprobeerd een subgroep van schildwachtklier-positieve patiënten te identificeren, bij wie het veilig is om een aanvullende OKD achterwege te laten. Met dit doel zijn dan ook diverse nomogrammen en andere voorspellende systemen ontwikkeld. Het MSKCC nomogram leek het meest belovend en werd door verschillende centra al gevalideerd met AUC's variërend van 0,58 tot 0,84<sup>3,7-18</sup>.

Uiteraard is men vooral geïnteresseerd in de groep SWK positieve patiënten die slechts een laag risico hebben op aanvullende okselkliermetastasen, omdat het bij deze groep verantwoord lijkt om een aanvullende OKD achterwege te laten. Het risico op aanvullende okselkliermetastasen zou voor deze groep dan ook vergelijkbaar moeten zijn met de foutmarge van de SWK-procedure, dus minstens 10% en bij voorkeur zelfs kleiner dan 5%<sup>19</sup>. Bovenstaande discussie is logischerwijs niet relevant voor patiënten met een intermediair of een hoog risico op aanvullende okselkliermetastasen.

Uit een enquête, die door onze studiegroep werd gehouden onder een groot aantal Nederlandse chirurgen met een differentiatie in de mamma-oncologie bleek dat de meerderheid bij een voorspeld risico op aanvullende okselkliermetastasen van  $\leq 5\%$  zou overwegen de aanvullende OKD achterwege te laten. Daarnaast werden de leeftijd van de patiënt en eventuele comorbiditeit beschouwd als belangrijke factoren die bij die overweging een rol kunnen spelen. In de huidige studie was het discriminerende vermogen van het MSKCC nomogram als onvoldoende te beschouwen met een AUC van 0,68. Echter belangrijker is dat de groep patiënten met een laag risico ( $\leq 5\%$ ) volgens het MSKCC nomogram, erg klein was en slechts 3% van het totaal aantal patiënten betrof. Deze kleine proportie staat in schril contrast tot de 65% die daadwerkelijk een negatieve aanvullende okselklierdissectie had in onze studiepopulatie. Bovendien bleek het fout-negatief percentage hoger dan verwacht maar in overeenstemming met de bevindingen van Cserni en collega's (variërend van 11-16%)<sup>20</sup>.

Op grond van bovenstaande bevindingen concluderen wij dat het MSKCC nomogram in ons cohort patiënten klinisch dus niet relevant of betrouwbaar is, voor de groep laagrisico-patiënten waar het juist om gaat. In de oorspronkelijke MSKCC populatie werden in totaal 140 patiënten geëxcludeerd, omdat bij hen geen aanvullende OKD was uitgevoerd. Echter in een later gepubliceerde studie door MSKCC bleek dat deze patiënten juist tot de groep behoorden met een laag voorspeld risico op aanvullende okselkliermetastasen, met nomogramuitkomsten van minder dan 10%<sup>21</sup>. Deze potentiële selectiebias kan een van de redenen zijn waarom de voorspelling in onze laagrisico-groep inaccuraat bleek te zijn. Immers, de helft van onze geëxcludeerde patiënten bleek micrometastases of geïsoleerde tumorcellen in de SWK te hebben (tabel 1).

In een andere studie uitgevoerd door Alran en collega's bleek de AUC voor patiënten met micrometastasen bijzonder laag te zijn, namelijk 0,54 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,42 tot 0,65), hetgeen feitelijk overeenkomt met het opgooien van een munt<sup>4</sup>. Een andere verklaring voor het feit dat het nomogram in onze populatie onvoldoende betrouwbaar is, kan mogelijk liggen in de verschillen in klinische en pathologische karakteristieken tussen onze populatie en de populatie waarop het nomogram ontwikkeld is. In deze studie stuiten wij bij het toepassen van het MSKCC nomogram op enkele praktische problemen. Allereerst wordt in het nomogram gebruik gemaakt van "nuclear grade". Deze kerngradering (ook wel kernpolymorfie genoemd) is een van de drie componenten waaruit de histologische graad wordt opgebouwd, namelijk de mate van buisvorming, kernpolymorfie en de Mitotische Activiteits Index (MAI). Kernpolymorfie wordt minder vaak apart gerapporteerd in de pathologieverslagen. Dit kan leiden tot verwarring met de histologische gradering volgens de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen en daardoor minder betrouwbare risicocalculaties opleveren<sup>4,7,9</sup>. Ten tweede, had een aantal patiënten (n=5) van onze studiepopulatie een

andere tumormorfologie dan ductaal of lobulair carcinoom, zoals tubulair, mucineus of carcinoïdcarcinoom en bij acht patiënten was er sprake van een gemengd ductaal/lobulair carcinoom. Het nomogram geeft echter geen instructie hoe men daarmee om moet gaan. Verder is de ratio van positieve ten opzichte van negatieve schildwachtklieren gevonden tijdens de SWK-procedure een belangrijke variabele. Zoals reeds beschreven in de methoden werd op overige schildwachtklieren alleen routine H&E onderzoek verricht indien de eerste schildwachtklier een metastase bleek te bevatten. Dit is in Nederland een algemeen geaccepteerde procedure. Indien op alle schildwachtklieren ook een sprongserie H&E én immunohistochemisch onderzoek werd verricht zouden er waarschijnlijk meer positieve schildwachtklieren worden gevonden<sup>22</sup> met derhalve ook hogere voorspelde risico's volgens het MSKCC nomogram. Dit betekent dat de groep laagrisico-patiënten dus nog kleiner zou zijn geweest.

Tenslotte lijkt de betrouwbaarheid van het nomogram ook erg afhankelijk te zijn van de lokale richtlijnen die gehanteerd worden, met name ten aanzien van de SWK-procedure en het pathologisch onderzoek dat wordt verricht, zoals ook reeds door andere studies werd beschreven. Hierdoor is het algemeen gebruik en de uitwisseling van het nomogram tussen verschillende populaties gelimiteerd<sup>7,8,9,12,14,15,18</sup>. De klinische vraag, een OKD wel of niet te verrichten als er een positieve schildwachtklier wordt gevonden, dient zoveel mogelijk "evidence-based" beantwoord te worden. En uit eerder onderzoek blijkt dat een nomogram een betere risicoschatting maakt ten opzichte van een dokter<sup>16</sup>.

Op basis van de huidige studie concluderen wij dat het MSKCC nomogram in ons cohort SWK positieve patiënten onvoldoende betrouwbaar en klinisch niet relevant is voor het identificeren van patiënten met een laag risico op aanvullende okselkliermetastasen. Daarom zijn er betere nomogrammen noodzakelijk die afgestemd zijn op de karakteristieken van de lokale populatie.

## Dankbetuiging

Deze studie werd ondersteund en gefaciliteerd door de stichting Heelkundig Kankeronderzoek Zuid-Nederland.

## Bronvermelding

Dit artikel is gepubliceerd in het British Journal of Surgery als Van den Hoven I, Kuijt G, Voogd A, Van Beek M, Roumen R. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. Br J Surg 2010;97:1653-1658.

## Literatuur

1. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. Cancer 1983;52:1551-1557.
2. Richtlijn mammacarcinoom NABON 2008.

3. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al. Comparison of Models to Predict Nonsentinel Lymph Node Status in Breast Cancer Patients with Metastatic Sentinel Lymph Nodes: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 7:2800-2808.
4. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2195-2201.
5. Van Zee K, Manasseh D, Bevilacqua J, Boolbol S, Fey J, Tan L, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;98:2307-2315.
6. Roumen RMH, Geuskens LM, Valkenburg GH. In search of the true sentinel node by different injection techniques in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:347-351.
7. Degnim A, Reynolds C, Pantvaidya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, et al. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*. 2005;190:543-550.
8. Klar M, Jochmann A, Stumpf M, Foeldi M, Gitsch G, Stickeler E, et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):523-531.
9. Kocsis L, Svebis M, Boross G, Sinkó M, Maráz R, Rajtár M, et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg*. 2004;70:1019-1024.
10. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Woud DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2008;8:66.
11. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, Hunt K, Ross M, Kuerer H, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:310-320.
12. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder S, Purushotham A. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg*. 2008;95:302-309.
13. Ponzone R, Maggiorotto F, Mariani L, Jacomuzzi M, Magistris A, Mininanni P, et al. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg*. 2007;193:686-692.
14. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen F, van Zee K, Strobbe L. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol*. 2005;12:1066-1072.
15. Soni NK, Carmalt HL, Gillett DJ, Spillane AJ. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:958-964.
16. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, van Zee K. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:654-659.
17. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M, Podkrajsek M, Hertl K, Frkovic-Grazio S, et al. Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol*. 2007;96:547-553.
18. Van la Parra RFD, Ernst MF, Bevilacqua JLB, Mol SJJ, van Zee KJ, Broekman JM, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1128-1135.
19. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U and Consensus Conference Committee. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast. *Cancer*. 2002;94(10):2542-2551.
20. Cserni G. Comparison of different validation studies on the use of the Memorial-Sloan Kettering Cancer Center nomogram predicting nonsentinel node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. Letter to the editor. *Am J Surg* 2007;194:699-700.
21. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, van Zee KJ, Cody HS. A declining rate of completion axillary dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann Surg* 2007;245:462-468.
22. Dowlatshahi K, Fan M, Snider HC, Habib FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-1197.



Het Máxima is op zoek naar een:

# BASISARTS - RESEARCH ARTS CARDIOLOGIE PARTTIME (0,5 FTE)



Groei met ons mee!

**Máxima**  
medisch centrum

zoekt mensen die weten wat ze willen

Ligt uw interesse in research op het gebied van cardiologie? Spreken innovatie, variatie en een prettige werksfeer in een parttime functie u aan? Bezoek dan onze website: [www.mmc.nl/carriere/vacatureoverzicht](http://www.mmc.nl/carriere/vacatureoverzicht)



máxima  
medisch centrum

Het ziekenhuis is lid van de Vereniging  
Samenwerkende Topklinische opleidingsZiekenhuizen



## Inoperabel niercelcarcinoom

### Auteurs

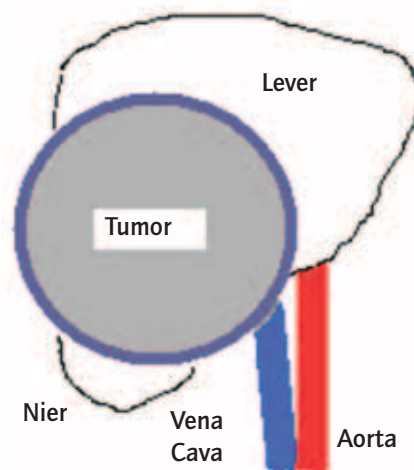
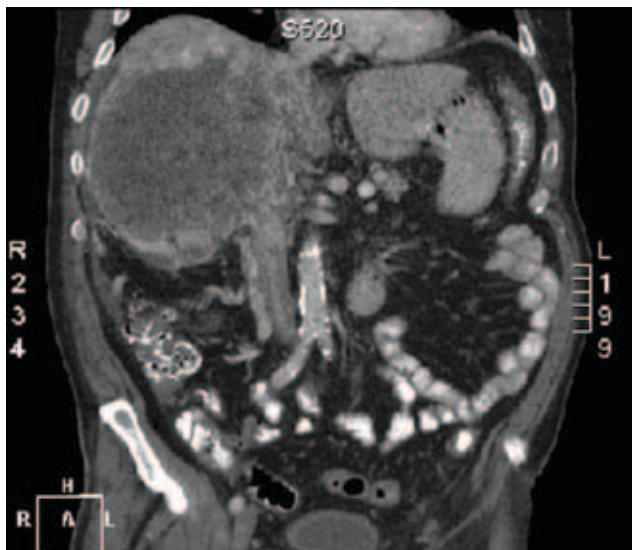
L.M.C.L. Fossion, uroloog

### Casus

Een 72-jarige man bood zich aan bij de uroloog met klinische symptomen: een massa in de rechter flank en rechter hypochondrium, fors gewichtsverlies (cachexie) en verminderde eetlust. Een echografie van het abdomen toonde een groot ruimte innemend proces van de rechter nier. Een staging CT-scan van het abdomen en thorax toonde een 24,3 x 16,5 cm grote niertumor met centrale necrose, compressie en invasie van de vena cava en tevens een vermoeden van tumorinvasie in de lever. In de rechter long onderkwab is een solitaire uitzaaiing te zien. Deze patiënt is verwezen naar een universitair cardiothoracaal centrum, maar bleek inoperabel. Gezien de uitgebreide ziekte is gekozen voor palliatieve behandeling met angiogenese remmers.

### Trefwoorden

Niercelcarcinoom, niertumor, renaal cel carcinoom, inoperabel



**Figuur 1.** CT scan van het abdomen – coronale opname; dit beeld toont de grote niertumor welke invasie van zowel de vena cava inferior, als van de lever vertoont. De tekening naast het CT-beeld toont de anatomische verhoudingen.

### Kliniek

De niertumor is slechts de derde meest voorkomende urologische tumor maar kent een hoog mortaliteitsrisico. Slechts 14% van de patiënten biedt zich aan met de klassieke triade van symptomen, m.n. haematurie, flankpijn en een massa in de nierloge. Daarnaast vertoont een derde van de patiënten met renaal cel carcinoom (RCC) op het moment van diagnose reeds metastase en nog eens de helft van de andere patiënten zullen metastasen ontwikkelen, ondanks hun behandeling. Vandaar ook zijn bijnaam 'silent killer'.

Gelukkig zijn de cijfers aan het veranderen, want 85% van de niertumoren worden vandaag de dag als incidentaloma toevallig ontdekt, dankzij het veelvuldig gebruik van beeldvorming.

### Risicofactoren

Een derde van de patiënten met Von Hippel Lindau (cerebeloretinale emangioblastomatose) zal een niertumor ontwikkelen. Andere risicofactoren zijn: roken, obesitas, blootstelling aan industriële carcinogenen (asbest, oplosmiddelen, zware metalen) en zelfs sommige geneesmiddelen (bv. fenacetine). Er is een correlatie tussen RCC en hypertensie; en dialyse behoeftige patiënten met nierinsufficiëntie hebben een 50-voudig risico op het krijgen van een niertumor. In de groep patiënten met genetische predispositie voor een RCC merken we dat patiënten met een niertumor maar liefst opnieuw 27% kans hebben om een tweede tumor te ontwikkelen in hun leven.

Correspondentie: l.fossion@mmc.nl

### Incidentie

Gemiddeld ziet men in Nederland per ziekenhuis 12 nieuwe gevallen van niertumoren per jaar (IKZ).

### Behandeling

#### Met curatieve opzet:

Gelocaliseerde ziekte

- Niertumoren < 4 cm worden chirurgisch verwijderd door tumorenucleatie bij wijze van een (laparoscopische) partiële nefrectomie (in een gespecialiseerd centrum);
- Niertumoren > 4 cm worden behandeld d.m.v. een laparoscopische tumornefrectomie. In een zeldzaam geval is nog de open tumornefrectomie te verkiezen;
- Uitgebreide ziekte met invasie in omliggende organen; Eerst tumornefrectomie (in een gespecialiseerd centrum);
- Bij vaatinvase is een gecombineerde ingreep met een vaatchirurg nodig, of in een zeldzaam geval in een cardiochirurgisch centrum (extracorporele circulatie);
- Bij klinische lymfeklier aantasting is een lymfeklierdissectie para-aortaal aangewezen (in een gespecialiseerd centrum).

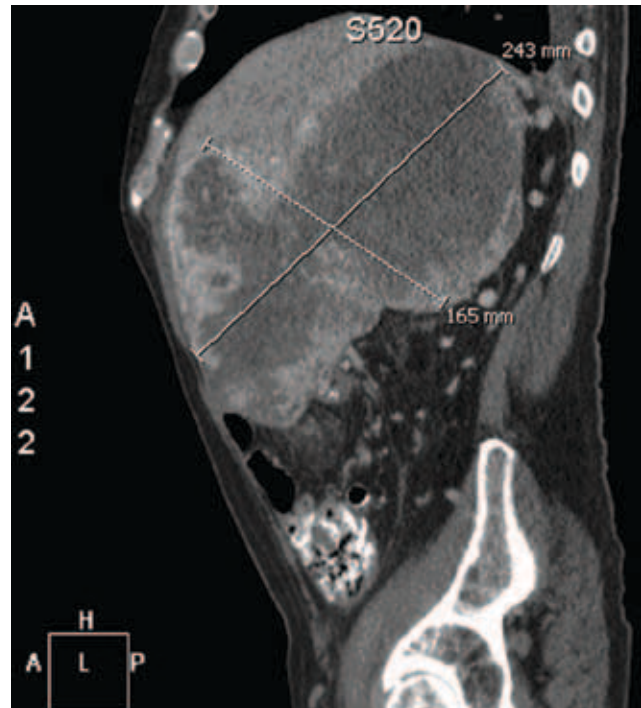
#### Met palliatieve opzet:

Deze opzet heeft verlengde overleving tot gevolg

Gemetastaseerde ziekte

- (Laparoscopische) tumornefrectomie, indien operatie-technisch mogelijk. Het doel is om pijn, eventuele bloeding en andere mogelijke complicaties, zoals paraneoplastische symptomen, op te heffen of te voorkomen. Het leidt tot 'tumor load' reductie en heeft verlengde overleving tot gevolg;
- Metastasectomie indien chirurgisch mogelijk;
- Als alternatief bij inoperabele patiënten kan men opteren voor een embolisatie van de nierarterie bij bv. bloeding;
- In tweede instantie systemische therapie met tyrosine kinase inhibitoren (TKI = angiogenese remmers). Deze behandeling gebeurt door de oncoloog.

In de behandeling van een niercelcarcinoom is de uroloog de hoofdbehandelaar maar bij ingewikkelde casuïstiek en zeker gemetastaseerde niertumoren dient men de patiënt te bespreken bij het multidisciplinair oncologisch overleg in een oncologisch gespecialiseerd centrum.



**Figuur 2.** CT scan van het abdomen – sagittale opname; dit beeld toont de afmetingen van de niertumor: 24,3 cm x 16,5 cm.

## Een benauwde zuigeling

### Auteurs

C.Y. Tang, arts-assistent kindergeneeskunde\*, dr. M.J.K. de Kleine, kinderarts-neonatoloog

### Samenvatting

Een vier maanden oude zuigeling presenteerde zich tweemaal in korte tijd bij de huisarts in verband met hoesten en toenemende dyspnoe. Bij verdenking op bronchiale hyperreactiviteit, die onvoldoende reageerde op inhalatiemedicatie, werd het jongetje ingestuurd naar de spoedeisende hulp. Het jongetje was bekend met een arachnoïdale cyste, waarvoor hij een ventriculoperitoneale drain had gekregen. Op de spoedeisende hulp werd een zeer dyspnoïsche zuigeling gezien. Aanvullend onderzoek toonde een vochtcollectie rechts thoracaal en veel vocht in het abdomen. Met een pleurapunctie werd lichtgeel vocht geaspireerd, waarin het liquorspecifieke eiwit  $\beta$ -2 transferrine aanwezig was. Pleurale effusie bij een ventriculoperitoneale drain is een zeer zeldzame complicatie. Mogelijke oorzaken zijn transdiafragmatische migratie van de draintip door een congenitaal defect in het diafragma of door lengtegroei. Zonder migratie van de draintip kan een pleurale effusie ontstaan bij onvoldoende absorptie van liquor in het peritoneum, waardoor ascites ontstaat. Via microcommunicaties in het diafragma kan liquor vervolgens naar de pleuraholte lopen. Het aantonen van liquor in de pleuraholte kan door toediening van contrastvloeistof, repositioneren van de draintip of door pleurapunctie met bepaling van het eiwit  $\beta$ -2 transferrine. De behandeling is chirurgisch. Belangrijk is dat bij patiënten met een ventriculoperitoneale drain altijd moet worden gedacht aan een mogelijke draindysfunctie, ook al lijken de symptomen niet drain-gerelateerd te zijn.

### Trefwoorden

Hydrothorax, ventriculoperitoneale drain, respiratoire insufficiëntie

### Casus

Een vier maanden oude zuigeling presenteerde zich bij de huisarts in verband met hoesten en milde dyspnoe. Het jongetje was al enkele weken verkouden en er werd besloten om een expectatief beleid te volgen. De volgende ochtend presenteerde hij zich opnieuw bij de huisarts in verband met sterk toenemen van de dyspnoe. Bij een verdenking op bronchiale hyperreactiviteit werden salbutamol en terbutaline gegeven, echter zonder effect. Het jongetje werd hierop ingestuurd naar de spoedeisende hulp. Het jongetje was à terme geboren. De voorgeschiedenis vermeldt een hydrocephalus op basis van een arachnoïdale cyste in de fossa posterior. De cyste werd endoscopisch gefenestreed, maar in verband met onvoldoende effect had hij een ventriculoperitoneale drain gekregen. Daarnaast had hij twee keer een liesbreukoperatie gehad. De ouders vertelden tenslotte dat hij zich tijdens het drinken regelmatig verslikte. Er waren nooit apnoe's geobserveerd. Bij aankomst op de spoedeisende hulp werd een huilende, bleke zuigeling gezien met peri-orale cyanose, tachypnoe en dyspnoe en forse intrekkingen sub- en intracostaal en supraclaviculair. Bij auscultatie van de longen was er zeer matig inkomend ademgeruis hoorbaar zonder piepend verlengd expirium. Het abdomen was bol, maar soepel. Lever en milt waren niet palpabel. Er was een pre-existente macrocefalie met een fontanel in niveau met een zichtbare drain. Bij een beeld van een zeer dyspnoïsche zuigeling werd besloten om hem te vernevelen met salbutamol, ipratropium en budesonide, waarop de intrekkingen verminderden. Daarnaast kreeg hij eenmalig prednisolon. Hij bleef echter last houden van

tachypnoe en dyspnoe. De thoraxfoto toonde een zeer slechte luchthoudendheid met sluijing van beide longen, rechts meer dan links (figuur 1). In verband met de verdenking op een atelectase, werd eenmalig verneveld met dornase-alfa. De klachten verbeterden hierop aanzienlijk. Een tweede thoraxfoto toonde een verbeterde luchthoudendheid aan de linkerkant. Rechts lateraal werd een vochtcollectie gezien (figuur 2), wat werd bevestigd door een echografie van de thorax. Een echo van het abdomen toonde veel vocht in de buik. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan een chylothorax, myocarditis met reactief pleuravocht, reactie op een longinfectie, danwel een liquorcollectie bij de ventriculoperitoneale drain. Hierop werd een pleurapunctie verricht waarbij 80 ml helder, lichtgeel vocht werd geaspireerd. Bepaling van het liquorspecifieke eiwit  $\beta$ -2 transferrine toonde aan dat het inderdaad om liquor ging. De zuigeling werd overgeplaatst naar een neurochirurgisch centrum alwaar de ventriculoperitoneale drain werd vervangen door een ventriculo-atriale drain.

### Discussie

Patiënten met een hydrocephalus worden vaak behandeld door middel van plaatsing van een ventriculoperitoneale drain; deze ingreep is relatief eenvoudig en zeer effectief. Er zijn echter belangrijke complicaties die kunnen optreden bij een dergelijke drain. De meest voorkomende zijn draindysfunctie door obstructie of infectie. Patiënten met een draindysfunctie kunnen zich op verschillende manieren presenteren, variërend van verminderd bewustzijn tot algehele malaise

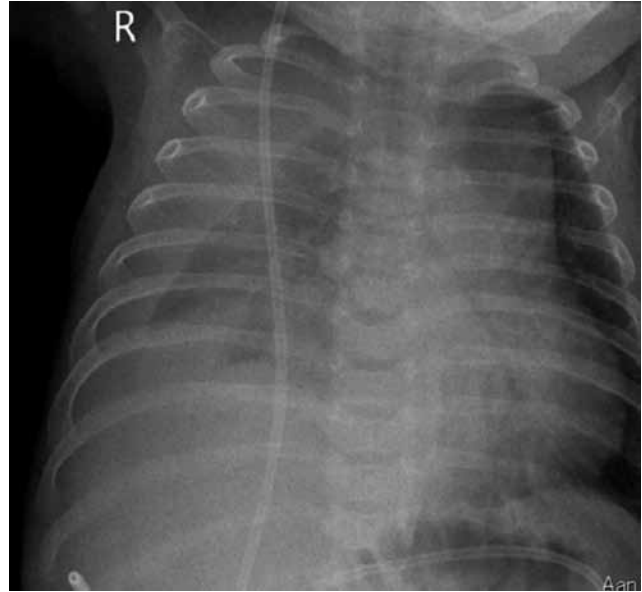
Correspondentie: m.dekleine@mmc.nl

\* thans werkzaam als arts-assistent huisartsgeneeskunde





**Figuur 1.** Zeer slechte luchthoudendheid met sluiering van beide longen, rechts meer dan links.



**Figuur 2.** Met een verbeterde luchthoudendheid aan de linkerkant. Rechts lateraal is een vochtcollectie te zien.

of koorts. Veel minder voor de hand liggende symptomen zoals een acut scrotum, maag- of darmperforatie zijn ook beschreven<sup>1,2</sup>. De zeldzame intrathoracale complicaties kunnen zelfs levensbedreigend zijn<sup>3,4</sup>. Pleurale effusie bij een ventriculoperitoneale drain is een zeer zeldzame complicatie. In de literatuur is slechts een beperkt aantal casus beschreven. Een mogelijke oorzaak van pleurale effusie is een transdiafragmatische migratie van de peritoneale drain door een congenitaal defect in het diafragma. Congenitale defecten ontstaan meestal posterolateraal via het foramen van Bochdalek of anteromediaal via het foramen van Morgagni. Daarbij kan de draintip door inflammatoire processen bijdragen aan de erosie in de richting van de thorax. Wanneer de draintip zich in de pleuraholte bevindt, ontstaat een pleurale effusie als de absorptiecapaciteit van de pleura voor de liquor tekort schiet. Bij kinderen jonger dan vijf jaar zal dit eerder optreden doordat de pleuraholte kleiner is en de absorptie via de pleura minder snel verloopt<sup>2,5</sup>. Daarnaast kan migratie van de drain spontaan optreden bij bijvoorbeeld lengtegroei. Ook zonder migratie van de drain kan er een pleurale effusie optreden. Door een toegenomen productie van liquor of een verminderde absorptie van liquor via het peritoneum kan er ascites optreden. Een verminderde absorptie kan optreden bij een doorgemaakte abdominale infectie met littekenvorming, (meerdere) drainrevisies of bij plaatsing van een ventriculoperitoneale drain bij kinderen jonger dan twee jaar. Met het ontstaan van ascites kan liquor via congenitale defecten in het diafragma in de pleuraholte komen. Daarnaast wordt er gedacht dat liquor ook via microcommunicaties in het diafragma vanuit de buik naar de pleuraholte kan lopen<sup>1,3,6</sup>. Hierbij draagt een drukgradiënt, welke is ontstaan door een negatieve intrathoracale druk tijdens inademing en een verhoogde intra-abdominale druk bij ascites, bij aan het ontstaan van een pleurale effusie<sup>3</sup>. Er zijn verschillende

methoden beschreven waarop onderzoek kan worden gedaan naar ascites of pleurale effusie bij patiënten met een ventriculoperitoneale drain. Toediening van contrastvloeistof of repositioneren van de draintip zijn beschreven. Een andere, nieuwere methode is de bepaling van het eiwit  $\beta$ -2 transferrine in de vloeistof die is afgenomen met een pleurapunctie. Het is een eiwit dat vrijwel alleen aanwezig is in liquor; heel kleine hoeveelheden komen voor in de cochleaire perilymfe en het glasvocht in het oog<sup>3</sup>. Differentiaal diagnostisch kan er bij een pleurale effusie worden gedacht aan een pulmonale infectie of een chylothorax door beschadiging van de ductus thoracicus bij bijv. intrathoracale chirurgie<sup>5</sup>. De behandeling is chirurgisch. Afhankelijk van de oorzaak van de pleurale effusie bestaat de behandeling uit verwijdering of repositie van de drain. Bij migratie van de drain kan repositie voldoende zijn, terwijl bij een pleurale effusie met ascites vervanging door een ventriculo-atriale drain nodig zal zijn. Soms is tevens een thoracentese nodig ter ontlasting<sup>3,7</sup>. In deze casus is er waarschijnlijk sprake geweest van ascites en pleurale effusie door een verminderde absorptie van liquor in het peritoneum bij een kind jonger dan twee jaar. Een migratie van de drain werd niet aangetoond.

### Conclusie

Een pleurale effusie bij een ventriculoperitoneale drain is een zeldzaam beeld, maar kan leiden tot een ernstige respiratoire insufficiëntie. Daarom is het belangrijk om bij kinderen met een ventriculoperitoneale drain altijd te denken aan een mogelijke draindysfunctie. Ook al lijken de symptomen niet drain-gerelateerd te zijn.

### Literatuur

1. Hadzikaric N, Nasser M, Mashani A, Ammar A. CSF hydrothorax – VP shunt complication without displacement of a peritoneal

- catheter. *Child's Nerv Syst* 2002;18:179-182.
2. Samdani AF, Storm PB, Kuchner EB, Garonzik IM, Sciubba D, Carson B. Ventriculoperitoneal shunt malformation presenting with pleuritic chest pain. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:261-263.
  3. Smith JC, Cohen E. Beta-2-transferrin to detect cerebrospinal fluid pleural effusion: a case report. *J Med Case Reports* 2009;13:6495.
  4. Kim HK, Seo EK, Cho YJ, Kim SJ. Hydrothorax due to migration of ventriculoperitoneal shunt catheter. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;43:159-61.
  5. Faillace WJ, Garrison RD. Hydrothorax after ventriculoperitoneal shunt placement in a premature infant: an iatrogenic postoperative complication. Case report. *J Neurosurg* 1998;88:594-597.
  6. Adeolu AA, Komolafe EO, Abiodun AA, Adetiloye VA. Symptomatic pleural effusion without intrathoracic migration of ventriculoperitoneal shunt catheter. *Child's Nerv Syst* 2006;22:186-188.
  7. Karapolat S, Onen A, Sanli A. Intrathoracic migration of ventriculoperitoneal shunt: a case report. *Cases J* 2008;17-42.

# Langdurig gebruik van methotrexaat en fracturen van de proximale tibia: drie casussen en een literatuuroverzicht

## Auteurs

A.J.L. Meier, gezondheidswetenschapper, A.M. van Tuyll van Serooskerken, dermatoloog\*, H.C.J. Liberton, dermatoloog\*\*, L.L.A. Kleijn, orthopedisch chirurg\*\*, M.P.J. Polak, radioloog, dr. A.A.A. Westgeest en dr. R.N.J. de Nijs\*\*\*, beiden reumatoloog

## Samenvatting

Methotrexaat (MTX) is een foliumzuurantagonist die in lage dosering gebruikt wordt voor de behandeling van chronische inflammatoire aandoeningen zoals psoriasis, arthritis psoriatica en reumatoïde artritis. De literatuur beschrijft dat de samenhang tussen methotrexaat en osteopathie wordt gekenmerkt door omkeerbare gelokaliseerde osteoporose met ernstige pijn in de lage extremiteiten en soms zelfs spontane fracturen, voornamelijk gerapporteerd in de distale tibia.

Er worden drie casussen beschreven over behandeling met MTX bij psoriasis en reumatoïde artritis. Alle patiënten ontwikkelden ernstige pijn in het onderbeen en lieten proximale tibiale fracturen zien op röntgenfoto's of Magnetic Resonance Imaging (MRI). De conclusie is dat langdurige behandeling met MTX een risico lijkt voor proximale tibiale fracturen.

## Trefwoorden

Psoriasis, reumatoïde artritis, methotrexaat, botfracturen



**Figuur 1.** Achterwaartse röntgenfoto van de linker knie laat een dwarse fractuur van de proximale tibia metaphysis zien met fractuur begrensd sclerose (pijl).

Correspondentie: l.meier@mmc.nl

\* werkzaam in Academisch Ziekenhuis Maastricht

\*\* werkzaam in Elkerliek ziekenhuis Helmond

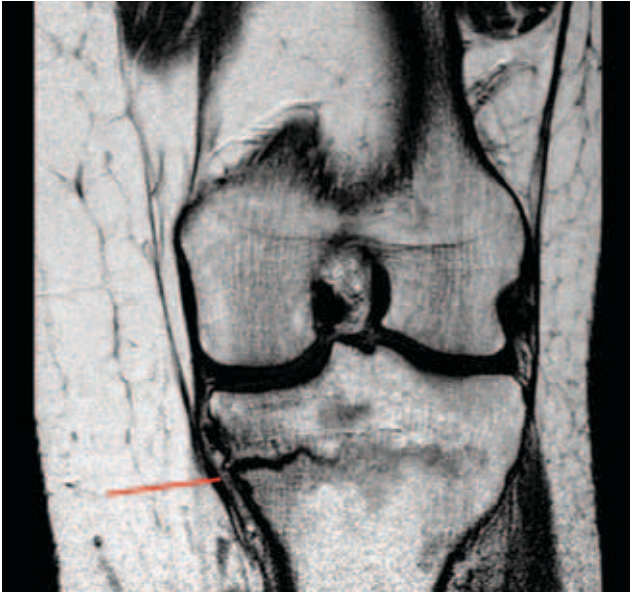
\*\*\* werkzaam in Máxima Medisch Centrum Eindhoven en Elkerliek ziekenhuis Helmond

## Inleiding

Methotrexaat (MTX) is een uitstekende keus als systemische therapie voor milde of ernstige psoriasis, arthritis psoriatica en reumatoïde artritis (RA). MTX is een foliumzuurantagonist die dihydrofolaatreductase remt; een enzym dat dihydrofolaat omzet naar tetrahydrofolaat. Belemmering van deze reactie verstoort de purinesynthese en DNA biosynthese. Dit resulteert in disfunctioneren van DNA-verdubbeling met het sterven van cellen als gevolg<sup>1</sup>. MTX wordt gewoonlijk in hoge dosering gebruikt voor de behandeling van maligniteiten en in lagere dosering (tot 30 mg per week) voor auto-immuunaandoeningen<sup>2</sup> zoals RA en psoriasis. Osteopathie bij MTX werd voor het eerst beschreven bij kinderen met leukemie die behandeld werden met hoge doses MTX en wordt gekenmerkt door botpijn, gelokaliseerde osteopenie en soms zelfs microfracturen<sup>1,3</sup>. Sommige studies suggereren dat ook langdurig gebruik van lage doses MTX de ontwikkeling van osteopenie en stressfracturen kan verergeren<sup>1,4,5</sup>. In dit artikel beschrijven we drie patiënten met proximale tibia fracturen tijdens behandeling met lage tot middenhoge dosering MTX.

## Casus 1

Een 51-jarige blanke vrouw presenteerde zich met toenemende pijn in beide knieën. Haar medische voorgeschiedenis omvatte een fractuur van de linker enkel, meniscectomie rechts en enthesopathie gebaseerd op psoriasis. Haar lichaamsgewicht was 80 kg bij een lengte van 1,65 m. Ze had geen (ernstig) trauma voorafgaand aan de klachten. Haar familieanamnese was negatief voor reuma en gerelateerde symptomen en ze werd gedurende twaalf jaar behandeld met MTX voor psoriasis (maximum dosering 15 mg per week). Verdere medicatie betrof pantoprazol (20 mg per dag) en mianserine (30 mg per dag). Foliumzuur was niet voorgeschreven, evenals preventieve



**Figuur 2.** Coronaal contrast uitvergroot materiaal T1-gewogen MR afbeelding laat een hypo-intense dwarse fractuur zien van het beenmerg en het corticalis bot van de proximale tibiale metaphysis. Er is samenhangend beenmerg en periostaal oedeem.

medicatie voor osteoporose zoals calcium of bisfosfonaten. Bij lichamelijk onderzoek waren er geen kenmerken van artritis, beide knieën crepiterden bij flexie en extensie, vooral de linker knie was erg pijnlijk. Röntgenfoto's van beide knieën lieten een dwarse, voornamelijk geconsolideerde, fractuur van de mediale tibia zien met periostale callus, links duidelijker dan rechts (figuur 1). MRI met gadolinium liet een fractuur van het linker proximale tibiaplateau zien (coronaal T1-gewogen reeks) (figuur 2). Laboratoriumonderzoek liet een toename van alkalisch fosfatase naar 190 U/l zien, overeenkomstig met toename van botmetabolisme bekend bij een fractuur. Overig laboratoriumonderzoek gaf geen afwijkingen. Duale röntgen absorptiometrie (DXA) liet osteopenie zien. Het resultaat van de botmineraaldichtheid (BMD) lumbaal gaf een T-score van -1,1. Voor de totale heup was de T-score -0,8. Een botbiopsie van het linker tibiaplateau liet tekenen van toename van botmetabolisme en fibrose van het beenmerg zien zonder tekenen van osteoporose of osteonecrose. Er was geen maligniteit. Behandeling met MTX werd gestopt en de patiënte werd behandeld met etoricoxib (90 mg per dag) en etanercept. Er werd een spalk gezet als conservatieve therapie. De symptomen verdwenen na een paar weken.

### Casus 2

Een 77-jarige blanke vrouw met progressieve, erosieve, reumafactor positieve RA en milde psoriasis werd behandeld met verschillende doses MTX gedurende elf jaar. De huidige medicatie betrof pantoprazol (20 mg per dag), naproxen (500 mg tweemaal per dag), foliumzuur (5 mg per week), etanercept (50 mg subcutaan per week), leflunomide (10 mg per dag) en MTX (25 mg subcutaan per week). Ze gebruikte



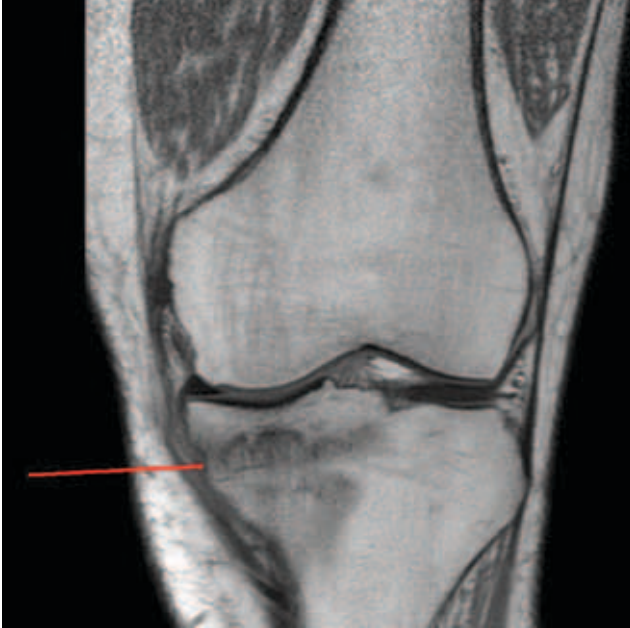
**Figuur 3.** Coronaal vet-onderdrukt T2-gewogen MR beeld laat een hypo-intense dwarse fractuur zien van het beenmerg en de corticalis bot van de proximale tibiale metaphysis. Er is samenhangend beenmerg en periostaal oedeem.

geen preventieve medicatie voor osteoporose. In het verleden werd ze gedurende een korte periode behandeld met een lage dosering prednisolon. Verdere medische voorgeschiedenis omvatte een heupprothese rechts, een femurfractuur en milde psoriasis. Haar gewicht was 62 kg bij een lengte van 1,55 m. Acht jaar nadat de diagnose RA gesteld was presenteerde ze zich met ernstige pijn in de linker proximale tibia, wat haar belette bij het lopen en ontlast werd door rust. Bij lichamelijk onderzoek bleek dat gevoeligheid van de tibia bij een mild oedeem aanwezig was. Röntgenfoto's van de knieën lieten tekenen van osteoartritis aan beide kanten zien, zonder andere pathologie. Op basis van continuerende pijn in de linker knie werd een MRI gemaakt. De MRI liet tekenen zien van een fractuur mediaal van de proximale tibia met lokaal beenmergoedeem zien (figuur 3). Uit laboratoriumonderzoek kwam een verhoogde erytrocytensedimentatie (ESR) van 71 mm/u en een stijging van alkalisch fosfatase naar 133 U/l. DXA liet osteopenie van de lumbale wervelkolom zien (BMD T-score -1,3). Er werd geen botbiopsie gedaan. MTX werd gestopt, overige medicatie gecontinueerd. Er werd een spalk gezet als conservatieve therapie. MTX werd opnieuw gestart na een paar weken vanwege RA activiteit. Een paar maanden later overleed ze aan een niet gerelateerde aandoening op de intensive care.

### Casus 3

Een 68-jarige blanke man, met bijna 35 jaar RA, werd behandeld met verschillende dosering MTX gedurende negen jaar. Zijn huidige medicatie betrof MTX (25 mg subcutaan per week), foliumzuur (5 mg per week), hydroxychloroquine (200 mg per dag) en omeprazol (20 mg per dag). Hij gebruikte geen preventieve medicatie voor osteoporose. Zijn gewicht was 86 kg bij een lengte van 1,74 m. Zijn medische voorgeschiedenis omvatte een fractuur van zijn rechter elleboog. Na een periode van 25 jaar met RA lieten de röntgenfoto's van de





**Figuur 4.** Coronaal T1-gewogen MR beeld laat een fractuur van de mediale tibiaplateau zien, niet intra-articulair. Een hypo-intense dwarse fractuur van het beenmerg en het corticale bot van de proximale tibiële metaphysis. Er is samenhangend beenmerg en periostaal oedeem.

handen, voeten, schouders en knieën geen afwijkingen zien. Aanvankelijk lieten de röntgenfoto's van de knieën twee maanden voor de fractuur osteoarthritis zien, maar een normale kalkhoudendheid van het skelet. Op het moment van de fractuur werd een MRI gemaakt, vanwege de kniepijn, niet gerelateerd aan RA activiteit. De MRI liet een fractuur aan de mediale kant van de proximale tibia zien (figuur 4). Laboratoriumonderzoek liet een bezinking van 31 mm/u en een alkalisch fosfatase van 104 U/l zien. DXA van de lumbale wervelkolom liet een normale T-score zien (BMD T-score +0,3). DXA van de totale heup liet osteopenie met een T-score van -2,4 zien. MTX werd gestopt, maar na drie maanden weer hervat wegens RA activiteit. De pijn verdween snel, en de fractuur is genezen zonder blijvende schade.

### Discussie

MTX, een antimetabool, is een foliumzuurantagonist die in de oncologie vaak oraal wordt voorgeschreven, maar die ook intramusculair, intraveneus of intrathecaal kan worden gegeven, afhankelijk van de soort kanker<sup>6</sup>. MTX heeft een competitieve remming op de reductie van tetrahydrofolaat bij dihydrofolaatreductase, aldus een remming op de synthese van DNA en RNA<sup>1</sup>. MTX wordt gewoonlijk gebruikt in hoge doseringen (100-1000 mg/m<sup>2</sup>) bij de behandeling van lymfomen, lymfatische leukemie en osteosarcomen. Bij auto-immuun aandoeningen wordt MTX in lage doseringen (tot 30 mg per week) gebruikt, zowel oraal, intramusculair als subcutaan per injectie<sup>7</sup>. MTX heeft anti-inflammatoire en cytokinemodulerende eigenschappen waarvan gedacht wordt dat ze bijdragen aan de succesvolle werking van MTX in de behandeling van RA en andere chronisch inflammatoire

aandoeningen als psoriasis en artritis psoriatica<sup>8</sup>. Complicaties bij MTX, waaronder hematologische en hepatische bijwerkingen en minder frequent long- of beenmergvergiftiging, kunnen makkelijk worden ontdekt door regelmatige controle van hematologische parameters en renale en hepatische functies<sup>1</sup>.

Het gebruik van hoge doses MTX wordt geassocieerd met osteopathie, gekenmerkt door ernstige botpijn, gelokaliseerde osteoporose en zelfs spontane insufficiënte fracturen van de lagere extremiteiten<sup>3</sup>. Bij volwassen patiënten die langere tijd MTX gebruiken voor RA, psoriasis en/of artritis psoriatica zijn er ook beschrijvingen van fracturen ten gevolge van broosheid, bijvoorbeeld fracturen als gevolg van mechanische kracht welke normaal geen fractuur zouden veroorzaken<sup>9-14</sup>. MTX kan op twee manieren mogelijk leiden tot osteopathie. Eerdere studies laten een toename van calcium in urine of feces zien bij MTX gebruik, wat wijst op verhoogde osteoclastische botresorptie<sup>9,15</sup>. Overige onderzoeken laten zien dat kortetermijn toediening van MTX bij ratten giftige effecten oplevert op osteoblasten, met 60% vermindering op het niveau van botformatie, resulterend in afname van botvolume en dikte<sup>16</sup>. Verminderd botmetabolisme door deze twee mechanismen kan bij patiënten voor vroegtijdige vertraging zorgen bij het herstellen van microfracturen, met osteopathie tot gevolg<sup>9</sup>. Van Leeuwen et al. beschrijven dat klinische studies met multi-agent chemotherapie laten zien dat antimetaboliëten de botgroei en uiteindelijke hoogte doen afnemen<sup>17</sup>. Hij beschrijft ook het effect van MTX bij groeiende Whistar ratten waarbij behandeling met MTX de proximale tibiële groei vermindert<sup>18</sup>. Hoewel patiënten met inflammatoire aandoeningen die korte of lange tijd behandeld worden met lage doses MTX osteopathie kunnen hebben en deze symptomen kunnen verdwijnen na het stoppen van MTX, staat het mogelijke verband nog steeds ter discussie<sup>19,20</sup>. Mineur et al. beschrijven een prospectieve niet-gerandomiseerde trial met 116 RA patiënten die niet behandeld waren met steroïden. De resultaten suggereren dat MTX veilig is in lage dosering (10-15 mg per week) voor de gezondheid van bot<sup>7,21</sup>. Een kritische blik op gepubliceerde rapporten suggereert dat de meeste patiënten die met lage doses MTX worden behandeld geen toegenomen risico lopen op MTX osteopathie<sup>22</sup>. Buckley et al. laten zien dat langdurige toediening van een lage dosering MTX vaker leidt tot verminderde botdichtheid bij patiënten die worden behandeld met de combinatie MTX en prednisolon vergeleken met patiënten die alleen met prednisolon worden behandeld<sup>23</sup>. Preston et al. rapporteerden casussen met osteopathie bij postmenopauzale vrouwen die lage dosering MTX gebruiken, wat erop wijst dat de hormonale status van groot belang is<sup>9</sup>. Fracturen ten gevolge van broosheid worden voornamelijk beschreven bij de distale tibia in combinatie met gebruik van lage doses MTX<sup>9-11</sup>. In dit artikel beschrijven we drie patiënten die na langdurige behandeling met laag tot middenhoge MTX doses breken hadden van de proximale tibia. Voor zover bekend is dit nooit eerder beschreven. Twee patiënten werden in het verleden behandeld met orale glucocorticoiden voor een (korte) periode van maximaal twee jaar. De dosis was 5 of 10 mg per dag. Glucocorticoiden staan

bekend om het negatieve effect op botmetabolisme. Bij onze patiënten kan behandeling met glucocorticoiden uitgesloten worden als mogelijke oorzaak van fracturen. Bij geen van de patiënten waren tekenen van osteoporose aanwezig, DXA liet osteopenie zien bij alle drie de patiënten. Osteopathie is een zeldzaam en relatief onbekende complicatie bij MTX behandeling. Precieze incidentiecijfers ontbreken. De distale tibia loopt voornamelijk risico op fracturen ten gevolge van broosheid gedurende behandeling met MTX.

BMD-metingen lieten alleen osteopenie zien, maar botsterkte wordt bepaald door botmassa, geometrie en kwaliteit. Dit laatste omvat verschillende aspecten van botstructuur en compositie, inclusief botmetabolisme, microarchitectuur, de mate en distributie van mineralisatie, de hoeveelheid microschade en bijbehorend herstel en uiteindelijk de compositie van botmatrix en mineralen<sup>24</sup>. BMD-meting laat niet al deze onderdelen zien. In deze casus beschrijven we drie patiënten die langdurig een lage tot middenhoge dosis MTX gebruikten met hierbij een fractuur van de proximale tibia, waarschijnlijk mede door de MTX behandeling. Het is belangrijk om op de hoogte te zijn van deze bijwerking van MTX in distale en proximale tibiae waarbij de enige optie het stoppen van MTX is. Daarom willen we benadrukken hoe belangrijk het is om aan osteopathie te denken wanneer patiënten die langdurig behandeld worden met lage tot middenhoge dosering MTX klagen over pijn in de knie. Bovendien sluiten negatieve resultaten op de röntgenfoto pathologie niet uit. Bij patiënten met continuerende klachten zou een MRI gedaan moeten worden.

### Dankbetuiging

De auteurs danken Marleen Smeulders voor de vertaling.

### Bronvermelding

Dit artikel is verschenen als: Meier AJL, van Tuyll van Serooskerken AM, Liberton HCJ, Kleijn LLA, Westgeest AAA, Polak MPJ, de Nijs RNJ. Fractures of the proximal tibia associated with longterm use of methotrexate: 3 case reports and a review of literature. *J Rheumatol* 2010;37:2434-2438.

### Literatuur

1. Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerk JM. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2001; 26(5):389-391.
2. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Nagano A. The effect of methotrexate on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006; 16(6):350-354.
3. Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer* 1970;25(3):580-585.
4. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2):151-160.
5. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000; 51:207-229.
6. Robson H, Anderson E, Eden OB, Isaksson O, Shalet S. Chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood malignancies have direct effects on growth plate chondrocyte proliferation. *J Endocrinol* 1998;157(2):225-235.
7. Minaur NJ, Jefferiss C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(7):735-740.
8. Constantin A, Loubet-Lescoulié P, Lambert N, Yassine-Diab B, Abbal M, Mazieres B et al. Anti-inflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence of increased interleukin-4 and interleukin-10 gene expression demonstrated in vitro by competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1998;41(1):48-57.
9. Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. Methotrexate osteopathy in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1993;52(8):582-5.
10. Shapira D, Scharf Y. Insufficiency fracture of the distal tibia mimicking arthritis in a rheumatoid arthritis patient. The possible role of methotrexate treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(1):130-131.
11. Maenaut K, Westhovens R, Dequeker J. Methotrexate osteopathy, does it exist? *J Rheumatol* 1996;23(12):2156-2159.
12. Alonso-Bartolomé P, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rodríguez-Valverde V. Insufficiency fractures of the tibia and fibula. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28(6):413-420.
13. Wijnands M, Burgers A. Stress fracture in long term methotrexate treatment for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(8):736-739.
14. Bologna C, Jorgensen C, Sany J. Possible role of methotrexate in the distal tibia fractures in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(3):343-344.
15. Nevinny HB, Krent MJ, Moore EW. Metabolic studies on the effects of methotrexate. *Metabolism* 1965;14:135-140.
16. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surgery Am* 1984;66(4):602-607.
17. Van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ. The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev* 2000;26(5):363-76.
18. Van Leeuwen BL, Verkerke GJ, Hartel RM, Sluiter WJ, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ. Chemotherapy decreases epiphyseal strength and increases bone fracture risk. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(413):243-54.
19. Alonso-Bartolomé P, Martínez-Taboada VM, Canga A, Blanco R. Medial tibial stress syndrome due to methotrexate osteopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):832-833.
20. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra WF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996;132:184-7.
21. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(7):741-749.
22. Rozin AP. Is methotrexate osteopathy a form of bone idiosyncrasy? *Ann Rheum Dis* 2003;62(11):1123-22.
23. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1489-94.
24. Compston J. Bone quality: what is it and how is it measured? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):579-85.

Kosteneffectieve fosfaatbinding

Voorkomt hypocalciëmie

**PhosLo®**  
667mg  
Calciumacetate

**Gedoseerde Kracht.  
Optimale Controle.**

PhosLo® capsules, voor een  
(kosten-)effectieve verlaging van fosfaat  
bij dialysepatiënten

Fresenius Medical Care

Fresenius Medical Care Nederland BV · Afdeling Farma · Bedrijvenpark Het Hoog 5504 · Mandenmaker 22 · 5253 RC Nieuwkuijk  
Postbus 124 · 5250 AC Vlijmen · Telefoon: +31-86-122 33 44 · Fax: +31-86-122 33 33  
e-mail: farma@fmc.nl

#### VERKORTE PRODUCTINFORMATIE VAN PHOSLO®

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL PhosLo 667 mg capsule, hard. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING Een capsule bevat: Calciumacetate 708,4 mg (waterdrij calciumacetate 667 mg), overeenstemmend met 169 mg calcium. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. FARMACEUTISCHE VORM Capsule, hard Een langwerpige tablet in een witte dop en een wit lichaam, gelatine capsule. De capsule is op het dopje met blauwe inkt bedrukt met "PhosLo®", en met "667 mg" op het lichaam. THERAPEUTISCHE INDICATIES Preventie/behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met nierfalen in een gevorderd stadium die dialyse moeten ondergaan. CONTRA-INDICATIES Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor (een van) de hulpstoffen. Hypercalciëmie. Hypercalciurie. BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN VOOR GEBRUIK Het gebruik van fosfaatbinders bij nierfalen dient te worden gecombineerd met voedingsadvies over de inname van fosfaat en calcium evenals dialysemethoden die voor de patiënt geschikt zijn. Afhankelijk van de fosfaatinname, de verwijdering door middel van dialyse en van het daaruit voortvloeiende effect op serumcalcium zal de dosis mogelijk moeten worden aangepast. Daarom moet het fosfaat- en calciumgehalte in serum regelmatig worden gecontroleerd om de werkzaamheid te bepalen en om hypercalciëmie te voorkomen. Het calciumgehalte vermenigvuldigd met het fosfaatgehalte in serum (CA x P) mag niet meer dan 4,51 mmol<sup>2</sup>/12 zijn. Handhaving van serumfosfor op < 1,78 mmol/l wordt over het algemeen als een klinisch aanvaardbaar resultaat voor een behandeling met fosfaatbinders beschouwd. Als hypercalciëmie optreedt, moet – afhankelijk van de ernst van hypercalciëmie – de dosering worden verminderd of moet de behandeling tijdelijk worden stopgezet. Men moet rekening houden met het risico van hypercalciëmie, met name wanneer de patiënt tegelijkertijd met vitamine-D-preparaten wordt behandeld. De gelijktijdige toediening van calcium en vitamine-D-derivaten dient onder het toezicht van een arts te gebeuren. De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de symptomen van hypercalciëmie. ECG en calciumcontrole is verantwoord als calciumhoudende middelen worden gecombineerd met hartglycosiden. De toxiciteit van PhosLo op lange termijn werd niet in klinische studies beoordeeld. De patiënt moet worden aangeraden een arts te raadplegen voordat hij/zij een antacidum met calciumcarbonaat of andere calciumzouten neemt dat zonder recept verkrijgbaar is om een verhoging van de calciumbelasting te voorkomen. BIJWERKINGEN In klinische studies hebben ongeveer 14% van de patiënten tijdens een behandeling met PhosLo misselijkheid ervaren. Het is niet bekend of dit gerelateerd was aan de behandeling of aan de onderliggende aandoening. Tijdens een behandeling met PhosLo kan hypercalciëmie optreden. Een lichte vorm van hypercalciëmie (serumcalcium > 2,625 mmol/l) kan asymptomatisch zijn, maar kan ook tot uiting komen in de vorm van constipatie, diarree, anorexia, misselijkheid en braken. Een ernstiger vorm van hypercalciëmie (serumcalcium > 3 mmol/l) gaat gepaard met verwardheid, ijlen, toestand van bewegingsloosheid en coma. Een lichte vorm van hypercalciëmie kan gemakkelijk onder controle worden gebracht door de dosis PhosLo te verminderen of de behandeling ermee tijdelijk stop te zetten. Een ernstige vorm van hypercalciëmie kan worden behandeld met acute hemodialyse en stopzetting van de behandeling met PhosLo. Een vermindering van het gehalte dialysaatcalcium kan de incidentie en ernst van door PhosLo veroorzaakte hypercalciëmie doen dalen. Het effect van PhosLo op lange termijn op de progressie van vasculaire verkalking of verkalking van weke delen is niet bepaald. Ongeveer 5% van de patiënten ondervonden pruritus dat waarschijnlijk als een allergische reactie beschouwd kan worden. FARMACOTHERAPEUTISCHE GROEP Maagdarmkanaal en metabolisme, minerale supplementen. ATC-code: A12AA12 Fosfaatbinder. Calciumionen van calciumacetate vertonen een interactie met en binden aan fosfaten in het gastrointestinaal kanaal om calciumfosfaat te vormen, een onoplosbaar of gedeeltelijk oplosbaar product dat via de feces wordt uitgescheiden. Beide componenten van PhosLo, calcium en acetate, zijn normale fysiologische bestanddelen van het lichaam en zijn ook in voedsel aanwezig. Calciumacetate, als voedingsbestanddeel dat van nature voorkomt, wordt over het algemeen als veilig beschouwd. Een overmatige inname van calciumzouten kan echter tot hypercalciëmie leiden. REGISTRATIEHOUDER Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, 61346 Bad Homburg v.d.H. Duitsland. De volledige productinformatie (SPC van 23 juli 2007) is op aanvraag verkrijgbaar bij: Fresenius Medical Care Nederland BV, Vimmerik 22, 5253 CB Nieuwkuijk. REGISTRATIENUMMER RVG 33448. AFLEVERSTATUS Uitsluitend recept.

# HbA1c en mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus type 2

## CRITICAL APPRAISAL OF A TOPIC (CAT)

### Auteur

M. van Waalwijk, arts-assistent interne geneeskunde

### Achtergrond

Diabetes Mellitus type 2 (DM type 2) komt steeds vaker voor. In de leeftijdscategorie 30-74 jaar heeft 2,7-3,2% van de mensen DM type 2. Zowel de vergrijzing als de westerse leefstijl zijn hiervan de oorzaak<sup>1,2</sup>. Regulatie van diabetes is dan ook een dagelijkse taak van veel medewerkers in de gezondheidszorg.

De huisartsenstandaard adviseert patiënten in te stellen op een HbA1c < 7%<sup>3</sup>. Dit kan complicaties op de lange termijn zoals diabetische neuropathie, nefropathie en retinopathie voorkomen. Nadeel van een streng gereguleerde diabetes is het optreden van hypo's, een complicatie met een hoge morbiditeit en mortaliteit. Er is nog weinig bewijs dat intensieve controle van het HbA1c niveau positieve effecten heeft op mortaliteit.

### Vraagstelling

Is het HbA1c op lange termijn (> 5 jaar) een voorspeller van mortaliteit bij patiënten met DM type 2?

P = patiënt met DM type 2

I&C = verschillende waarden van het HbA1c

O = mortaliteit

### Zoekstrategie

Er werd gezocht in PubMed met de volgende MeSH termen: 'diabetes mellitus type 2' AND 'mortality' AND 'HbA1c'. Alleen artikelen in de Nederlandse of Engelse taal zijn gebruikt. Er werden 40 artikelen gevonden waarvan er één relevant was. Er werd ook in de Cochrane database gezocht met de termen 'diabetes mellitus' AND 'mortality' AND 'HbA1c'. Er werden 43 artikelen gevonden waarvan er nul relevant bleken.

### Geselecteerd artikel

Currie CJ et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489. Tussen november 1986 en november 2008 werden patiënten met DM type 2 ouder dan 50 jaar geselecteerd uit de UK General Practice Research Database. De patiënten werden geïncludeerd op het moment dat zij switchten naar een intensiever behandelschema. Cohort 1 (n=27.965) bestond uit patiënten die switchten van orale monotherapie naar orale combinatie therapie. Cohort 2 (n=20.005) bestond uit patiënten die over gingen op een insulinehoudende therapie. Einde van de follow up was het moment van overlijden, optreden van een cardiovasculaire gebeurtenis of het einde van de studie. Voor elke patiënt werd over deze periode een gemiddeld HbA1c berekend. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit en de secundaire uitkomstmaat het opnieuw optreden van een cardiovasculaire gebeurtenis. Cox regressie analyse werd gebruikt om de gegevens te analyseren.

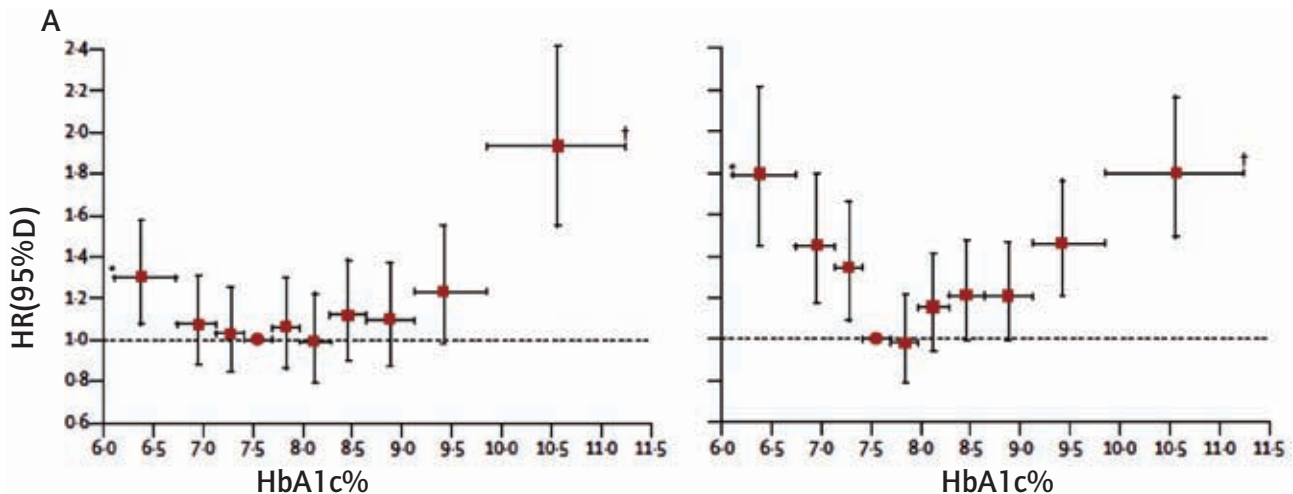
De HbA1c waarden werden ingedeeld in decielen (tien groepen) en deze werden met elkaar vergeleken, oplopend van een gemiddeld HbA1c van 6,4% in het eerste deciel tot

een gemiddeld HbA1c van 10,6% in het tiende deciel. Na correctie voor onder andere leeftijd, comorbiditeit, geslacht, doorgemaakt cardiovasculaire gebeurtenis en rookstatus was de hazard rate (HR) voor overall sterfte voor het laagste HbA1c deciel 1,52 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,32-1,76) en voor het hoogste deciel 1,79 (95% BI 1,56-2,06) vergeleken met de referentiegroep (HbA1c 7,5%) (figuur). In cohort 2 (insulinehoudende therapie) was ook een gemiddeld HbA1c van 6,3 (HR 1,79; 95% BI 1,45-2,22) en een gemiddeld HbA1c van 6,9 (HR 1,80; 95% BI 1,49-2,17) statistisch significant geassocieerd met een hogere mortaliteit dan in de referentie groep.

### Kritische beschouwing

De belangrijkste kenmerken van de verschillende subgroepen (verschillende klassen van het HbA1c) werden uitgebreid beschreven. Voor eventuele verschillen tussen de subgroepen werd gecorrigeerd in de analyses. Patiënten werden aan de hand van het gemiddeld HbA1c ingedeeld in gelijke klassen, dus er was geen selectiebias. De metingen van het HbA1c waren niet gestandaardiseerd. Variabiliteit in het aantal metingen





**Figuur** Gecorrigeerde hazard rate's (HR) voor mortaliteit voor HbA1c decielen (x-as), voor patiënten met alleen orale therapie (A) en insulinehoudende therapie (B). Referentie groep HbA1c 7,5%.

van HbA1c kan bias introduceren. Ook blijft onduidelijk hoeveel waarden werden gebruikt voor het berekenen van het gemiddeld HbA1c. Daarnaast is niet duidelijk of dit verschilde tussen de groepen. De manier van het berekenen van het gemiddeld HbA1c werd niet gevalideerd. De uitkomstmaat (mortaliteit) werd op een betrouwbare manier geregistreerd. Hiervoor werd de 'General Practice Research Database (GPRD) gebruikt, waarin gegevens staan over de vitale status van patiënten. De follow-upduur van gemiddeld 4,5 jaar is voldoende voor de primaire uitkomstmaat en er was geen selectieve loss to follow-up. Voor veel belangrijke confounders werd gecorrigeerd, zoals leeftijd, geslacht, rookstatus en doorgemaakt vasculaire gebeurtenis. Belangrijke ziektespecifieke factoren zoals duur van de diabetes, de mate van regulatie vóór aanvang van de studie en het aantal opgetreden hypo's waren onbekend of er werd niet voor gecorrigeerd.

### Conclusie

In een valide uitgevoerd retrospectieve cohortstudie blijkt dat HbA1c een goede voorspeller is van mortaliteit, zowel voor diabetespatiënten met orale therapie als diabetespatiënten met insuliner therapie. De waarde van het HbA1c als voorspeller van de mortaliteit zou betrouwbaarder zijn als meer ziektespecifieke confounders (duur van de diabetes, de mate van regulatie vóór aanvang van de studie en aantal hypo's) vermeld werden. Onduidelijk blijft bijvoorbeeld hoe het aantal hypo's de mortaliteit heeft beïnvloed, in de groep met het laagste gemiddelde HbA1c.

### Aanbeveling

Een strenge glucoseregulatie (HbA1c < 7,5%) bij patiënten met DM type 2 is geassocieerd met een hogere mortaliteit. Mogelijk dat het optreden van hypo's hierbij een rol speelt. Meer onderzoek naar deze en mogelijk andere confounders is wenselijk. Ook is een gestandaardiseerde manier van het registreren van een gemiddeld HbA1c noodzakelijk in eventuele vervolgstudies. Niveau van aanbeveling: B

### Literatuur

1. Baan CA, Feskens, EJ. De ziektelast van diabetes mellitus type II in Nederland: incidentie, prevalentie en sterfte. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145:1681-5.
2. Sloan FA, Bethel MA, Ruiz D Jr., Shea AM, Feinglos MN. The growing burden of diabetes mellitus in the US elderly population. Arch Intern Med 2008;168:192-9.
3. Rutten GEHM, de Grauw WJC, Nijpels G, Goudswaard AN, Uitewaal PJM, van der Does FEE, Heine RJ, van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (Tweede herziening). Huisarts Wet 2006;49:137-52.

#### <sup>1</sup> Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

- 1a systematische review met homogene uitkomsten uit gerandomiseerde klinische studies (RCT)
- 1b individuele RCT met een kleine betrouwbaarheidsinterval
- 2a systematische review (met homogeniteit) van cohort studies
- 2b individuele cohort studie (inclusief RCT van lage kwaliteit)
- 3a systematische review (met homogeniteit) van patiëntcontroleonderzoeken
- 3b individueel patiëntcontroleonderzoek
- 4 patiënten serie (en cohort en patiëntcontroleonderzoeken)
- 5 mening van een expert

#### <sup>2</sup> Niveau van aanbeveling

- A niveau 1 onderzoek
- B niveau 2 of 3 studies óf extrapolatie van niveau 1 studies
- C niveau 4 studies óf extrapolatie van niveau 2 of 3 studies
- D niveau 5 óf slechte studies uit een ander niveau

## dr. Karin Moret, dialyse- en researchverpleegkundige

Momenteel zijn er ruim 6.000 Nederlanders afhankelijk van dialyse. In de afgelopen tien jaar is het aantal dialysepatiënten met gemiddeld 3,2% per jaar gestegen. Nederland telt ongeveer 95 dialysecentra (bron: www.nierstichting.nl). Máxima Medisch Centrum (MMC) heeft ook een dialyseafdeling. Ruim 120 nierpatiënten bezoeken drie keer per week of vaker de dialyseafdeling van MMC. Eén van de verpleegkundigen daar is Karin Moret. Zij heeft de afgelopen jaren een aantal onderzoeken uitgevoerd bij dialysepatiënten in MMC. Ze heeft de verschillende aspecten van de natriumbalans tijdens de hemodialysebehandeling onderzocht en de effectiviteit van de dialysebehandeling gemonitord. Haar bevindingen zijn beschreven in haar proefschrift getiteld "The role of technological advances in sodium prescription and adequacy assessment during hemodialysis". Karin Moret is hierop op 21 januari 2010 gepromoveerd aan de Universiteit Maastricht.



### Van leerling naar researchverpleegkundige

"In 1988 ben ik in het toenmalig Sint Joseph Ziekenhuis begonnen met mijn in service opleiding tot verpleegkundige. Toen ik klaar was ben ik een jaar lang als invalkracht gaan werken op diverse afdelingen in het ziekenhuis. Uiteindelijk kwam ik in 1993 op de dialyseafdeling en daar voelde ik mij meteen thuis. Wat me hier aanspreekt is dat je voldoende tijd hebt om de patiënten te informeren en te begeleiden. Het is een poliklinische afdeling met chronisch zieken. Als je naar huis gaat is het werk ook echt klaar. Daarom ben ik de opleiding tot dialyseverpleegkundige gaan volgen. Ik heb nooit spijt gehad van deze keuze", vertelt Karin verder. "Op de dialyseafdeling werken we met veel verschillende machines en de techniek daarvan heb ik altijd interessant gevonden". Na verloop van tijd kwam er een plek vrij voor een researchverpleegkundige en dat is Karin toen twee dagen per week gaan doen. Daarnaast heeft ze de opleiding voor researchcoördinator afgerond in Rotterdam.

### Nieuwe machine wekt interesse voor eigen promotie onderzoek

"Op een gegeven moment kwam er een nieuwe dialysemachine bij ons op de afdeling", vertelt Karin. "Daar zaten een aantal extra opties op ter verbetering van de kwaliteit. Eén ervan was

om de bloeddrukdaling die optreedt tijdens de dialyse zo klein mogelijk te houden". Samen met Jeroen Kooman, nefroloog in het Academisch Ziekenhuis Maastricht, schreef Karin een onderzoeksprotocol om het effect van deze optie te testen. De metingen lieten zien dat de bloeddruk van de patiënten die aan de machine lagen met de optie aan meer stabiliteit lieten zien dan bij patiënten waarbij de optie uit stond". Dit onderzoek wekte Karin's interesse in het doen van eigen onderzoek. De plannen voor een promotietraject kregen vorm. "Het blijft bijzonder om als verpleegkundige gepromoveerd te zijn", zegt Karin. Ze vindt het dan ook een hele eer destijds gevraagd te zijn voor promotieonderzoek. Ze heeft heel erg veel geleerd maar was erg op zichzelf aangewezen. Inspirerend was de tijd dat Karin in Leiden ook een gedeelte van haar onderzoek uitvoerde. "Het was erg motiverend om in een academisch ziekenhuis te zijn waar veel onderzoek wordt gedaan. In MMC miste ik de ondersteuning bij het doen van onderzoek. Gelukkig is dat met de komst van het Wetenschapsbureau nu een stuk beter geregeld".

### Bloedmetingen door nieuwe machine: precies, efficiënt en op maat

"Mijn proefschrift bestaat uit twee delen. In het eerste deel heb ik gekeken of de waarden van de dialysemachine die je kan meten zonder bloed af te nemen, klopten met de labbepalingen. Een voorbeeld daarvan is het meten van de geleidbaarheid van het bloed: een afgeleide voor het natriumgehalte. Uit mijn onderzoek is gebleken dat dat goed overeen komt". De vraag

is natuurlijk wat je met deze resultaten kan doen. Karin vertelt enthousiast verder. "Tijdens de dialyse spoel je afvalstoffen uit het bloed door middel van diffusie. Het schone dialysaat stroomt langs het bloed en de afvalstoffen gaan vervolgens vanuit het bloed naar het dialysaat. In het schone dialysaat zitten alleen stoffen die de patiënt moet behouden in het bloed, zoals glucose en natrium. De hoeveelheden hiervan zijn standaard en vallen binnen de normaalwaarden. Echter, door onze 'online' meting van het natriumgehalte (dus zonder bloed af te nemen) kwamen we erachter dat we soms ten onrechte natrium van het dialysaat naar de patiënt verplaatsten. Met de 'online' meting van natrium zou je het natriumgehalte in het dialysaat per dialysebehandeling kunnen individualiseren, zodat je de patiënt nooit meer ten onrechte opvult met natrium".

"In het tweede deel van mijn proefschrift heb ik gekeken naar de effectiviteit van de dialysebehandeling. Je wilt graag weten of je een patiënt voldoende hebt gedialyseerd, of je voldoende afvalstoffen hebt afgevoerd. Anders kan de patiënt hier allerlei klachten van krijgen of zelfs eerder dood gaan. Volgens de Europese richtlijnen moet je elke maand de dialyse adequaatheid meten bij de patiënt, om zo de kwaliteit te kunnen waarborgen. Daarvoor moet dus zowel voor als na de dialyse bloed afgenomen worden. Tegenwoordig kan je dat met de dialysemachine 'online' meten, dus dan hoeft je geen bloed meer af te nemen". Karin heeft onderzocht of deze online optie goed overeenkomt met de bloedwaarden en dat bleek wederom het geval.

Het voordeel voor de patiënt en de verpleegkundige is dat je nu dus alvast tijdens elke dialysebehandeling kan checken of er intra-individuele veranderingen zijn, een kwaliteitsverbetering dus. Op deze manier kan je dus op tijd ingrijpen als de dialysekwaliteit ongemerkt achteruit gaat!

## Medisch Journaal bestaat veertig jaar

Dit jaar bestaat het Medisch Journaal veertig jaar en dat moet worden gevierd. Er komt een speciale lustrumeditie en een lezing. Het feestelijke lustrumprogramma zal plaatsvinden op donderdagavond 23 juni a.s. We starten met een hapje en een drankje, gevolgd door een feestelijke aanbidding van de lustrumeditie van Medisch Journaal.

De lezing zal verzorgd worden door Hans van Maanen, de bekende wetenschapsjournalist die onder andere in de Volkskrant schrijft. Hij zal een kritische kijk geven op het publiceren van wetenschappelijk onderzoek in de populaire media.

**Noteer 23 juni a.s. alvast in je agenda.**

## Een hart dat klopt voor de Rabo-wielerploeg

Topprestaties in de sport vragen om de allerbeste medische begeleiding. Om die reden is sportcardioloog Jan Hoogsteen (55) van Máxima Medisch Centrum (MMC) sinds een jaar verbonden aan de Rabobank-wielerploeg. In een wereld van grenzeloze, sportieve ambities waakt de gerenommeerde hartspecialist uit Luijksgestel - zelf een fervent wielrenner - over de gezondheid van het jonge wielershart.



Jan Hoogsteen,  
sportcardioloog

Tussen zoveel toppers uit de wielerswereld moet Jan Hoogsteen zich als een kind in een snoepwinkel voelen. Drievoudig wereldkampioen Oscar Freire, Giro-winnaar Denis Mensjov, en Neerlands hoop in bange wielerdagen Robert Gesink en Laurens ten Dam, ze vragen allemaal om zijn medisch advies. De cardioloog test hun hartconditie, zoekt de rek in hun sportieve prestaties, maar waakt bovenal over hun cardiologische gezondheid. Jan Hoogsteen is sportcardioloog van de Rabobank-wielerploeg. Het aanbod, in oktober 2009, kon hij simpelweg niet weigeren. De hartspecialist is zelf een pure wielersliefhebber. Met een zwak voor de Mont Ventoux, de geliefde maar ook gevreesde berg in de Franse Alpen. "Ik móet daar één keer per jaar naar toe. Je fietst door de lavendelvelden in dat glooiende landschap en ineens zie je die kale berg. Machtig mooi", zegt de sportcardioloog die zelf zo'n vierduizend fietskilometers per jaar maakt.

### Testen

Op zijn cardio-spreekuur in MMC Veldhoven, maar ook tijdens de Tour de France en de voorjaarsklassiekers ontfermt hij zich over de harten van de Raborenners. Een verzwaring van zijn toch al razend drukke baan, maar zo voelt het allerminst. "In december zijn ze nog bij me geweest voor een twaalfminutentest. Dit jaarlijkse onderzoek, waarbij we het vermogen en de zuurstofopnamecapaciteit meten, maakt duidelijk of de renner klaar is voor het echte werk. Verder nemen we specifieke conditietesten af en maken we een echocardiogram en een ECG van het hart. De meetresultaten worden vertaald naar concrete trainingsadviezen die de





prestaties nog verder moeten aanscherpen. Deze jongens kunnen allemaal verschrikkelijk hard fietsen. Om een indruk te geven: per minuut gaat er 35 liter bloed hun hart in en uit. En dat uren achter elkaar. Alleen details maken dan nog het verschil."

De eerste maanden van 2010 leidde de sportcardioloog het medisch team van de Raboploeg. Vanuit die functie voerde hij een elektronisch patiëntendossier in voor alle renners, bouwde hij een uitgebreid netwerk op van topspecialisten rond de wielerploeg, en maakte hij één transparant beleid voor schone voedings-, medicatie- en herstelmiddelen. Inmiddels zijn de medische managementtaken over de vijf teamartsen binnen de Raboploeg verdeeld en kan Jan Hoogsteen zich volledig toeleggen op wat hij het leukste vindt. En waar hij al twintig jaar in uitblinkt: de cardiologische begeleiding van jonge topwielrenners.

### Binnen de grenzen

In hun torenhoge ambitie om de beste te worden, verliezen jonge topsporters hun gezondheid wel eens uit het oog, zo weet de sportcardioloog uit ervaring. De Luijksgestelnaar ziet er op toe dat de motor van het lichaam niet overbelast raakt. "Ik bewaak de grens tussen wat een renner ambieert en wat zijn hart aankan. Dat is en blijft de basis van mijn werk." Hij geldt als een autoriteit op zijn vakgebied. In de jaren negentig had Jan Hoogsteen de renners van PDM en TVM al onder zijn hoede. Zeven jaar geleden promoveerde hij op de risico's van een hartstilstand onder duursporters. Een baanbrekend onderzoek waarbij voor het eerst de relatie werd aangetoond tussen plotselinge hartdood en ritmestoornissen in de rechterhartkamer. "Een hartstilstand ontstaat niet zomaar. Er is vrijwel altijd sprake van een onderliggende, erfelijk overdraagbare hartkwaal. Zolang dat hartlijden zich nog niet heeft geopenbaard, is het nauwelijks te traceren." Toch verwacht Jan Hoogsteen dat erfelijke aandoeningen in de toekomst beter te voorspellen zijn." De gentechnologie heeft een enorme vlucht genomen. In dit verband sluit ik ook niet uit dat grote sportorganisaties straks een genetische test gaan invoeren bij de selectie van topsporters. Zie het als een stukje risicospreiding."

### Persoonlijk record

De sportcardioloog wordt weer even wielersfanaat. De top van zijn geliefde Mont Ventoux bereikte hij zelf ooit in één uur en 35 minuten. Niet slecht voor een amateur, toch? Jan Hoogsteen begint te lachen. "Dat was veertien jaar geleden. Daarbij: Jean-Paul van Poppel, een rassprinter, deed die berg ooit in een uur en een kwartier. Van hem had ik dus al twintig minuten aan mijn broek gekregen."



## MMC in het nieuws

### Specialisten MMC scoren goed in MedNet-verkiezing

Máxima Medisch Centrum (MMC) heeft het hoogste aantal topspecialisten aan boord van alle topklinische ziekenhuizen. Dat bleek uit de uitslag van de MedNet-Topartsen verkiezing afgelopen januari. Er zijn maar liefst twaalf artsen voorgedragen voor de titel. Twee specialisten gooiden hele hoge ogen: gynaecoloog Marlies Bongers en chirurg Gerrit Slooter. Zij zijn gekozen tot Toparts. De Topartsen-verkiezing wordt jaarlijks gehouden door MedNet, een vakblad voor specialisten. Aan medisch specialisten wordt gevraagd aan welke vakgenoot (binnen hun eigen specialisme) zij hun dierbaren zouden toevertrouwen.



Marlies Bongers, gynaecoloog en Gerrit Slooter, chirurg

Dit jaar brachten ruim 1200 artsen hun stem uit, opnieuw meer dan de voorgaande jaren. In totaal zijn er 29 Topartsen gekozen in de 12 specialismen die de kiesdrempel hebben gehaald. De MedNet-verkiezing werd dit jaar voor de vijfde keer gehouden. Opvallend is dat de topklinische ziekenhuizen en algemene ziekenhuizen steeds beter scoren ten opzichte van de academische centra. Vooral de topklinische ziekenhuizen doen het goed. Vorig jaar was 57 procent van de Topartsen werkzaam in een topklinisch of algemeen ziekenhuis, dit jaar is dat 68 procent (50 procent in een topklinisch ziekenhuis en 18 procent in een algemeen ziekenhuis). Bij de topklinische ziekenhuizen staat MMC bovenaan, gevolgd door Medisch Centrum Alkmaar en het Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen. Bij de academische ziekenhuizen neemt het UMC St. Radboud de topositie in met drie eerste plaatsen op inwendige geneeskunde, kindergeneeskunde en klinische genetica, gevolgd door het Academisch Medisch Centrum en het Maastricht UMC. Het aandeel vrouwen neemt ook verder toe, van 14 procent vorig jaar naar 21 procent in 2011. MMC scoorde ook in het verleden al hoge ogen. In 2009 wonnen plastisch chirurg Maarten Fechner en gynaecoloog Martine Porath de titel. Vorig jaar was Marlies Bongers ook al benoemd tot Toparts.

### Minder medicatiefouten door veiligheidshesjes in MMC

Ongestoord kunnen werken, zonder telefoontjes of vragen van collega's of anderen; voor de meeste mensen is het prettig als dat even kan. Voor verpleegkundigen die medicijnen gereedmaken en uitdelen blijkt het cruciaal. Zowel uit onderzoek als in de praktijk blijkt dat er minder fouten gemaakt worden als ze minder gestoord worden. Daarom heeft MMC medicatieveiligheidshesjes geïntroduceerd.

Sjoukje Troost is, naast haar functie als ziekenhuisapotheker in MMC, voorzitter van het landelijke expertteam High Risk Medicatie. Sjoukje legt uit wat er zoal mis kan gaan. "Ernstige medicatiefouten komen voor bij parenterale geneesmiddelen. Deze medicatiefouten zijn vaak mensgebonden maar kunnen ook te maken hebben met materiaal, omgevingsfactoren etc. Voorbeelden zijn: verkeerde oplosvloeistof, verkeerde pompstand bijvoorbeeld door een rekenfout, niet de juiste hygiënemaatregelen of geen dubbele controle." Twee belangrijke factoren die de kans op fouten groter maken zijn al aangetoond, licht Troost toe. "Wanneer medicatie wordt klaargemaakt onder tijdsdruk, is de kans op een verkeerde handeling beduidend groter. Het werken onder hygiënisch juiste omstandigheden draagt bij aan de kwaliteit van het product." Uit nationaal onderzoek en eigen bevindingen blijkt dat medicatiefouten het meest voorkomen bij het toedienen van

geneesmiddelen. Verpleegkundigen verstrekken minstens drie keer per dag op vaste tijden medicatie aan klinische patiënten. Tussendoor vinden ook toedieningen plaats. De hoeveelheid aan geneesmiddelen die een patiënt gebruikt en de diversiteit ervan vereisen een hoge concentratie van de verpleegkundige. Troost: "We willen de versturende factor uit de omgeving reduceren. Daarom introduceert MMC het dragen van een opvallend medicatiehesje voor de verpleegkundige bij het uitdelen en toedienen van medicatie met daarop de tekst "medicateronde: niet storen a.u.b.". Zo kan de verpleegkundige zich volledig richten op dit cruciale moment in het zorgproces."



## MRI nu veilig voor pacemakerpatiënten. Nieuwe digitale MRI-veilige pacemaker voor het eerst geïmplantéerd in MMC

Cardioloog dr. Eric Thijssen van MMC heeft als eerste in de regio Zuidoost-Brabant een nieuwe digitale MRI-veilige pacemaker geïmplantéerd. Het unieke van het pacemakersysteem is dat patiënten hiermee op veilige wijze een MRI-scan van het hele lichaam kunnen ondergaan. Patiënten met een pacemaker hadden beperkte tot geen toegang tot MRI-diagnostiek. Het probleem bij traditionele pacemakers is dat het sterke elektromagnetische veld van de MRI-scanner storingen kan opleveren met kans op ernstige schade aan het hart.

De Advisa MRITM SureScan™ van Medtronic is een tweede generatie pacemaker die ontworpen, getest en goedgekeurd is voor gebruik met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). Met deze pacemaker kan het hele lichaam van de patiënt, dus ook het thoraxgebied, een MRI-scan ondergaan. Ook verhitting van de traditionele draden, die de pacemaker met het hart verbinden, is een probleem dat met de nieuwe Advisa MRI SureScan-pacemaker en -pacemakerdraden wordt opgelost. "Dit is een belangrijke vooruitgang bij de behandeling van veelvoorkomende ziekten en aandoeningen, doordat er met deze pacemaker MRI-scans van het gehele lichaam gemaakt kunnen worden", aldus Eric Thijssen. MRI-scans zijn onmisbaar bij het diagnosticeren van veelvoorkomende aandoeningen en worden steeds vaker toegepast. Naar schatting 50 tot 75% van de patiënten met een pacemaker of implanteerbare defibrillator (ICD) zal vroeg of laat een MRI-scan moeten ondergaan. Het merendeel van

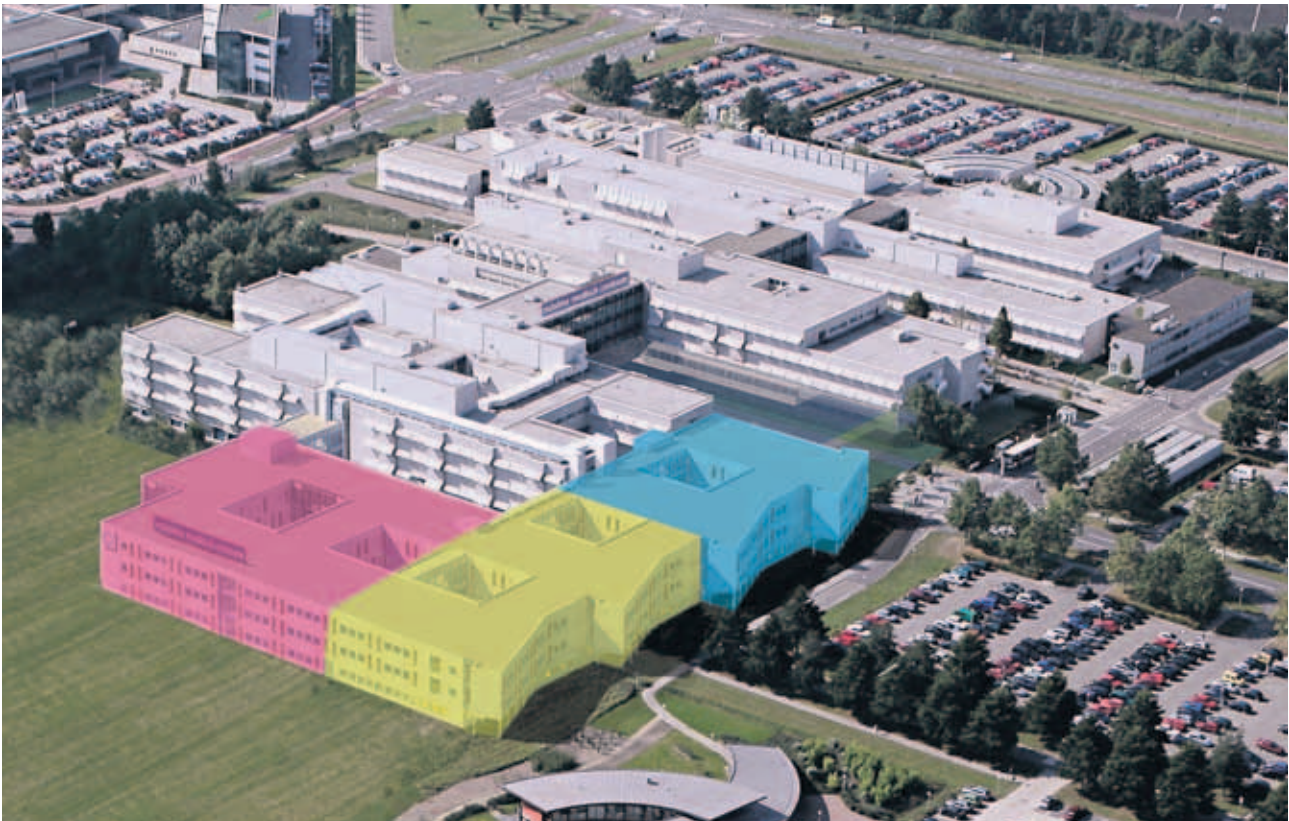
de patiënten met een pacemaker is ouder dan 65 jaar en de kans op een MRI-scan is dan dubbel zo groot.

De nieuwste digitale technologie in deze pacemaker biedt cardiologen exacte en zeer uitgebreide informatie over het hartritme. Het medische apparaat is geschikt voor patiënten van alle leeftijden en stelt zich dagelijks volledig automatisch optimaal in. De cardioloog heeft met deze pacemaker ook de mogelijkheid de patiënt thuis op afstand via internet te controleren, waardoor patiënten niet vaker dan nodig naar het ziekenhuis hoeven te reizen en belangrijke informatie toch op tijd beschikbaar is.





## Hoogste punt nieuwbouw Veldhoven bereikt



Nieuwbouw VMK-centrum

De bouw van de nieuwe vleugel naast het ziekenhuis op locatie Veldhoven loopt geheel volgens plan. Op het deel dat in 2011 moet worden opgeleverd werd in december het hoogste punt bereikt. In september 2011 vinden de eerste verhuizingen naar het nieuwe gebouw plaats. In maart 2012 zal het hele gebouw klaar zijn. In de nieuwe vleugel wordt een aantal specialismen ondergebracht:

### VMK-centrum

In het Vrouw Moeder Kind-centrum gaan de specialismen kindergeneeskunde en gynaecologie nog nauwer samen werken. De architecten hebben opdracht gekregen om rekening te houden met het nieuwe family centered care-principe. Dit betekent dat kind en ouders zoveel mogelijk bij elkaar zijn. Ook de zorg voor moeder en kind rond de geboorte wordt gecombineerd. Dit betekent dat de zuigeling bij de moeder op de kamer verblijft als dit medisch toelaatbaar is. Binnen en buiten Nederland zijn meer ziekenhuizen die dit zorgconcept hanteren of gaan hanteren. Kraamsuites bijvoorbeeld zijn intussen al een bekend fenomeen. MMC gaat hierin echter verder door de invoering van dit zorgconcept op alle zorgniveau's in te voeren: low care, medium care, high care, intensive care. Dus niet alleen kraamsuites maar ook een kind dat IC-zorg nodig heeft, kan bij de moeder blijven. Met nadruk 'kan' want de keus is aan de ouders. Het nieuwe gebouw wordt gebouwd aan de hand van deze eisen.

### Cardiologie

Met de Eerste Hart Hulp (spoedeisende hulp voor hartpatiënten) is MMC al uniek in deze regio. Maar we gaan verder. In het nieuwe gebouw worden zo veel mogelijk onderdelen van de afdeling cardiologie samengebracht. Denk dan aan de polikliniek, hartbewaking, functieafdeling, Eerste Hart Hulp, hartkatheterisatiekamer en de verpleegafdeling.

### Sportgeneeskunde

Onder de naam SportMáx biedt MMC een totaalconcept op het gebied van sport. In de nieuwbouw is een vleugel gereserveerd voor de begeleiding van (top)sporters en de behandeling van sportblessures. Cardiologie en sportgeneeskunde zijn twee specialismen met een heleboel raakvlakken. Zo heeft MMC twee sportcardiologen in huis. Cardiologische patiënten revalideren bijvoorbeeld in het speciaal programma dat begeleid wordt door een sportarts. De sportartsen maken gebruik van de faciliteiten die de afdeling cardiologie te bieden heeft voor bijvoorbeeld sporttesten en -keuringen.



## Polikliniek ouderengeneeskunde

Sinds september 2010 heeft Máxima Medisch Centrum (MMC) een polikliniek ouderengeneeskunde. De poli, op de 4e etage van locatie Eindhoven, is bedoeld voor mensen van boven de 70 jaar die meerdere ziekten of beperkingen hebben op psychisch, somatisch of sociaal gebied. Els Lambooj draagt als internist ouderengeneeskunde de zorg voor deze polikliniek.



Els Lambooj,  
internist ouderengeneeskunde



### Zorg aangepast aan de oudere patiënt

Nederland vergrijsst snel. In 2010 was 16% van de bevolking in Zuidoost Brabant 65 jaar of ouder. Het CBS voorspelt dat dit percentage in onze regio de komende 20 jaar toeneemt tot bijna 25%. Dat betekent ook dat meer ouderen een beroep zullen doen op de gezondheidszorg.

Met het ouder worden komen specifieke gezondheidsproblemen zoals mobiliteitsproblemen en cognitieve achteruitgang voor. Maar ook het aantal (chronische) ziekten en gebruik van medicatie neemt toe", vertelt Lambooj. "Het behandelen van oudere patiënten vraagt om specifieke kennis en vaardigheden. Daarnaast heeft de ouderwordende patiënt steeds vaker begeleiding nodig om naar het ziekenhuis te komen.. Daarom verrichten we bij de polikliniek ouderengeneeskunde zoveel

mogelijk het polikliniekbezoek en aanvullend onderzoek in één dagdeel. We zorgen ervoor dat de behandeling die wij starten kan worden vervolgd door de huisarts. De huisarts blijft de zorgcoördinator, gesteund door onze adviezen.

### Drie trajecten: geheugen, mobiliteit, polyfarmacie/multimorbiditeit

De polikliniek kent grofweg drie trajecten gericht op veel voorkomende problemen bij oudere patiënten. Afhankelijk van de problematiek zijn daarbij verschillende disciplines betrokken, zoals de fysiotherapeut, geriatrisch verpleegkundige, internist ouderengeneeskunde en neuropsycholoog. Zo nodig worden ook andere specialisten geraadpleegd. Lambooj: "Op de geheugenpolikliniek verrichten we laboratorium-, neuropsychologisch en beeldvormend onderzoek en brengen



Leeftijdsgroep	2010	% 2010	2020	% 2010	2030	% 2030
0 tot 20 jaar	172.667	23,4	166.804	21,9	167.435	21,7
20 tot 65 jaar	445.374	60,5	436.808	57,6	416.706	54
65 jaar e.o.	118.301	16,1	155.307	20,5	187.787	24,3
Totaal	736.354		758.919		771.928	

Bron CBS, Regionale prognose kerncijfers, oktober 2009

we de thuissituatie in kaart gedurende het eerste dagdeel. Tijdens het tweede bezoek volgen uitslag en beleid."

Het tweede traject is de mobiliteitspolikliniek. Hier wordt de patiënt gezien door de specialist, de geriatrisch verpleegkundige en de fysiotherapeut.

De derde instroommogelijkheid is het best te definiëren met polyfarmacie/multimorbiditeit. Het aanvullend onderzoek dat wordt ingezet en eventueel polikliniekbezoek aan andere specialismen wordt bepaald aan de hand van de vraagstelling van de verwijzer.

### Snel antwoord op vraagstelling, belasting patiënt en mantelzorgers zo laag mogelijk

Voorop staat dat altijd geprobeerd wordt binnen één dagdeel de vraagstelling van de huisarts of specialist te beantwoorden. Lamboij: "De patiënt wordt gezien binnen één ruim polikliniekbezoek. Alle onderzoeken worden zoveel mogelijk gebundeld. Daarom vragen we de huisarts/specialist ook om een uitgebreide formulering van de vraagstelling. Zo kunnen we vóór de afspraak inschatten welke aanvullende

onderzoeken nodig zijn, wie betrokken moeten worden en hoeveel tijd de verpleegkundige en ik nodig hebben. Op deze wijze worden patiënt en mantelzorgers zo min mogelijk belast. Zijn de uitslagen van de onderzoeken binnen, dan volgt een behandelplan dat wordt overlegd met de huisarts. Wij gaan op zoek naar een oorzaak, geven behandel- en zorgadvies en starten deze zo nodig op, maar streven ernaar dat de huisarts de zorgregie behoudt", zegt de internist ouderengeneeskunde.

Huisartsen kunnen patiënten naar de polikliniek ouderengeneeskunde verwijzen via ZorgDomein, via het specialisme geriatric of via de interne geneeskunde (verwijsredenen niet gespecificeerd). Als voor verwijzers zorgdomein niet beschikbaar is, dan is verwijzing mogelijk via faxnummer (040) 888 50 19. De polikliniek ouderengeneeskunde is bereikbaar op dinsdag, woensdag en vrijdag van 8.30 uur tot 16.30 uur. Telefoonnummer (040) 888 61 84.

**Algemene Chirurgie**

1. Deunk J, Poels TC, Brink M, Dekker HM, Kool DR, Blickman JG, van Vugt AB, Edwards MJ. The clinical outcome of occult pulmonary contusion non multidetector-row computed tomography in blunt trauma patients. *J Trauma* 2010;68:387-394
2. Deunk J, Brink M, Dekker HM, Kool DR, Blickman JG, van Vugt AB, Edwards MJ. Predictors for the selection of patients for abdominal CT after blunt trauma: a proposal for a diagnostic algorithm. *Ann Surg* 2010;251:512-520
3. van Dielen FM, Nijhuis J, Rensen SS, Schaper NC, Wiebolt J, Koks A, Prakken FJ, Buurman WA, Greve JW. Early Insulin sensitivity during first months after restrictive bariatric surgery, inconsistency between HOMA-IR and steady-state plasma glucose levels. *Surg Obes Relat Dis* 2010;6:340-344
4. Farina-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten G, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2010;33:1-11
5. Farina-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten G, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Cell Oncol* 2010 (Epub)
6. van Hoek F, Scheltinga MR, Houterman S, Beerenhout CH. Hemodialysis decreases finger pressures independent of artificial kidney blood flow. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:555-559
7. van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beek MW, Roumen RM. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2010;97:1653-1658
8. Loos MJ, Verhagen T, Scheltinga MR, Roumen RM. A randomised controlled trial of injection therapy versus neurectomy for post-herniorrhaphy inguinal neuralgia: rationale and study design. *Hernia* 2010;14:593-597
9. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC, Nieuwenhuijzen GA. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2010 (Epub)
10. Nicolaï SP, Hendriks EJ, Prins MH, Teijink JA; EXITPAD study group. Optimizing supervised exercise therapy for patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2010;52:1226-1233
11. Nicolaï SP, Teijink JA, Prins MH; Exercise Therapy in Peripheral Arterial Disease Study Group. Multicenter randomized clinical trial of supervised exercise therapy with or without feedback versus walking advice for intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2010;348-55
12. Nicolaï SP, Gerardu VC, Kruidenier LM, Prins MH, Teijink J. From the Cochrane library: Ginkgo biloba for intermittent claudication. *A. Vasa* 2010;39:153-158
13. Nicolaï SP, Leffers P, Kruidenier LM, De Bie RA, Prins MH, Teijink JA. Extending the range of treadmill testing for patients with intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:640-645
14. van der Sangen MJ, van de Wiel FM, Poortmans PM, Tjan-Heijnen VC, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, Ernst MF, Tutein Nolthenius-Puylaert MC, Voogd AC. Are breast conservation and mastectomy equally effective in the treatment of Young women with early breast cancer? Long-term results of a population-based cohort of 1,451 patients aged  $\leq 40$  years. *Breast Cancer Res Treat* 2010 (Epub)
15. Schouten R, Wiryasaputra DC, van Dielen FM, van Gemert WG, Greve JW. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. *Obes Surg* 2010;20:1617-1626
16. Swank HA, Vermeulen J, Lange JF, Mulder IM, van der Hoeven JA, Stassen LP, Crolla RM, Sosef MN, Nienhuijs SW, Bosker RJ, Boom MJ, Kruyt PM, Swank DJ, Steup WH, de Graaf EJ, Weidema WF, Pierik RE, Prins HA, Stockmann HB, Tollenaar RA, van Wagenveld BA, Coene PP, Slooter GD, Consten EC, van Duijn EB, Gerhards MF, Hoofwijk AG, Karsten TM, Neijenhuis PA, Blanken-Peeters CF, Cense HA, Mannaerts GH, Bruin SC, Eijsbouts QA, Wiezer MJ, Hazebroek EJ, van Geloven AA, Maring JK, D'Hoore AJ, Kartheuser A, Remue C, van Grevenstein HM, Konsten JL, van der Peet DL, Govaert MJ, Engel AF, Reitsma JB, Bemelman WA; Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. The ladies trial: laparoscopic peritoneal lavage or resection for purulent peritonitisA and Hartmann's procedure or resection with primary anastomosis for purulent or faecal peritonitisB in perforated diverticulitis (NTR2037). *BMC Surg* 2010;10:29
17. Unlü C, de Korte N, Daniels L, Consten EC, Cuesta MA, Gerhards MF, van Geloven AA, van der Zaag ES, van der Hoeven JA, Klücks R, Cense HA, Roumen RM, Eijsbouts QA, Lange JF, Fockens P, de Borgie CA, Bemelman WA, Reitsma JB, Stockmann HB, Vrouwenraets BC, Boermeester MA, Dutch Diverticular Disease 3D Collaborative Study Group. A multicenter randomized clinical trial investigating the cost-effectiveness of treatment strategies wit hor without antibiotics for uncomplicated acute diverticulitis (DIABOLO trial). *BMC Surg* 2010;10:23
18. Wiering B, Adang EM, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim J, Dekker HM, Ruers TJ, Krabbe PF, Oyen WJ. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. *Nucl Med Commun* 2010;31:938-944
19. Wiering B, Oyen WJ, Adang EM, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Ruers TJ, Krabbe PF. Long-term global quality of life in patients treated for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010 (Epub)

**Cardiologie**

1. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, Sharma S, Link M, Basso C, Biffi A, Buja G, Delise P, Gussac I, Anastasakis A, Borjesson M, Bjørnstad HH, Carrè F, Deligiannis A, Dugmore D, Fagard R, Hoogsteen J, Mellwig KP, Panhuyzen-Goedkoop N, Solberg E, Vanhees L, Drezner J, Estes NA 3rd, Iliceto S, Maron BJ, Peidro R, Schwartz PJ, Stein R, Thiene G, Zeppilli P, McKenna WJ; Section of Sports Cardiology, European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J* 2010;31:243-259

**Inwendige geneeskunde**

1. Cnossen TT, Gladziwa U, van de Kerkhof JJ, Schalkwijk CG, Scheijen J, van Amersfoort J, Moret K, Beerenhout CH, Kooman JP. The influence of bicarbonate/lactate-buffered pdf luids on  $\epsilon$ -(carboxyethyl)lysine and  $\epsilon$ -(carboxymethyl)lysine in peritoneal effluent. *Perit Dial Int* 2010 (Epub)
2. Cnossen TT, Beerenhout CH, Smit W, Konings C, Kooman J, Leunissen K, Krediet RT. Influence of the preceding dwell time on the peritoneal equilibration test with 3.86% glucose solution in automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30:95-98
3. Hermesen IG, Polak MP, Haak HR. Disappearing adrenal masses. *Endocrine* 2010;38:153-157
4. van Hirtum PV, Prins M, ten Oever J, Nijziel MR, Vreugdenhil G, Dercksen MW. Syndroom van Sweet bij onderliggende maligniteit. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2112
5. van Hoek F, Scheltinga MR, Houterman S, Beerenhout CH. Hemodialysis decreases finger pressures independent of artificial



- kidney blood flow. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:555-559
- Huisman S, Maes S, de Gucht V, Chatrou M, Haak HR. Low goal ownership predicts drop-out from a weight intervention study in overweight patients with type 2 diabetes. *Int J Behav Med* 2010;17:176-181
  - Moret KE, Beerenhout CH, Kooman JP. Variations in predialytic conductivity in dialyses patients: effect on ionic mass balance and blood pressure. *ASAIO J* 2010;57:53-61
  - Tick LW, Doggen CJ, Rosendaal FR, Faber WR, Bousema MT, Mackaay AJ, van Balen P, Kramer MH. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients six weeks after a first episode of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2685-2692
  - Vandeputte J, Haak HR. Een vrouw met braken en diarree. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1288

#### Kindergeneeskunde

- Bok LA, Maurits NM, Willemsen MA, Jakobs C, Teune LK, Poll-The BT, de Coo IF, Toet MC, Hagebeuk EE, Brouwer OF, van der Hoeven JH, Sival DA. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2406-2411
- Chen W, Bambang Oetomo S, Feijs L, Andriessen P, Kimman F, Geraets M, Thielen M. Rhythm of Life Aid (ROLA): an integrated sensor system for supporting medical staff during cardiopulmonary resuscitation (CPR) of newborn infants. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2010;14:1468-1474
- van Delft E, Andriessen P, Vaessens CN, Buijs J, Bambang Oetomo S. Cerebral MRI abnormalities in a premature infant with later confirmed congenital central hypoventilation syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:895-898
- Fick IW, Tijdink MM, Halbertsma FJ, van der Hoeven JG, Pickkers P. Risk factors for the deterioration of oxygenation ratio in ventilated intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2010;25:3-9
- van Kaam AH, Rimensberger PC, Borensztajn D, de Jaegere AP, Neovent Study Group. Ventilation practices in the neonatal intensive care unit: a cross-sectional study. *J Pediatr* 2010;157:767-771
- Kleizen KJ, Claahsen-van der Grinten HL, Schulte EO, Creemers DG, Koster-Kamphuis L, Draaisma JM. Zuigelingen met pseudohypoaldosteronisme. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1485
- Kusters MA, Jol-van de Zijde EC, van Tol MJ, Bolz AW, Bok LA, Visser M, de Vries E. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with down syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2010 (Epub)
- Robroeks CM, Roozeboom MH, de Jong PA, Tiddens HA, Jöbsis Q, Hendriks HJ, Yntema JB, Brackel HL, van Gent R, Robben S, Dompeling E. Structural lung changes, lung function, and non-invasive inflammatory markers in cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:493-500
- Tibosch M, Reidsma C, Landstra A, Hugen C, Gerrits P, Brouwer M, van Gent R, Merkus P, Verhaak C. An asthma-related quality of life instrument is unable to identify asthmatic children with major psychosocial problems. *Eur J Pediatr* 2010;169:1494-1501
- Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, Duiverman EJ, COMBO Study Group. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1221-1227

#### Klinische Chemie

- Favaloro EJ, Lippi G, Raijmakers MT, Vader HL, van der Graaf F. Discard tubes are sometimes necessary when drawing samples for hemostasis. *Am J Clin Pathol* 2010;134:851
- Kooistra L, Kuppens SM, Hasaart TH, Vader HL, Wijnen HA, Oei SG, Pop VJ. High thyrotrophin levels at end term increase the risk of breech presentation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:661-665
- Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Crawford S, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, Pop VJ. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:820-824

#### Klinische fysica

- Niemarkt HJ, Andriessen P, Peters CH, Pasman JW, Blanco CE, Zimmermann LJ, Bambang Oetomo S. Quantitative analysis of amplitude-integrated electroencephalogram patterns in stable preterm infants, with normal neurological development at one year. *Neonatology* 2010;97:175-82
- Vullings R, de Vries B, Bergmans J. An adaptive Kalman filter for ECG signal enhancement. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010 (Epub)

#### Medische psychologie

- Bok LA, Been JV, Struys EA, Jakobs C, Rijper EA, Willemsen MA. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur J Pediatr* 2010;169:297-303
- Huisman S, Maes S, de Gucht V, Chatrou M, Haak HR. Low goal ownership predicts drop-out from a weight intervention study in overweight patients with type 2 diabetes. *Int J Behav Med* 2010;17:176-181

#### MMC Academie

- Creemers RG, Karim-Kos HE, Houterman S, Verhoeven RH, Schröder FH, van der Kwast TH, Kil PJ, Coebergh JW, Kiemeneij LA. Prostate Cancer: trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006. *Eur J Cancer* 2010;46:2077-2087
- van Hoek F, Scheltinga MR, Houterman S, Beerenhout CH. Hemodialysis decreases finger pressures independent of artificial kidney blood flow. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:555-559
- Louwman WJ, Aarts MJ, Houterman S, van Lenthe FJ, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML. A 50% higher prevalence of life-shortening chronic conditions among cancer patients with low socioeconomic status. *Br J Cancer* 2010;103:1742-1748
- van de Ven J, Houterman S, Steinweg RA, Scherpbier AJ, Wijers W, Mol BW, Oei SG;TOSTI-trial group. Reducing errors in health care: cost-effectiveness of multidisciplinary team training in Obstetric emergencies (TOSTI study): a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:59

#### Orthopedie

- de Kroon KE, den Boer W, Halbertsma FJ. A child with an abnormal neck posture after doing a head-over-heels. *Eur J Pediatr* 2010;169:1279-1281

#### Pathologie (PAMM) / Medische microbiologie

- Farina-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Rutten HJ, van den Brule AJ. Value of gene polymorphisms as markers of 5-FU therapy response in stage III colon carcinoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:1167-1171
- Farina-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten G, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Anal Cell Pathol (Amst)*



2010;33:1-11

3. Farina-Sarasqueta A, Gosens MJ, Moerland E, van Lijnschoten G, Lemmens VE, Slooter GD, Rutten HJ, van den Brule AJ. TS gene polymorphisms are not good markers of response to 5-FU therapy in stage III colon cancer patients. *Cell Oncol* 2010 (Epub)
4. van den Hoven I, Kuijt GP, Voogd AC, van Beek MW, Roumen RM. Value of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in clinical decision making for sentinel lymph node-positive breast cancer. *Br J Surg* 2010;97:1653-1658
5. Loonen AJ, Jansz AR, Kreeftenberg H, Bruggeman CA, Wolffs PF, van den Brule AJ. Acceleration of the direct identification of *Staphylococcus aureus* versus coagulase-negative staphylococci from blood culture material: a comparison of six bacterial DNA extraction methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 (Epub)

#### Plastische Chirurgie

1. Schots JM, Fechner MR, Hoogbergen MM, van Tits HW. Malrotation of the McGhan Style 510 prostatesis. *Plast Reconstr Surg* 2010;126:261-265

#### Reumatologie

1. Meier L, van Tuyll van Serooskerken AM, Liberton E, Kleijn L, Westgeest T, Polak M, de Nijs R. Fractures of the proximal tibia associated with longterm use of methotrexate: 3 case reports and a review of literature. *J Rheumatol* 2010;37:2434-2438

#### Sportgeneeskunde

1. Kampshoff CS, Buffart LM, Schep G, van Mechelen W, Brug J, Chinapaw MJ. Design of the resistance and endurance exercise after chemotherapy (REACT) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of exercise interventions after chemotherapy on physical fitness and fatigue. *BMC Cancer* 2010;10:658
2. Persoon S, Kersten MJ, Chinapaw MJ, Buffart LM, Burghout H, Schep G, Brug J, Nollet F. Design of the exercise intervention after stem cell transplantation (EXIST) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of an individualized high intensity physical exercise program on fitness and fatigue in patients with multiple myeloma or (non-) Hodgkin's lymphoma treated with high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *BMC Cancer* 2010;10:671

#### Verloskunde en gynaecologie

1. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, van Calster B, Bottomley C, Chung K, Condous G, Goldstein S, Hajenius PJ, Mol BW, Molinaro T, O'Flynn O'Brien KL, Husicka R, Sammel M, Timmerman D. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions and outcome. *Fertil Steril* 2010 (Epub)
2. Biewenga P, van der Velden J, Mol BW, Stalpers LJ, Schilthuis MS, van der Steeg JW, Burger MP, Buist MR. Prognostic model for survival in patients with early stage cervical cancer. *Cancer* 2010 (Epub)
3. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA; DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087
4. Broeze KA, Opmeer BC, van Geloven N, Coppus SF, Collins JA, den Hartog JE, van der Linden PJ, Marianowski P, Ng EH, van der Steeg JW, Steures P, Strandell A, van der Veen F, Mol BW. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010 (Epub)
5. Broeze KA, Opmeer BC, van der Veen F, Bossuyt PM, Bhattacharya S, Mol BW. Individual patient data meta-analysis: a promising approach for evidence synthesis in reproductive medicine. *Hum Reprod Update* 2010;16:561-567
6. Cox T, van der Steeg JW, Steures P, Hompes PG, van der Veen F, Eijkemans MJ, Schagen van Leeuwen JH, Renckens C, Bossuyt PM, Mol BW. Time to pregnancy after a previous miscarriage in subfertile couples. *Fertil Steril* 2010;94:485-488
7. de Jonge A, Mol BW, van der Goes BY, Nijhuis JG, van der Post JA, Buitendijk SE. Too early to question effectiveness of Dutch system. *BMJ* 2010;341:c7020
8. Kok M, van der Steeg JW, van der Post JA, Mol BW. Prediction of success of external cephalic version after 36 weeks. *Am J Perinatol* 2010 (Epub)
9. Kooistra L, Kuppens SM, Hasaart TH, Vader HL, Wijnen HA, Oei SG, Pop VJ. High thyrotrophin levels at end term increase the risk of breech presentation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:661-665
10. Koopmans CM, Zwart JJ, Groen H, Bloemenkamp KW, Mol BW, van Pampus MG, van Roosmalen J. Risk indicators for eclampsia in gestational hypertension or mild preeclampsia at term. *Hypertens Pregnancy* 2010 (Epub)
11. Kuin RA, Vis JY, Mol BW. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients. *Obstet Gynecol* 2010;115:186-187
12. Kuppens SM, Kooistra L, Wijnen HA, Crawford S, Vader HL, Hasaart TH, Oei SG, Pop VJ. Maternal thyroid function during gestation is related to breech presentation at term. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:820-824
13. van Leeuwen M, Opmeer BC, Yilmaz Y, Limpens J, Serlie MJ, Mol BW. Accuracy of the random glucose test as screening test for gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 (Epub)
14. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, Gerris J, Kremer JA, Martikainen H, Mol BW, Norman RJ, Thurin-Kjellberg A, Tiitinen A, van Montfoort AP, van Peperstraten AM, Van Royen E, Bhattacharya S. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ* 2010;341:c6945
15. Lim AC, Mol BW, Bruinse HW. Progesterone for prevention of preterm delivery: only in trial setting. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1730
16. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, de Bekker-Grob EW, Essink-Bot ML, Ankum WM, Mol BW, van der Veen F, Hajenius PJ. Salpingotomy of salpingectomy in tubal ectopic pregnancy: what do women prefer? *Reprod Biomed Online* 2010;21:687-693
17. Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, O'Donovan P, Gannon M, Gray R, Khan KS; International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaborative Group, Abbott J, Barrington J, Bhattacharya S, Bongers MY, Brun JL, Busfield R, Sowter M, Clark TJ, Cooper J, Cooper KG, Corson SL, Dickersin K, Dwyer N, Gannon M, Hawe J, Hurskainen R, Meyer WR, O'Connor H, Pinion S, Sambrook AM, Tam WH, van Zon-Rabelink IA, Zupi E. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from

- individual patients. *BMJ* 2010;341:c3929
18. Mutsaerts MA, Groen H, ter Bogt NC, Bolster JH, Land JA, Bemelmans WJ, Kuchenbecker WK, Hompes PG, Macklon NS, Stolk RP, van der Veen F, Maas JW, Klijn NF, Kaaijk EM, Oosterhuis GJ, Bouckaert PX, Schierbeek JM, van Kasteren YM, Nap AW, Broekmans FJ, Brinkhuis EA, Koks CA, Burggraaff JM, Blankhart AS, Perquin DA, Gerards MH, Mulder RJ, Gondrie ET, Mol BW, Hoek A. The LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2010;10:22
  19. Nahuis M, van der Veen F, Oosterhuis J, Mol BW, Hompes P, van Wely M. Review of the safety, efficacy, costs and patient acceptability of recombinant follicle-stimulating hormone for injection in assisting ovulation induction in infertile women. *Int J Womens Health* 2010;1:205-211
  20. Nieboer TE, Spaanderman ME, Bongers MY, Vierhout ME, Kluivers KB. Gynaecologists estimate and experience laparoscopic hysterectomy as more difficult compared with abdominal hysterectomy. *Gynecol Surg* 2010;7:359-363
  21. Oude Rengerink K, Opmeer BC, Logtenberg SL, Hooft L, Bloemenkamp KW, Haak MC, Oudijk MA, Spaanderman ME, Duvekot JJ, Willekes C, van Pampus MG, Porath MM, van Eyck J, Sikkema MJ, Mol BW. Improving participation of patients in clinical trials-rationale and design of IMPACT. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:85
  22. Penninx JP, Mol BW, Engels R, van Rumste MM, Kleijn C, Koks CA, Kruitwagen RF, Bongers MY. Bipolar radiofrequency endometrial ablation compared with hydrothermablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:819-826
  23. Prick BW, Steegers EA, Jansen AJ, Hop WC, Essink-Bot ML, Peters NC, Uyl-de Groot CA, Papatsonis DN, Akerboom BM, Metz GC, Bremer HA, van Loon AJ, Stigter RH, van der Post JA, van Alphen M, Porath MM, Rijnders RJ, Spaanderman ME, Schippers DH, Bloemenkamp KW, Boers KE, Scheepers HC, Roumen FJ, Kwee A, Schuitemaker NW, Mol BW, van Rhenen DJ, Duvekot JJ. Well being of obstetric patients on minimal blood transfusions (WOMB trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:83
  24. Ravelli AC, Tromp M, Eskes M, Droog JC, van der Post JA, Jager KJ, Mol BW, Reitsma JB. Ethnic differences in stillbirth and early neonatal mortality in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 2010 (Epub)
  25. Teune MJ, van Wassenaer AG, Mol BW, Opmeer BC. Long-term health-related and economic consequences of short-term outcomes in evaluation of perinatal interventions. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:42
  26. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK, Bakour SH, van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijkhuizen FP, ter Riet G, Mol BW. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynaecol* 2010;116:160-167
  27. Tromp M, Ravelli AC, Reitsma JB, Bonsel GJ, Mol BW. Increasing maternal age at first pregnancy planning: health outcomes and associated costs. *J Epidemiol Community Health* 2010 (Epub)
  28. Veersema S, Mol BW, Brölmann HA. Reproducibility of the interpretation of pelvic x-ray 3 months after hysteroscopic sterilization with Essure. *Fertil Steril* 2010;94:485-488
  29. van de Ven J, Houterman S, Steinweg RA, Scherpbier AJ, Wijers W, Mol BW, Oei SG;TOSTI-trial group. Reducing errors in health care: cost-effectiveness of multidisciplinary team training in Obstetric emergencies (TOSTI study): a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:59
  30. Vijgen SM, Koopmans C, Opmeer B, Groen H, Bijlenga D, Aarnoudse J, Bekedam D, van den Berg P, de Boer K, Burggraaff J, Bloemenkamp K, Drogtrorp A, Franx A, de Groot C, Huisjes A, Kwee A, van Loon A, Lub A, Papatsonis D, van der Post J, Roumen F, Scheepers H, Stigter R, Willekes C, Mol BW, van Pampus M. An economic analysis of induction of labour and expectant monitoring in women with gestational hypertension or pre eclampsia at term (HYPITAT trial). *BJOG* 2010;117:1577-1585
  31. Vis JY, Wilms FE, Oudijk MA, Bossuyt PM, van der Post JA, Grobman WA, Mol BW. Why were the results of randomized trials on the clinical utility of fetal fibronectin negative? A systematic review of their study designs. *Am J Perinatol* 2010 (Epub)
  32. Walczak J, Kaleta A, Gabryś E, Kloc K, Thangaratinam S, Barnfield G, Weinbrenner S, Meyerrose B, Arvanitis TN, Horvath AR, Zanrei G, Kunz R, Suter K, Burnand B, Arditi C, Oude Rengerink K, Harry G, Mol BW, Khan KS. How are "teaching the teachers" courses in evidence based medicine evaluated? A systematic review. *BMC Med Educ* 2010;10:64

#### Ziekenhuisfarmacie

1. Dijkstra G, Derijks LJ, Houwert GJ, Wolf H, van Bodegraven AA. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van inflammatoire darmziekten bij volwassenen'. II. Speciale omstandigheden en organisatie van de zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1900

Het totale publicatieoverzicht 2010 is op onze website terug te vinden: ([www.mmc.nl](http://www.mmc.nl): professionals/MMC Academie/Wetenschapsbureau/wetenschappelijke publicaties)

**Auteursinstructies****voor het inzenden van een manuscript voor Medisch Journaal**

- Medisch Journaal is een uitgave van de medische staf van MMC
- Voor publicatie komen artikelen in aanmerking van eigen medewerkers, waarin eigen onderzoek wordt beschreven en eigen resultaat wordt gepresenteerd. De redactie volgt de zogenaamde regels van Vancouver: 'Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals'. (Br Med J 1991;302:3338-341)
- De doelgroep bestaat uit huisartsen, specialisten, artsen (niet) in opleiding, paramedici en overige geïnteresseerden in de eerste- en tweedelijnsgezondheidszorg

**De kopij dient te worden ingezonden naar:** stuur het manuscript, incl. tabellen, foto's e.d. per e-mail naar redactie bureau Medisch Journaal t.a.v. l.teunissen@mmc.nl

**Bij het verwerken (typen) van de tekst let u op onderstaande punten:**

- gebruik lettertype <Arial 11> voor de tekst en <Symbol> voor de (Griekse) tekens
- regelafstand anderhalf
- gebruik afzonderlijke pagina's voor: titelpagina, tekst, literatuur, tabellen en legenda

**Titelpagina:**

- titel: streef naar een compacte en duidelijke titel
- auteur(s): volledige vermelding van titulatuur, voorletters, voorvoegsel, naam, functie van auteur en co-auteurs
- bij de naam van co-auteur(s) van buiten MMC een \* plaatsen en vervolgens nderaan de titelpagina met de verwijzende \* aangeven waar de co-auteur werkzaam is (e-mailadres)
- samenvatting: van maximaal 250 woorden
- trefwoorden: vermeld drie trefwoorden ten behoeve van de jaarindex

**Tekst:**

- de kopij dient helder en bondig in 'schrijftaal' te worden opgesteld
- vermijd lange en ingewikkelde zinnen. Maak gebruik van spellingcontrole in Word (of een spellinggids als bijvoorbeeld het zgn. 'Groene Boekje'. Gebruik voor de medische woorden de 'Pinkhof Medische' spellingcontrole in Word
- de tekst laten doorlopen, zonder enige indeling (platte tekst)
- alleen alinea's mogen met een harde re-turn (regelomhaal) worden ingedeeld
- gebruik geen letters (i) of hoofdletter I (Romeinse cijfers) in plaats van gewone cijfers
- in een zin worden getallen tot en met twintig voluit geschreven en niet in cijfers weergegeven
- maak alleen gebruik van Nederlands erkende standaardafkortingen
- gebruik in een getal alleen een decimale komma, dit in plaats van een punt die alleen in het Engels wordt gebruikt
- nooit meer dan één spatie achter elkaar gebruiken, ook niet in tabellen, gebruik dan een Tab.
- het accentueren van een woord dient cursief te gebeuren, niet met onderstrepingen of vette letters
- alleen bij de titel van een nieuw hoofdstuk of paragraaf wordt het vette lettertype gebruikt
- dubbele aanhalingstekens worden alleen gebruikt bij een letterlijk citaat
- enkele aanhalingstekens worden gebruikt om bijzondere of figuurlijke benamingen aan te duiden
- gebruik alleen een koppelteken als het ene deelwoord eindigt op, en het volgende deelwoord begint met een klinker
- het afbreektteken wordt niet gebruikt om samengestelde woorden of zinnen af te breken
- gebruik leestekens (trema's) op woorden zoals patiënt etc.
- plaats geen voetnoten in de tekst
- eenheden: gebruik de SI-eenheden en niet de Engelse eenheden; bijvoorbeeld mol/l en niet mol/L
- SI-Vademecum: Male J van. SI-Vademecum. Praktische handleiding voor het gebruik van moderne eenheden, 1978; Elsevier, Amsterdam/Brussel. ISBN 90 10 02060 6.
- als in de tekst naar literatuur wordt verwezen om een bewering te staven, gebeurt dat door een nummer in superscript (niet tussen haakjes) in de tekst te plaatsen
- de nummering verloopt in de volgorde van verwijzing in de tekst. Wordt er meerdere malen naar dezelfde bron verwezen, dan telt de eerste verwijzing

**CAT in 't bakkie:**

In de rubriek CAT in 't bakkie wordt een PICO besproken. Het moet opgebouwd zijn volgens het volgende stramien:

- achtergrond

- vraagstelling met daarbij de PICO
- zoekstrategie
- evidence
- critical appraisal
- conclusie
- aanbeveling

**Literatuur:**

- start de literatuurlijst met een eigen pagina
- verwijzen naar een literatuurlijst gebeurt met een nummer in superscript (dus niet tussen haakjes) in de tekst, de literatuurlijst is gerangschikt naar de volgorde in de tekst.
- elke referentie krijgt een nieuwe regel: nummer, namen en voorletters (zonder afkortingspunt) van alle auteurs (indien meer dan 7, alleen de eerste 7 namen noemen en daarna et al.), volledige titel van publicatie, de naam van het tijdschrift in de standaardafkorting volgens de Index Medicus (in twijfel voluit), jaartal afsluiten met ; volumenummers afsluiten met : gevolgd door eerste en laatste pagina (volledig).
- bij meer 10 literatuurverwijzingen houdt de redactie zich het recht, bijvoorbeeld bij ruimtegebrek, om in plaats van plaatsing van de hele lijst aan te geven dat de literatuurlijst bij de auteur is op te vragen
- volg onderstaande voorbeelden voor het samenstellen van de literatuurlijst:
  - 1. een publicatie van een commissie:** Intl Comm of Med Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. BR Med J 1991;302:338-341.
  - 2. een ongesigneerd artikel:** Anonymus. Nieuwe richtlijnen voor inzenders van kopij. Ned Tijdschr Geneesk 1982;126:1849-1852.
  - 3. een gewoon tijdschriftartikel:** Pop VJM, Rooij HAM de, Vader HL, Heide D van der, Son M van, Komproe IH, Essed GGM, et al.. Postpartum thyroid dysfunction and depression in an unselected population. N Engl J Med 1991;324:1815-1816.
  - 4. een boek:** Greenspan FS, Forsham PH. Basic and clinical endocrinology. 2nd ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1986.
  - 5. een hoofdstuk uit een boek onder redactie:** Wiegerinck MAHM, Thijssen JHH, Uptake and handling in vivo of oestrogens. In: Utian WH and Vermeulen A (eds). The controversial climacterium. Lancaster : MTP press limited 1982;87-93.

**Tabellen:**

bij het maken van een tabel let u op onderstaande punten:

- geef elke tabel een eigen pagina
- maak geen gebruik van de specifieke tabellenfunctie van Word en gebruik geen kaders of rasterlijnen, maak alleen horizontale lijnen met <Shift\_>
- gebruik de tabinstelling om naar de volgende kolom te gaan, gebruik niet meerdere spaties achter elkaar
- tabellen worden in volgorde in de tekst aangegeven: bijvoorbeeld (tabel 1)
- geef elke tabel een bovenschrijft (legenda) in het Nederlands, genummerd naar volgorde zoals ze in de tekst voorkomen en verzamel de legenda op een aparte pagina

**Figuren:**

bij het maken van een figuur let u op onderstaande punten:

- figuren, foto's of afbeeldingen opslaan in het 'originele' bestand en in het programma waarin ze zijn gemaakt met een resolutie van 300 dpi. Figuren niet kopiëren naar een Word bestand
- lever figuren als losse documenten aan of gebruik voor elk figuur een nieuwe bladzijde
- figuren worden in volgorde in de tekst aangegeven; bijvoorbeeld (figuur 1)
- geef elke figuur een onderschrift (legenda) in het Nederlands, genummerd naar volgorde zoals ze in de tekst voorkomen en verzamel de legenda op een aparte pagina
- aanduidingen in de figuren dienen eveneens in het Nederlands te zijn
- scan figuren, foto's of afbeeldingen uit boeken en/of tijdschriften bij voorkeur niet zelf, maar lever het originele exemplaar (de hard-copy) aan.

**Door het inzenden van het manuscript verklaart de auteur:**

- dat hij ermee akkoord gaat dat de redactie het manuscript aan haar adviseurs voorlegt
- dat de met name genoemde personen die aan het tot stand komen van het artikel hebben bijgedragen akkoord gaan met de vermelding van hun naam
- dat bij indiging van foto's patiënten niet herkenbaar zijn, tenzij de patiënt uitdrukkelijk schriftelijke toestemming heeft verleend









# Wij begrijpen uw wereld en bieden passende oplossingen.

U werkt hard voor een doel: uw patiënt proberen beter te maken en daarin succes te hebben. Maar ook naast uw werk wilt u succes hebben. Weet u wat u uiteindelijk overhoudt aan al uw inspanningen? Is uw financiële planning wel net zo gezond als uzelf? Onze adviseur van de Medicidesk begrijpt hoe belangrijk het is om op het gebied van de gezondheidszorg met u mee te denken. Maar ook hoe de hypotheek geregeld moet worden of de inkoop van een maatschap. Hoe uw betalingsverkeer zowel privé als zakelijk kan worden geregeld en hoe u het beste de financiële planning voor het eerder stoppen met werken kunt organiseren. Kortom, hij begrijpt uw wereld en biedt u passende oplossingen.



De Medicidesk.  
Advies op maat!

*Rabobank. Een bank met ideeën.*

Voor meer informatie bel naar (040) 293 65 95.  
Of mail naar [medicidesk@eindhoven-veldhoven.rabobank.nl](mailto:medicidesk@eindhoven-veldhoven.rabobank.nl)

[www.rabobank.nl/medicidesk](http://www.rabobank.nl/medicidesk)



**Rabobank**