azlink

Pulse voor de medische praktijk

n°7 | Editie mei 2008

Rol van de
multidisciplinaire geheugenkliniek

Nieuwe laboratorium-benaderingen voor de preventie van
cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Evolutie in de behandeling van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie
Age-Related Macular Degeneration (AMD)

www.azlink.be

AZ SINT-JAN AV
BRUGGE

azlink

Pulse voor de medische praktijk

Editie mei 2008

Adviesraad
Voorzitter: dr. Bruno Dillemans
Coach: dr. Alain Bols
dr. Marc Cabooter
dr. Kenneth Coenegrachts
Josefien De Bock
dr. Jurgen De Fruyt
dr. An De Vriese
dr. Hendrik Dhaese
dr. Rudi Kuhweide
dr. Hans Rigauts
dr. Frank Vandekerckhove
dr. Hans van den Ameele
dr. Jan Van Droogenbroeck
Anne-Mie Vansteelant
Bart Verduyn
dr. Natascha Walgraeve

Werkten mee aan dit nummer
William Damman
Josefien De Bock
Marilyn De Keyser
dr. Olivier Deryck
dr. Anne Dewachter
dr. Christel Haenebalcke
dr. Michel Langlois
dr. Frank Vandekerckhove
Anne-Mie Vansteelant
Bart Verduyn

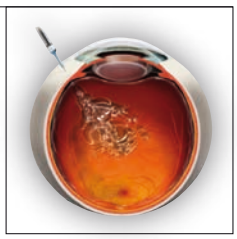
Fotografie
Marc Lamoot
AZ Sint-Jan AV

Ontwerp, illustraties, redactie en projectmanagement
Living Stone N.V.
www.livingstone.eu

Secretariaat azlink
Marilyn Dekeyser
Ruddershove 10
8000 Brugge

Druk
Helewaut Print & Promotion bvba

Verantwoordelijke uitgever
Hans Rigauts



Vasculaire endotheliale groeifactorblokkade of anti-VEGF behandeling

Inhoud

3 **Voorwoord**

4 **Diagnostische aanpak van patiënten met Mild Cognitive Impairment**
Rol van de multidisciplinaire geheugenkliniek

6 **Diagnose en behandeling van positiegebonden duizeligheid**

8 **Centrum voor Reproductieve Geneeskunde**

10 **Nieuwe laboratoriumbenaderingen voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit**

13 **Evolutie in de behandeling van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie**
Age-Related Macular Degeneration (AMD)

Copyright © 2008 AZ Sint-Jan AV, Brugge. Alle rechten voorbehouden. De inhoud (zowel teksten als afbeeldingen) van dit magazine is auteursrechtelijk beschermd. Niets uit deze uitgave mag vermenigvuldigd of doorgegeven worden aan derden zonder schriftelijke toelating van de uitgever. Contact: Marilyn Dekeyser, marilyn.dekeyser@azbrugge.be.

Beste lezer,

Ik wil van dit voorwoord gebruik maken om de intentieverklaring tot fusie van AZ Sint-Jan AV Brugge met het Henri Serruys ziekenhuis toe te lichten. Deze verklaring komt onverwacht: bij sommigen leidt ze tot bezorgdheid, bij anderen tot enthousiasme, en bij velen tot vragen en onzekerheid.

Het doel van de fusie is de uitbouw van een kwalitatief hoogstaand zorgaanbod zodat de patiënt in onze regio aan zijn trekken komt. De schaalvergroting als gevolg van de fusie heeft als voordeel dat het zorgaanbod uitgebreid wordt, ook voor de meest geavanceerde zorgvormen.

Hierdoor verhoogt het fusieziekenhuis haar aantrekkingskracht voor alle medewerkers, in het bijzonder voor artsen en verpleegkundigen. Een breed zorgaanbod creëert interessante carrièreperspectieven voor onze medewerkers. We willen een aantrekkelijke werkgever blijven die een brede waaier aan ontwikkelingsmogelijkheden aanbiedt. Voor onze artsen, verpleegkundigen en andere medewerkers is het essentieel dat ze zich kunnen ontplooien en subspecialiseren in een uitgebreid zorgaanbod.

De fusie past ook binnen de vernieuwde visie en missie van ons ziekenhuis, die luidt: 'innovatieve referentiezorg voor iedereen'. 'Innovatief' betekent dat ons ziekenhuis de ambitie heeft om naast een breed zorgaanbod ook sterk gespecialiseerde diensten aan te bieden, zodat de bevolking van de regio in het ziekenhuis terecht kan.

'Referentiezorg' wijst erop dat het fusieziekenhuis zich wil inzetten als zorginstelling die in netwerkvorm samenwerkt met de andere zorginstellingen uit de omgeving, hierbij verder bouwend op de bestaande samenwerkingen in netwerkverband. Er bestaan uitgebreide samenwerkingsvormen tussen AZ Sint-Jan AV met vele andere ziekenhuizen. Het is de bedoeling dat het fusieziekenhuis haar rol in dit netwerk behoudt en zelfs uitbreidt – en dit zonder de samenwerkende ziekenhuizen in hun eigen ontwikkeling te beknotten. 'Voor iedereen' duidt aan dat het ziekenhuis toegankelijk wil zijn voor alle mensen, ongeacht stand, ras of overtuiging.

Het fusieziekenhuis zal bestaan uit drie campussen: campus SFX, campus Henri Serruys en campus Sint-Jan Brugge. Campus SFX zal subacute zorg aanbieden voor gehospitaliseerde patiënten en krijgt een duidelijke plaats in de ambulante zorg. We willen gebruik maken van de locatie van campus SFX in het centrum van Brugge om ter plaatse ambulante consultaties aan te bieden samen met enkele specifieke zorgfuncties.

Campus Sint-Jan Brugge zal de acute zorg huisvesten voor ambulante en gehospitaliseerde patiënten. Sterk gespecialiseerde en hoogtechnologische zorg zal op deze campus plaatsvinden. Campus Henri Serruys in Oostende zal zich mee profileren in de acute zorg en zal versterkt worden door onderlinge kruisbestuiving met campus Sint-Jan Brugge. Het wordt een uitdaging om de patiëntenzorg in de regio Noord West-Vlaanderen optimaal te organiseren in samenspraak met alle partners en met de omgevende ziekenhuizen.

Ik wil beklemtonen dat AZ Sint-Jan AV met respect voor alle partners in de zorg (de eerste lijn, de andere ziekenhuizen, de nazorg,…) haar positieve relatie met respect voor eenieders eigenheid verder wil opbouwen. De volgende maanden worden ongetwijfeld een uitdaging voor ons allemaal. Laten we dit in de goede traditie van ons ziekenhuis constructief aanpakken, in alle openheid en met eerbied voor al onze directe en indirecte partners.

Veel leesgenot.

Hans Rigauts
Hoofdgeneesheer-directeur

Rol van de multidisciplinaire geheugenkliniek

dr. Olivier Deryck,
dienst Neurologie,
mede namens de
multidisciplinaire
geheugenkliniek

Steeds meer patiënten worden verwezen voor diagnostiek en behandeling van lichte geheugenklachten. Hoewel de meeste patiënten met Mild Cognitive Impairment (MCI) een gunstige evolutie vertonen, ontwikkelt zich bij een significant aantal (18% per jaar) een dementie, doorgaans van het Alzheimer-type (AD). Bovendien toont post mortemonderzoek bij MCI-patiënten vaak pathologische kenmerken van AD, zoals neurofibrillaire tangles in de hippocampus en entorhinale cortex.

Correcte identificatie en classificatie van deze prodromale stadia van AD en inschatting van het conversierisico op dementie is een van de doelstellingen van de multidisciplinaire geheugenkliniek. Een gestructureerde aanpak van MCI in een multidisciplinair kader zal immers aan belang winnen wanneer preventieve behandelingen voor AD binnenkort hun weg vinden naar de klinische praktijk.

Het concept MCI

In 1997 introduceerde Petersen de term MCI als beschrijving van de cognitieve toestand van patiënten met milde objectiveerbare geheugenklachten, zonder evidentie voor dementie. MCI wordt beschouwd als een overgangsstadium tussen normale veroudering en dementie. Recent werden de diagnostische criteria aangepast; de nadruk ligt nu op de globale cognitieve toestand en niet enkel het geheugen (kaderstuk 1). Op basis van deze criteria wordt de prevalentie van MCI bij personen ouder dan 65 jaar geschat op 3%.

Ondanks de strikte diagnostische criteria blijft MCI een bijzonder heterogene entiteit wat betreft klinische presentatie, onderliggende oorzaak, comorbiditeit (depressie, vasculair lijden), neuropathologische bevindingen en evolutie. Daarom onderscheidt men drie subtypes van MCI op basis van het neuropsychologisch profiel: amnestisch MCI (geïsoleerde aantasting van het geheugen), multidomein MCI (minimale aantasting van verschillende cognitieve functies) en niet-amnestisch MCI (geïsoleerde aantasting van één cognitieve functie, anders dan het geheugen, bijvoorbeeld dysfasie). Respectievelijk worden deze beschouwd als prodromale stadia van AD, vasculaire dementie en andere niet-Alzheimerdementies, zoals frontotemporale degeneratie.

Diagnostische criteria voor mild cognitive impairment (MCI), MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's Disease, Brescia Meeting, Italy, June 2005

- Cognitieve klachten geformuleerd door patiënten of hun familie
- Achteruitgang van cognitieve functies tijdens het voorbije jaar
- Cognitieve stoornissen bij klinisch onderzoek (geheugen of ander cognitief domein)
- Geen impact op dagelijkse activiteiten
- Afwezigheid van dementie

Kaderstuk 1: Diagnostische criteria MCI

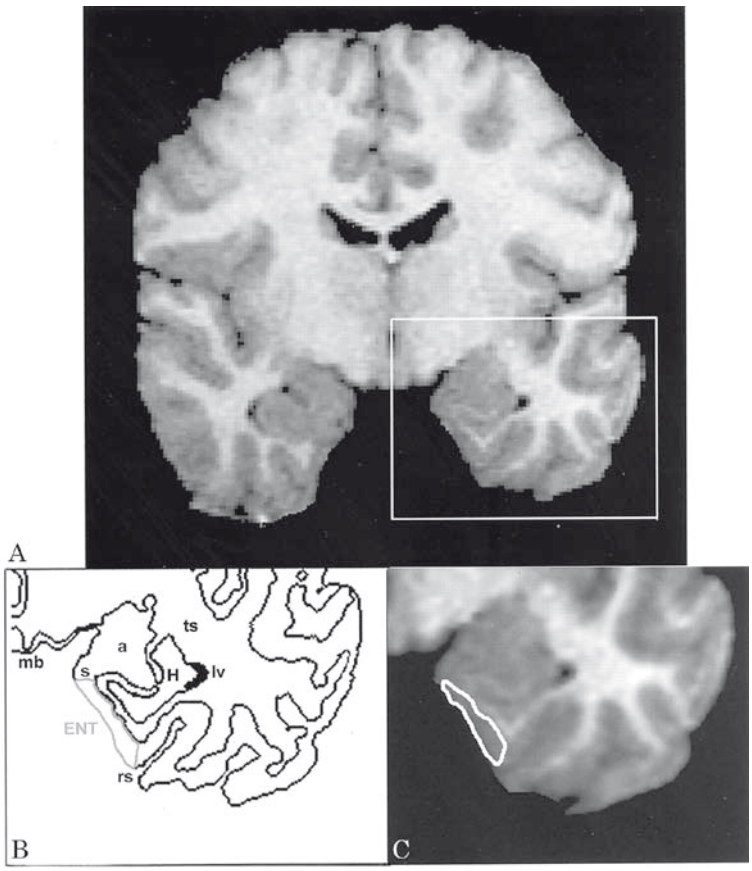


Fig. 1: Selectieve atrofie van de entorhinale cortex is een risicofactor voor de conversie naar AD bij MCI.

Conversierisico en bepalende factoren

Verschillende factoren laten toe MCI-patiënten te identificeren met een hoog risico op evolutie naar dementie, meestal AD.

Neuropsychologisch onderzoek

De graad van cognitieve dysfunctie en het patroon van afwijkingen bij neuropsychologisch onderzoek laten toe het conversierisico in te schatten. Zo blijken patiënten met een mini mental score lager dan 28, vertraagde aandachtsprocessen, stoornissen bij de uitgestelde oproeping, een afwijkende kloktest en een gestoorde categorische verbal fluency (bijvoorbeeld zoveel mogelijk dieren opsommen in één minuut) een groter risico te vertonen op evolutie naar AD.

Beeldvorming

Studies hebben aangetoond dat selectieve atrofie van de hippocampus en vooral de entorhinale cortex op MRI onafhankelijke risicofactoren zijn voor de evolutie naar AD bij MCI-patiënten (figuur 1). Diffusiegewogen beelden verhogen deze predictieve waarde. Functionele beeldvorming met SPECT en PET toont echter meer hypoperfusie of hypometabolisme in andere gebieden (frontale cortex, posterieure cingulum en temporopariëtale associatiecortex) bij MCI-patiënten die evolueren naar AD.

Biomarkers

Bepaalde eiwitten in het cerebrospinaal vocht (verhoogd totaal τ en gefosforyleerd τ en verlaagd Aβ1-42) laten toe de evolutie naar AD bij MCI-patiënten met grote sensitiviteit te voorspellen. De klinische toepasbaarheid hiervan wordt echter beperkt door het invasieve karakter van een LP. De rol van het apolipoproteïne E ε4 allel, een gekende genetische risicofactor voor AD als prognostische factor bij MCI, is minder duidelijk.

Rol van de multidisciplinaire geheugenkliniek

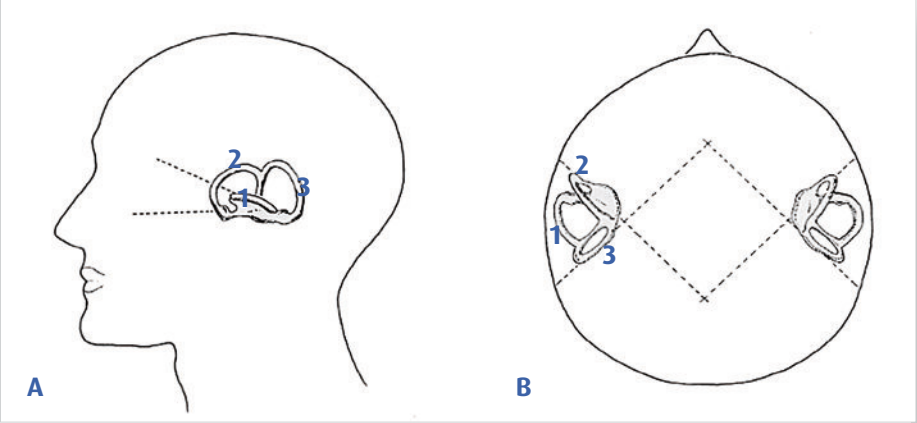
Het is een enorme medische en farmaco-economische uitdaging patiënten met een groot risico op ontwikkeling van AD te selecteren uit de grote groep mensen met lichte geheugenklachten, zeker nu preventieve behandelingen hun weg vinden naar de klinische praktijk. Multidisciplinaire samenwerking tussen huisartsen, geriaters, neurologen, psychiaters en neuropsychologen binnen de geheugenkliniek biedt de basis voor een gestructureerde en stapsgewijze aanpak van het probleem.

De eerste stap bestaat uit de correcte en vroegtijdige detectie van het MCI-syndroom op basis van een spontane klacht van patiënt en/of de omgeving. Hierbij speelt de huisarts uiteraard een belangrijke rol. Het MCI-subtype wordt bepaald aan de hand van een uitgebreide anamnese en hetero-anamnese, functionaliteitsschalen en gericht neuropsychologisch onderzoek. Aanvullend onderzoek (labo, psychiatrisch consult, structurele en eventueel functionele beeldvorming) kan leiden tot een etiologische diagnose (neurodegeneratief, vasculair, neuropsychiatrisch). Ten slotte tracht men voor elke patiënt het conversierisico op dementie in te schatten. In functie hiervan kunnen patiënten en hun familie correct geïnformeerd worden en kan verdere opvolging gepland worden. ■

Diagnose en behandeling van **positiegebonden duizeligheid**

William Damman,
Oto-vestibulair onderzoek
Neus-, Keel- en Oorafdeling

Zijaanzicht (**A**) en bovenaanzicht (**B**) van de halfcirkelvormige kanalen:
1. horizontaal kanaal, **2.** anterieur verticaal kanaal, **3.** posterieur verticaal kanaal.



In 1921 legde Barany als eerste een verband tussen positiegebonden duizeligheid en het otolietensysteem in het binnenoor. Na een studie bij een honderdtal patiënten slaagden Dix en Hallpike er in 1952 in om het fenomeen van positionele vertigo duidelijker te omschrijven en een specifieke test voor te stellen die deze nosologische entiteit omlijnt. Een veel voorkomende klacht was **vertigo bij verandering van houding**, bijvoorbeeld wanneer men gaat neerliggen en draait in bed, opstaat, omhoog kijkt of het hoofd achterover brengt. Bovendien stelden ze via deze uitlokkende bewegingen bij hun patiënten met positiegebonden duizeligheid na een korte latentietijd niet alleen een vertigo van enkele seconden vast, maar ook een typische rotatoire nystagmus. Dix en Hallpike baseerden zich op de hierboven beschreven symptomatologie en noemden het ziektebeeld **positiegebonden duizeligheid**, ofwel **benign paroxysmal positional vertigo (BPPV)**.

Uit de vestibulaire fysiologie weten we dat prikkeling van een halfcirkelvormig evenwichtskanaal leidt tot een compensatoire oogbeweging met nystagmus in het vlak van dit kanaal. Zo verwijst de rotatoire nystagmus, die meestal opgemerkt wordt bij de diagnostische Dix-Hallpike test, naar een **prikkeling van het posterieure verticale kanaal**. In 1969 en 1979 slaagde men erin om via histopathologische bevindingen een verklaring te geven voor deze abnormale prikkeling van het posterieure verticale kanaal. Een migratie van losgekomen evenwichtskristallen van het otolietenmembraan in de utriculus naar het posterieure verticale halfcirkelvormige kanaal zorgt voor **cupulolithiasis** (waarbij de otolieten zich hechten aan de cupula) of meer frequent **canalolithiasis** (met los bewegende otolieten in het posterieure verticale kanaal).

Decennialang werd BPPV beschouwd als een posterieur kanaalprobleem, tot in 1985 twee verschillende studies gewag maakten van een **horizontaal kanaal variant**. Bij deze licht gewijzigde symptomatologie komt de vertigo meestal voor wanneer men het hoofd snel naar links of rechts draait in liggende houding. De geobserveerde nystagmus na deze bruuske hoofdbewegingen slaat horizontaal en verwijst dus (conform de vestibulaire fysiologie) naar het horizontale halfcirkelvormige kanaal.

In 1989 werd deze horizontaal kanaal variant (horizontaal kanaal BPPV) nauwkeuriger omschreven. Wanneer men het hoofd draait naar de aangetaste kant, wordt naast een hevige vertigo ook een horizontale, geotrope nystagmus opgemerkt die van richting verandert na 30 tot 40 seconden (inversie). Wanneer men het hoofd draait naar de andere, gezonde kant, wordt eveneens vertigo en een geotrope nystagmus ondervonden, maar minder intens en zonder inversie.

In 1995 werd een tweede subtype horizontaal kanaal BPPV aangetoond, namelijk de **apogeotrope**

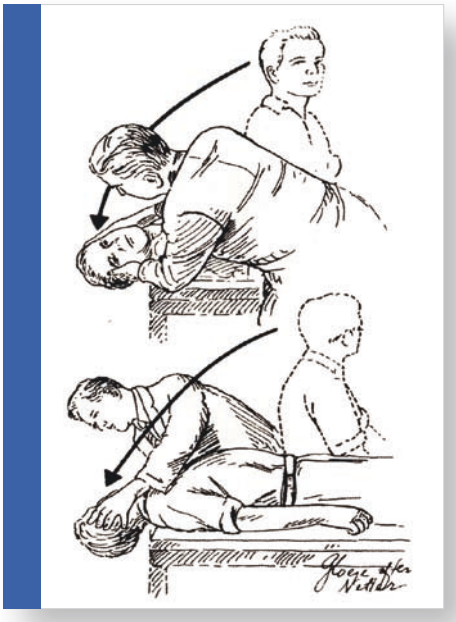
horizontaal kanaal variant. Hierbij wordt wanneer men het hoofd snel naar links of rechts draait een horizontale nystagmus opgemerkt die wegslaat van de aarde (apogeotrope horizontale nystagmus, cf. geotrope nystagmus: gericht naar de aarde), lang aanhoudt en geen inversie vertoont.

In dezelfde periode (1994) ontdekte men een – weliswaar zeldzame – **anterieur kanaal BPPV-variant**. Bij de klassieke diagnostische Dix-Hallpike test wordt een hoofdzakelijk verticale nystagmus naar beneden (downbeat nystagmus) opgemerkt in hoofdafhangende houding.

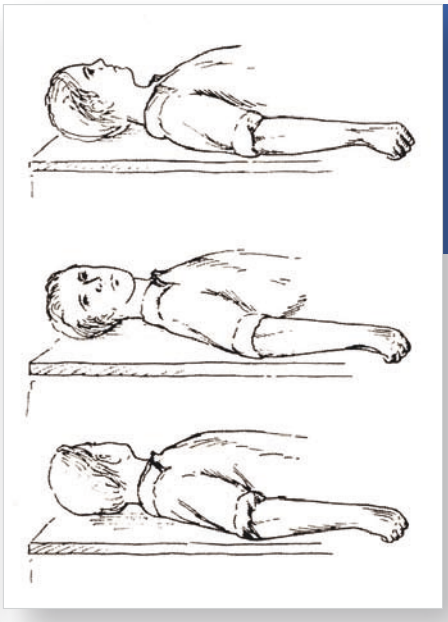
Op basis van onze statistische gegevens bij meer dan 1100 patiënten van 1995 tot 2007 illustreert onderstaande tabel het percentage voorkomen van de verschillende BPPV-varianten.

BPPV is de meest voorkomende oorzaak van vertigo bij volwassenen. Van al onze patiënten met vertigoproblemen in 2007 (± 600) had 29% te maken met positionele vertigo. De **diagnose** wordt gesteld op basis van de **anamnese** en **twee uitlokkende positioneringsproeven**: de Dix-Hallpike test links en rechts en het hoofd snel draaien naar links en rechts in rugligging.

De meeste gevallen van BPPV ontstaan idiopathisch, 10 tot 20% van de gevallen ontstaat posttraumatisch. Statistieken wijzen uit dat 95% van alle BPPV's unilateraal is en slechts 5 % bilateraal (vooral posttraumatische BPPV's). Een BPPV rechts komt 50% meer voor dan een BPPV links. Bij 45% van de patiënten is de positionele duizeligheid eenmalig, 55% van de patiënten ondergaat dan weer meerdere episodes van positiegebonden duizeligheid in de tijd. De kans op recidief wordt gesteld op 15% per jaar.



Dix-Hallpike test



Horizontaal kanaal test

In 1980 stelden Brandt & Daroff zijdelingse, meermaals te herhalen valoefeningen voor om dispersie van de gruispartikels (otolieten) te bekomen. De laatste decennia werden echter gerichte eenmalige therapeutische manoeuvres ontwikkeld om de losgekomen otolieten uit de halfcirkelvormige kanalen terug te brengen naar de utriculus, waar ze thuishoren – ook wel evacuatie-, repositionerings- of liberatoire manoeuvres genoemd. Zo werden door Semont (1988) en Epley (1992) manoeuvres uitgedacht voor de specifieke behandeling van posterieur kanaal BPPV's. Na de ontdekking van de horizontaal en anterieur kanaal variant werden ook voor deze minder vaak voorkomende BPPV-vormen adequate evacuatiemanoeuvres voorgesteld. In totaal zijn nu een tiental therapeutische manoeuvres beschreven.

Medicamenteuze behandeling van BPPV heeft weinig zin. Het gaat immers om een puur mechanische oorzaak: gruispartikels die op een verkeerde plaats zitten in het evenwichtsorgaan en via een gepaste wentel- of zwaaibeweging terug op hun plaats gebracht moeten worden. Voor de liberatoire manoeuvres geldt een successratio van 80 tot 100%. ■

Tabel 1: percentage voorkomen van de verschillende BPPV-varianten

BPPV-variant	% voorkomen	Diagnostische test
Posterieur kanaal BPPV	**70 %**	Dix-Hallpike
Horizontaal kanaal BPPV	**23 %**	Hoofd snel draaien naar links en rechts in rugligging
» Geotrope vorm	» 73 %	
» Apogeotrope vorm	» 27 %	
Anterieur kanaal BPPV	**3 %**	Dix-Hallpike
Combinaties (bv. posterieur + horizontaal kanaal)	**4 %**	Beide tests

Samenvatting

- BPPV is de meest voorkomende oorzaak van vertigo bij volwassenen.
- De diagnose wordt gesteld op basis van de anamnese en twee uitlokkende positioneringsproeven.
- Medicamenteuze behandeling van BPPV heeft weinig zin.
- Gerichte therapeutische manoeuvres bieden een adequate oplossing voor de verschillende BPPV-varianten.

Centrum voor Reproductieve Geneeskunde

Twintig jaar geleden ging het Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG) in AZ Sint-Jan AV Brugge van start met IVF-behandelingen. Vandaag is het een van de 18 erkende Belgische B-centra (centrum met laboratorium en medisch begeleide voortplanting) en het enige B-centrum in West-Vlaanderen.

dr. Frank Vandekerckhove,
diensthoofd
Fertiliteitskliniek

Momenteel werken verschillende West-Vlaamse centra samen om de krachten en middelen te bundelen, met name AZ Sint-Jan AV en AZ Sint-Lucas (Brugge), dat deel uitmaakt van het B-centrum BIRTH, en het A-centrum van AZ Groeninge (Kortrijk). In een A-centrum gebeurt uitsluitend pick-up van de eicellen maar voert men geen embryoculturen uit. De labofases en transfers van embryo's in de baarmoeder vinden plaats in het CRG van AZ Sint-Jan AV, waar momenteel 3 gynaecologen werkzaam zijn (dr. Frank Vandekerckhove, dr. Ludo Voorhoof, dr. Isabel De Smet). Daarnaast werken er 3 embryologen, een aantal laboranten, 6 verpleegkundigen en 2 secretaresses.

Als een koppel niet zwanger kan worden op natuurlijke wijze, komt men in het CRG terecht voor een eerste raadpleging. Er wordt een dossier aangemaakt en tijdens de stafvergadering wordt besproken of een behandeling nodig is en met welke technieken. In het CRG vindt ook de fertiliteitbehandeling plaats; wanneer men zwanger is, wordt men opnieuw naar de behandelende gynaecoloog verwezen.

In het CRG worden eenvoudige ingrepen uitgevoerd, zoals donor-inseminatie, maar ook complexere behandelingen, zoals IVF (In Vitro Fertilisatie), ICSI (Intracyto-plasmatische Sperma Injectie) en pre-implantatiediagnostiek.

Hoewel de meeste koppels onmiddellijk van start willen gaan met een IVF-behandeling, zijn er vaste inclusiecriteria. Zo zijn er koppels die eerst drie of zes maand IUI (Intra-Uteriene Inseminatie met gecapaciteerd sperma) ondergaan vooraleer men tot IVF en ICSI overgaat.

Enkele jaren geleden was ook in ons centrum de Pre-implantatie Genetische Screening (PGS) van embryo's een trend, waarbij embryo's op de derde dag gebiopseerd worden. Eén cel wordt genetisch onderzocht op aneuploïdie (een bepaald chromosoom komt te veel of te weinig voor) en enkel embryo's met een normaal aantal chromosomen in de baarmoeder worden teruggeplaatst in het blastocystestadium. Dit gebeurt vooral bij bepaalde doelgroepen, zoals oudere vrouwen of vrouwen bij wie IVF-behandelingen na herhaalde embryotransfers geen vruchten afwerpen.

De meeste centra hebben echter ontdekt dat deze behandeling geen grotere garantie op succes biedt. Het koppel moet immers zware inspanningen ondergaan en het aantal evoluerende zwangerschappen ligt uiteindelijk niet hoger. Daarom hebben we in ons centrum besloten deze behandeling af te bouwen. De PGD-behandeling (Pre-implantatie Genetische Diagnose) daarentegen, passen we vaak toe.

Op die manier kunnen we bij koppels met een gekende genetische afwijking selectief de embryo's terugplaatsen die de afwijking niet vertonen.

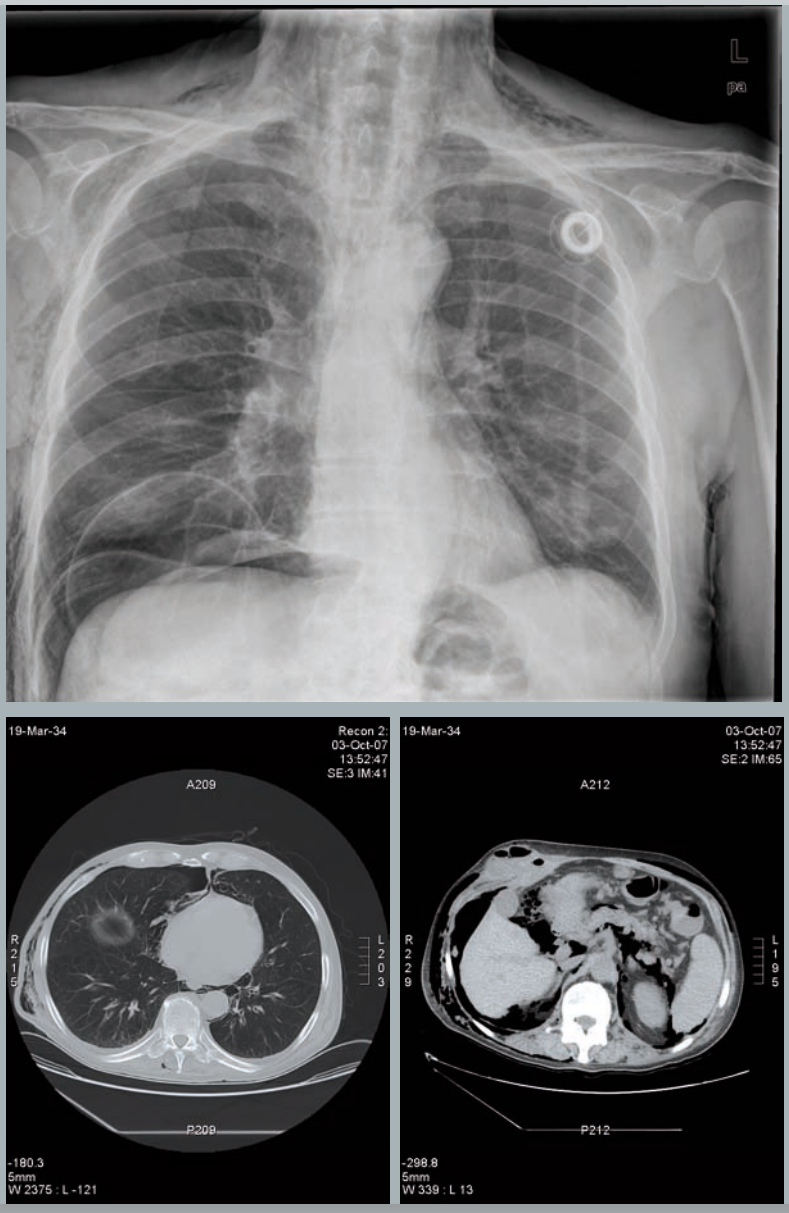
Ook de langetermijncultuur van embryo's is succesvol in ons centrum. In plaats van het embryo maar 2 à 3 dagen te kweken, laten we het tot 5 dagen kweken. Hoe langer gekweekt, hoe beter immers de overlevingskans van het embryo. Hierdoor zijn de implantatiekansen per embryo gestegen van 25% naar 40%.

De laatste trend die zich in ons centrum doorgezet heeft, is het invriezen van eierstokken (cryopreservatie van ovarieel weefsel), vooral bij kankerpatiënten. Wanneer een patiënt zware chemotherapie krijgt, vernietigt dit meestal de werking van de eierstokken (bv. follikelrijping). Nu kan de patiënt ervoor kiezen preventief een van de eierstokken via laparascopie te laten wegnemen en invriezen, zodat ze na de behandeling nog zwanger kan worden. Er zijn twee mogelijkheden. De eicellen uit het ingevroren ovarieel weefsel kunnen later in vitro gematureerd worden en gebruikt voor IVF-behandeling. Deze methode is echter niet zo succesvol. Daarnaast kan men de eierstok herimplanteren zodat er een spontane zwangerschap kan optreden. De slaagkansen van deze techniek werden al bewezen (Belgische primeur) door Prof. Donnez.[1]

We verwachten weinig veranderingen in de toekomst. De grote doorbraak was de ICSI-techniek in de jaren '80; de andere behandelingen vloeien eruit voort. Met het mannelijk sperma gaat het niet langer slecht. Integendeel, de meest recente rapporten tonen aan dat de kwaliteit zelfs lichtjes stijgt, waarschijnlijk dankzij de bewustwording van de mensen over hun levenswijze en het milieubeleid van de overheden. ■

[1] Lancet 364, 1405-1410, 2004.

Medical Mystery



Een 73-jarige man met peritoneale en omentale metastasering van een adenocarcinoom van het colon wordt opgenomen voor een hoge gastro-intestinale obstructie. Gastroscopisch wordt een grote tumor waargenomen die de pylorus en het duodenum inneemt. Daags na opname ontwikkelt de man hoge koorts en dyspnoe.

(**Verklaring**: zie pagina 12)

Nieuwe laboratorium-benaderingen voor de **preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit**

Op 20 oktober 2007 vond in Brugge het Symposium van de Belgian Lipid Club (BLC) plaats, georganiseerd door dr. M. Langlois en Prof. V. Blaton van het Laboratorium Klinische Scheikunde van AZ Sint-Jan AV. Naast enkele toonaangevende opinieleiders (Prof. P. Lansberg en Prof. J. Kastelein van het departement Vasculaire Geneeskunde van de Universiteit Amsterdam, Prof. G. De Backer van de Universiteit Gent en Prof. L. Van Gaal van de Universiteit Antwerpen) gaven zij er een presentatie over nieuwe benaderingen voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

dr. Michel Langlois,
dienst Laboratorium
Klinische Scheikunde

Atherosclerose en hs-CRP

Atherosclerose is een onafgebroken proces van plaquevorming in de intima van de vaatwand door accumulatie van lipiden (geoxideerd LDL-cholesterol). De progressieve vernauwing van het arteriële lumen kan leiden tot angina pectoris, claudicatio en uiteindelijk cardiovasculaire events door plaqueruptuur en trombose.

De laatste decennia worden steeds meer bewijzen gevonden dat persisterende inflammatie van de vaatwand een belangrijke rol speelt bij deze plaquevorming. Dit ontstekingsproces wordt gekenmerkt door licht verhoogde concentraties van CRP (C-reactief proteïne) in het bloed. Geactiveerde macrofagen in de atherosclerotische plaque maken voortdurend cytokines aan die CRP-productie door de lever induceren (fig. 1). Het is echter niet duidelijk of CRP het gevolg (risicomerker) of de oorzaak (risicofactor) is in het atheroscleroseproces.

De klassieke CRP-methoden, met als cut-off waarden 0,5 tot 1 mg/dl (5 tot 10 mg/l), zijn onvoldoende gevoelig om lage concentraties te meten. Een echte doorbraak

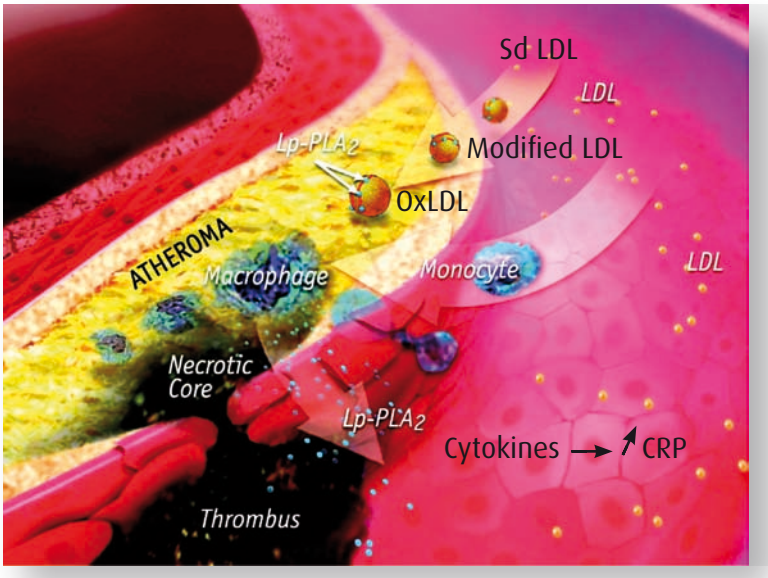


Fig. 1: Rol van inflammatie bij atherosclerose. Kleine, dense LDL partikels (sd-LDL) penetreren in de subendotheliale ruimte van de arteriële vaatwand en zijn zeer gevoelig voor oxidatieve modificatie. Het geoxideerde LDL (OxLDL) wordt geaccumuleerd in de macrofagen. Hierop volgt een inflammatoire reactie. De lokaal geproduceerde cytokines (o.a. interleukin-6) induceren de synthese van acute fase eiwitten, zoals CRP in de lever.

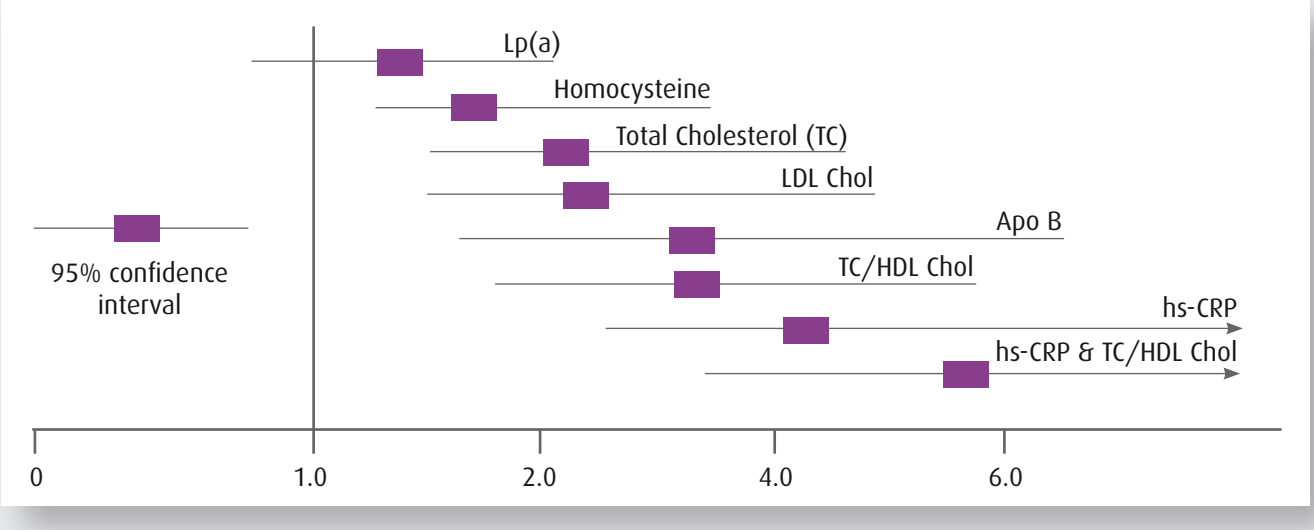


Fig. 2: Relatief risico en 95% confidentie-interval voor cardiovasculaire events bij verhoogde concentratie van hs-CRP en andere biochemische risicomerkers.

kwam er door de introductie van zeer gevoelige ('highly sensitive') immunochemie in het laboratorium. Hierdoor is het mogelijk om zeer nauwkeurige CRP-metingen uit te voeren in het lage gebied tussen 0,1 en 10 mg/l (hs-CRP).

Verschillende studies wijzen uit dat een kleine verhoging van het CRP binnen een concentratiemarge (<5 mg/l) die tot voor kort als klinisch niet-relevant beschouwd werd, een hoog cardiovasculair risico inhoudt. Bovendien voegt het hs-CRP een voorspellende waarde toe aan de totale cholesterol/HDL ratio in de risicobepaling (fig. 2).

ASKLEPIOS-studie

De hs-CRP analyse werd geïncludeerd in de Asklepios-studie, een grootschalige studie van 2524 gezonde vrijwilligers tussen 35 en 55 jaar die uitgevoerd werd aan de dienst hart- en vaatziekten van de Universiteit Gent (dr. E. Rietzschel, Prof. T. Gillebert, Prof. G. De Backer) in samenwerking met het Laboratorium Klinische Scheikunde van AZ Sint-Jan AV. Van de onderzochte vrouwen vertoonde 24% een hoge hs-CRP waarde (tussen 3 en 10 mg/l), tegenover slechts 14% van de mannen. Een aantal risicofactoren (hypertensie, ongezonde levensstijl, hormonale contraceptie) zorgen ervoor dat het serum hs-CRP toeneemt. Deze stijging is duidelijker bij personen met subklinische vaatletsels in de carotis en in de femoralis arteriën, aangetoond door echografie van de vaatwand (intima-media dikte, plaques). Het serum CRP verhoogt ook naarmate er in de Asklepios-populatie meer componenten aanwezig zijn van het metaboolsyndroom (gekenmerkt door centrale obesitas, hypertensie en gestoord lipidenmetabolisme).

Statines hebben een gunstige impact op het serum hs-CRP. In de CARE-studie met pravastatine stelde men vast dat statines het meest effect hebben bij patiënten die naast een hoog cholesterolgehalte ook een hoog gehalte hs-CRP hebben. Daarnaast wees de studie uit dat agressieve statinebehandeli ng zowel cholesterol als hs-CRP doet dalen, en dat hs-CRP dus een veelbelovende therapeutische target is bij de preventie van atherosclerose.

Hoe hs-CRP bepalen?

Door de grote intra-individuele biologische variatie (CRP-schommelingen bij dezelfde persoon), wordt hs-CRP gemeten bij een metabool stabiele patiënt zonder duidelijke tekens van inflammatie of infectie. Er wordt een gemiddelde (of laagste) waarde genomen van ten minste twee metingen (bij voorkeur meer dan twee), telkens met een interval van twee weken. Een verhoogde waarde (>10 mg/l) wordt niet meegeteld; in dat geval wordt er twee weken later een nieuwe meting uitgevoerd die moet uitmaken of er een bron van infectie of inflammatie is.

Hoe hs-CRP interpreteren?

Op basis van een meta-analyse van meer dan vijftien populaties stellen de American Heart Association en Centers for Disease Control (AHA/CDC) Richtlijnen voor om de volgende cut-off waarden te gebruiken die overeenkomen met de tertielen van hs-CRP bij de volwassen populatie:

Concentratie (mg/l)	Cardiovasculair risico
<1	Laag
1.0 – 3.0	Matig
3.1 – 10	Hoog
>10	Controle infectie/ inflammatie

Het hoogste tertiel betekent een relatief risico van >2 ten opzichte van het laagste tertiel.

Wanneer hs-CRP bepalen?

Screening van hs-CRP bij de totale volwassen bevolking is momenteel niet aangewezen. Het kan echter wel toegevoegd worden aan de klassieke risicostratificatie voor een betere primaire preventie. In 2003 waarschuwden de AHA/CDC Richtlijnen al dat heel wat 'hoog risico' patiënten gemist kunnen worden wanneer men zich enkel baseert op de cholesterolspiegels. Het hs-CRP kan dus de mensen identificeren die in aanmerking komen voor preventieve behandeling met statines:

- De hs-CRP bepaling wordt aanbevolen bij 'matig (intermediair) risico' personen en bij patiënten met het metaboolsyndroom.
- Een hoge hs-CRP waarde moet voor de patiënt een extra motivatie zijn tot een gezondere levensstijl en therapie-compliance, of een aanzet geven tot een agressievere therapie door de behandelende arts.
- De hs-CRP bepaling wordt niet aanbevolen bij 'hoog risico' personen omdat het bij hen geen bijkomende informatie biedt.

"hs-CRP kan gemiste 'hoog risico' patiënten opsporen by cardiovasculaire risico-inschatting."

Volgens Europese experts (4th Joint Task Force, European Society of Cardiology 2007) is het nog te vroeg om hs-CRP aan te bevelen als target voor cardiovasculaire preventie. Een therapie die specifiek ingrijpt op hs-CRP bestaat niet. Er is geen evidentie dat CRP-daling het globale risico verlaagt. Prospectieve studies zijn nodig om aan te tonen dat hs-CRP een toegevoegde waarde biedt voor de primaire preventie, en of dit kostenefficiënt is. De lopende JUPITER-studie zal in de nabije toekomst meer duidelijkheid brengen over de betekenis van hs-CRP als target bij cardiovasculaire preventie. In deze studie gaat men de invloed van rosuvastatine 20 mg (Crestor) na op het risico van cardiovasculaire events bij personen met normale LDL-cholesterol maar met een hoog hs-CRP.

Conclusie

De clinicus kan een hs-CRP bepaling aanvragen als additionele labomerker bij de lipiden. Dit is zinvol voor een betere opsporing van personen met hoog cardiovasculair risico die gemist kunnen worden tijdens de klassieke risicostratificatie. Er zijn aanwijzingen dat hs-CRP een potentiële parameter is om de respons op statinetherapie te monitoren. In de nabije toekomst zullen studies de rol van hs-CRP bij cardiovasculaire preventie bevestigen. ■

Referenties

- Rietzschel E, De Buyzere M, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Langlois M, et al. Rationale, Design, Methods and Baseline Characteristics of the Asklepios Study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14:179-191.
- Rifae N, Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein: A Novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. Clin Chem 2001;47:403-411.
- AHA/CDC Scientific Statement. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Circulation 2003;107:499-511.

Medical Mystery

Foto 1

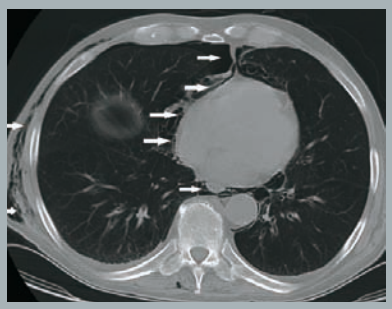


Foto 2

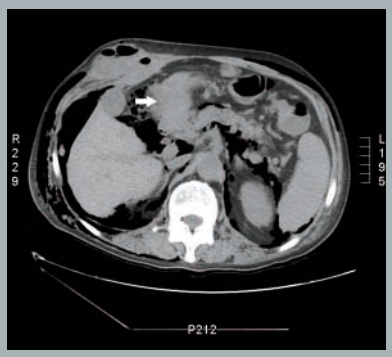


Foto 3

De tumor (foto 3 – pijl) is geperforeerd, zodat er vrije lucht aanwezig is in de thorax (foto 1 en 2 – pijlen), het pericard (foto 2 – pijlen) en de peritoneale holte (foto 3). Er is ook subcutaan emfyseem aanwezig (foto 1-2-3).

Voor bijkomende vragen kunt u terecht bij dr. Alain Bols (dienst Oncologie) en dr. Kenneth Coenegrachts (dienst Radiologie).

Evolutie in de behandeling van leeftijdsgebonden maculaire degeneratie

Age-Related Macular Degeneration (AMD)

Leeftijdsgebonden maculaire degeneratie is de voornaamste reden van centraal gezichtsverlies bij 65-plussers. De aandoening is epidemisch aan het evolueren bij de oudere Westerse populatie. Recente prevalentiestudies in de Verenigde Staten wijzen uit dat 7,3 miljoen mensen te maken hebben met vroege AMD in minstens één oog, en 1,75 miljoen (meer dan 10% van alle 80-plussers) met gevorderde AMD in minstens één oog. Nieuwe therapeutische ontwikkelingen hebben de prognose van deze aandoening verbeterd, zodat gezichtsverlies afgeremd kan worden en zelfs gezichtsverbetering mogelijk is.

dr. Anne Dewachter,
dienst Oogziekten

Diagnose

De diagnose van maculaire degeneratie is gebaseerd op specifieke symptomen, een standaard oogonderzoek en specifieke testen, zoals een fluorescentie-angiografie en een optical coherence-tomografie. Patiënten kunnen asymptomatisch zijn of gezichtsverlies rapporteren met al dan niet een vervorming in hun beeld. Gewijzigde gezichtsscherpte op relatief korte tijd met beeldvervorming wijst vaak op een actieve, neovasculaire ziekte.
Een vroege of intermediaire aantasting van de macula berust op drusen (kleine gele accumulaties van extracellulair materiaal ter hoogte van de Bruch's membraan, die verschillen in aantal en grootte) en alteraties van het retinale pigmentblad (fig. 1).

Een gevorderde aantasting van de macula met gezichtsverlies wordt veroorzaakt door uitgebreide droge degeneratie (zogenaamde geografe atrofie van de macula) of door neovasculaire AMD. Geografe atrofie betekent verlies van fotoreceptoren, retinaal pigmentblad en choriocapillaris aantasting.

Bij neovasculaire AMD (fig. 2) is er ingroei van nieuwe bloedvaten onder de macula, afkomstig van de choroidale circulatie (choroidale neovascularisatie of CNV). Symptomen van neovasculaire AMD zijn bloedingen, exsudaten, pigmentbladopheffingen (loslatingen) en ontwikkeling van subretinaal vocht.

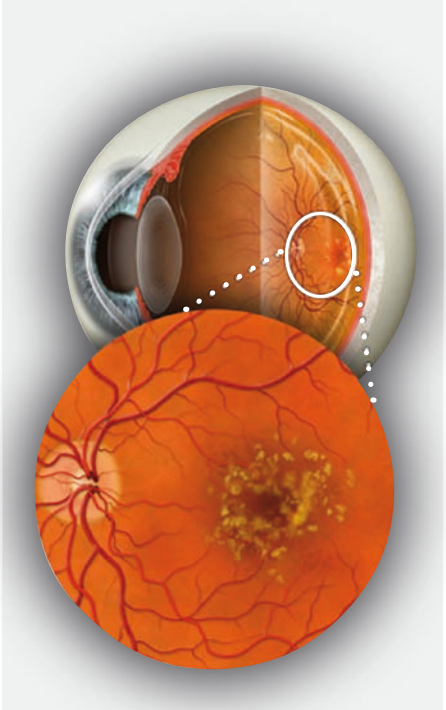


Fig. 1:
Droge maculaire degeneratie met drusen

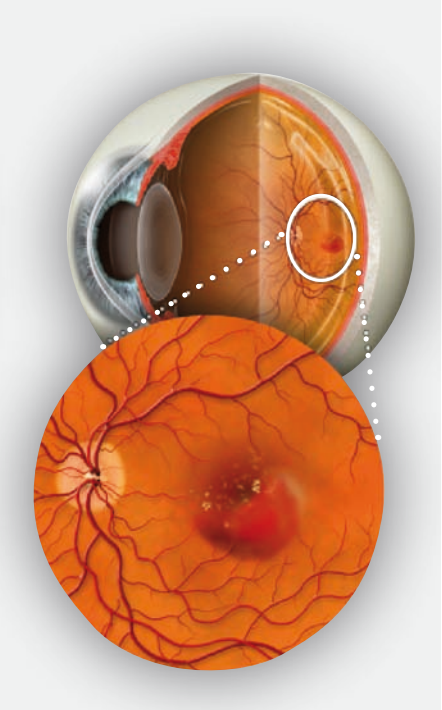


Fig. 2:
Vochtige, neovasculaire AMD

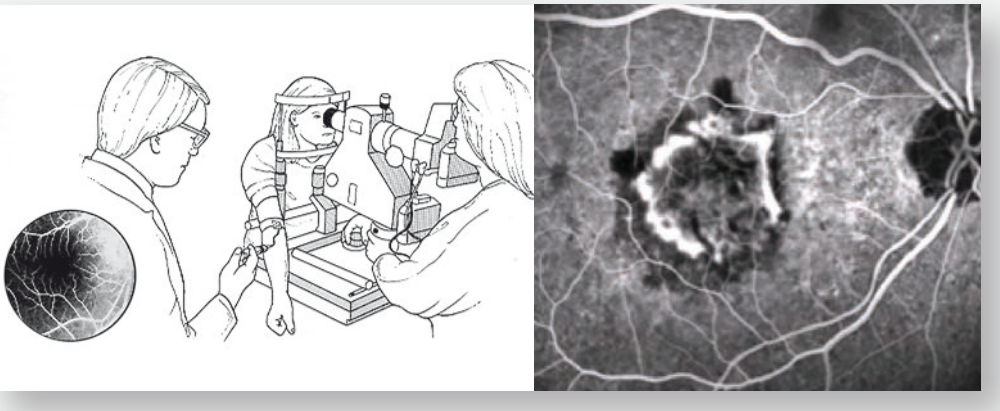


Fig.3:
Fluorescentie-angiografie, wat wijst op choroidale neovascularisatie

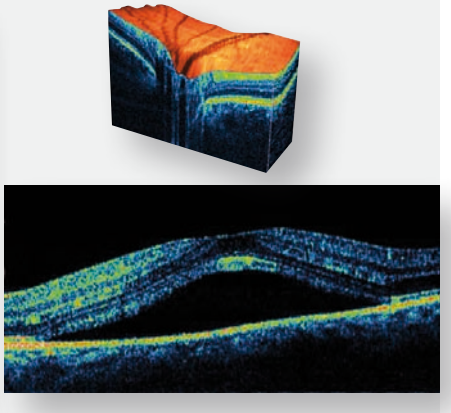


Fig.4: OCT-beeld van de macula – aanzienlijke vochtophoping

Met fluorescentie-angiografie kan choroidale neovascularisatie aangetoond worden en lekkage van de nieuwvaatvorming, wat wijst op een actieve ziekte (fig. 3).

Optical coherence-tomografie is een nieuwe, niet-invasieve beeldvormingstechniek die berust op optische reflectie en waarbij men in staat is dwarsdoorsneden van het netvlies te maken in hoge resolutie. De verschillende netvlieslagen worden anatomisch weergegeven naast pathologische structuren. Dit onderzoek is onmisbaar bij de diagnose en opvolging van maculaire pathologie (fig. 4). Meer specifiek wordt vocht in de macula aangetoond door lekkage vanuit subretinale neovaten. Deze techniek wordt toegepast in AZ Sint-Jan AV.

Behandeling

De verschillende behandelingen beogen het destrueren of involueren van de groei van de subretinale neovascularisatie.

Laserfotocoagulatie

Thermische laserfotocoagulatie van de neovasculaire membraan wordt al lang toegepast bij extrafoveale lokalisatie van deze nieuwvaatvorming. 50% van de patiënten hervalt echter na de behandeling.

Fotodynamische therapie

Fotodynamische therapie met Verteporfin (Visudyne) betekende een vooruitgang in de behandeling van neovasculaire AMD, meerbepaald bij de vormen met subfoveale lokalisatie. De intraveneus ingespoten fotosensitieve stof Visudyne® concentreert zich in de neovasculaire membraan, waarna ze belicht wordt met laserlicht van een specifieke golflengte. Mits behandeling elke drie maanden, bekomt men met deze techniek vooral een vertraging in het visusverlies, maar zelden een visusverbetering.

Vasculaire endotheliale groeifactorblokkade of anti-VEGF behandeling

De vascular endothelial growth factor (VEGF-A), die gesecreteerd wordt in het oog, bevordert de angiogenesis en de vasculaire permeabiliteit. VEGF speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van neovascularisatie bij de vochtige vorm van AMD.

Er werd medicatie ontwikkeld gericht tegen VEGF, wat een grote sprong voorwaarts betekende in de behandeling van deze aandoening. De medicatie moet wel herhaald intravitreaal ingespoten worden (fig. 5).

Verschillende medicaties zijn reeds beschikbaar:

1. Pegaptanib (Macugen®)

Pegaptanib is de eerste door de FDA (Food and Drug Association) goedgekeurde anti-VEGF medicatie (2004) voor de behandeling van neovasculaire AMD. Het is een aptamer dat de grotere isovorm 165 van VEGF-A bindt en neutraliseert.

Mits zes wekelijkse inspuitingen remt deze medicatie visusverlies af. Visusverbetering is nog niet aangetoond.

2. Pan-vasculaire endothelial growth factor inhibitie (Lucentis®, Avastin®)

Ranibizumab (Lucentis) en bevacizumab (Avastin) binden en neutraliseren alle biologisch actieve vormen van VEGF-A.

Lucentis

Lucentis is een monoklonaal antilichaam dat in 2006 goedgekeurd werd door het FDA voor de behandeling van alle vormen van neovasculaire AMD.

Gerandomiseerde prospectieve studies hebben de veiligheid en doeltreffendheid aangetoond van vierwekelijkse intravitreale injecties van Lucentis bij AMD. Bij 30% van de patiënten verbeterde de visus, 90% van de patiënten stabiliseerde.

Avastin

Begin 2004, terwijl de fase III-studies voor Lucentis uitgevoerd werden, gingen onderzoekers in verschillende centra van start met het gebruik van Avastin bij AMD, eerst intraveneus, nadien intravitreaal. Dit product is een full-length antilichaam dat door het FDA goedgekeurd werd voor de behandeling van gemetastaseerd coloncarcinoma (inhibitie van bloedvatgroei in tumoren).

De eerste gunstige resultaten bij AMD waren vergelijkbaar met die van Lucentis en dit werd snel bevestigd door meerdere groepen.

Aanvankelijk gestart als noodtherapie bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor conventionele behandeling zoals fotodynamische of lasertherapie, is de behandeling met Avastin ondertussen wereldwijd uitgegroeid tot eerstelijnsbehandeling bij neovasculaire AMD – en dit off-label. Systemische toxiciteit bleek een theoretische zorg (trombo-embolische complicaties werden beschreven bij IV-gebruik van Avastin bij tumoren) en werd niet gerapporteerd bij de zeer lage dosis geïnjecteerd in het glasvocht van het oog.

Ondertussen is een vergelijkend onderzoek tussen Lucentis en Avastin opgestart door het Amerikaanse National Eye Institute.

Een voordeel van Lucentis tegenover Avastin is de goedkeuring na doorgevoerde gerandomiseerde prospectieve studies. Een nadeel is dan weer de hoge kostprijs van deze frequent te herhalen medicatie. Een injectie Lucentis kost meer dan 1100 euro (sinds kort in België onder bepaalde voorwaarden wel terugbetaald), dit ten opzichte van 30 tot 50 euro voor 1 oculaire dosis Avastin. Eén ampule Avastin wordt namelijk in kleine porties van 0,05 cc verdeeld door de ziekenhuisapotheek.

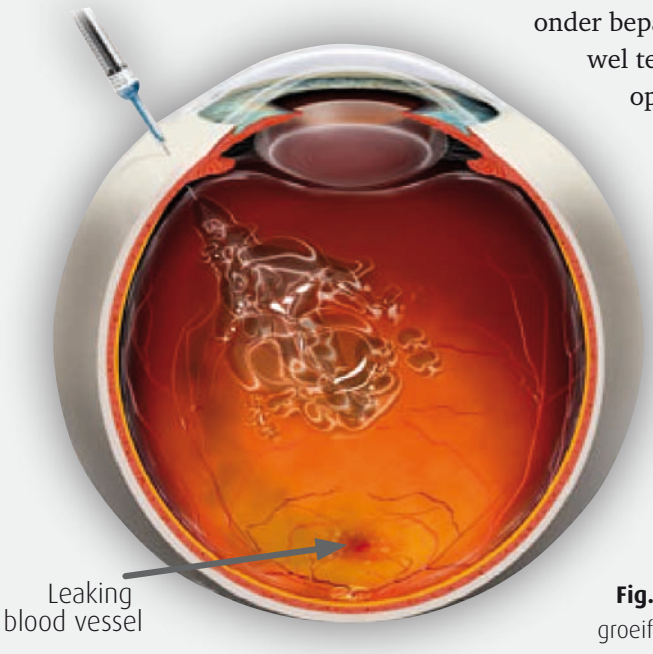


Fig. 5: Vasculaire endotheliale groeifactorblokkade of anti-VEGF behandeling

Besluit

Anti-VEGF behandeling is duidelijk doeltreffender dan de vorige behandelingen toegepast bij neovasculaire maculadegeneratie. Bij de meeste patiënten bekomt men een stabilisatie van de ziekte, bij een kleinere groep visusverbetering. Hoewel aanzienlijke vooruitgang geboekt is, blijft het zoeken naar optimale behandelingsschema's waarbij in het bijzonder gestreefd wordt naar een vermindering van het aantal intravitreale inspuitingen. Momenteel is er op internationaal vlak ook een debat aan de gang over de kostprijs van de verschillende behandelingen. Hopelijk geven de lopende trials bijkomende duidelijkheid over deze snel evoluerende materie. ■

Referenties

- Avastin and new treatments for AMD: where are we? [editorial]. Retina 2006, Oct;26(8).
- Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med., 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
- The price of sight – ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. N Engl J Med., 2006 Oct 5;355(14):1409-12.

Open Longfunctielaboratorium AZ Sint-Jan AV

Spirometrie is belangrijk voor de opsporing en diagnose van obstructieve longziekten, zoals COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) en astma. Bovendien is de overheid van plan om de terugbetaling van geneesmiddelen voor de behandeling van deze aandoeningen te koppelen aan een gedocumenteerde, door spirometrie bevestigde diagnose.

Momenteel lopen al universitaire theoretische opleidingscursussen voor huisartsen om spirometrie in de thuispraktijk te kunnen verrichten. Aan de praktijkopleiding werken enkele longartsen mee uit niet-universitaire centra, waaronder ook de dienst Pneumologie van AZ Sint-Jan AV Brugge.

Als u als huisarts niet over een spirometer beschikt of zelf geen spirometrie wil uitvoeren, kunt u vanaf nu gebruik maken van ons **Open Longfunctielaboratorium**. Hierbij verwijst u uw patiënt enkel voor een longfunctie, zonder consultatie bij de pneumoloog.

Hoe gaat u hiervoor te werk?

- U bezorgt uw patiënt een **verwijsbriefje** met daarop een aanvraag voor spirometrie, al dan niet met reversibiliteit, of voor een volledige longfunctie (met inbegrip van absolute longvolumes, luchtwegweerstand en diffusiecapaciteit).
- U neemt contact met het **secretariaat longziekten (050/45.26.60)**. De afspraken voor het Open Longfunctielaboratorium vinden plaats op **vrijdagnamiddag tussen 15u00 en 16u30**.
- De patiënt meldt zich op het afspraakuur aan in de **polikliniek longziekten** (6de verdiep) met **verwijsbriefje** en **SIS-kaart**.
- Een van onze opgeleide longfunctielaboranten voert de spirometrie lege artis uit. De procedure neemt **maximaal 15 minuten** (met reversibiliteit 35 minuten) in beslag. In het geval van een volledige longfunctie worden 40 minuten voorzien.
- Het **longfunctierapport** met protocol van de pneumoloog wordt meegegeven aan de patiënt, met het advies zich tot de huisarts te wenden voor verdere bespreking en therapieplanning.

Voor de diagnostiek baseert de huisarts zich uiteraard op de anamnestische, klinische en beeldvormingsgegevens. Gezien obstructief longlijden frequent voorkomt, kan een patiënt met obstructie ook een andere pathologie vertonen; omgekeerd sluit een normale longfunctie astma of andere vormen van longlijden niet uit. De tussenkomst van de pneumoloog is beperkt tot de interpretatie van de resultaten en het meegeven van een protocol. De pneumoloog ziet de patiënt dus niet zelf, stelt geen diagnose en geeft ook geen therapeutisch advies.

Meer informatie?

U kunt het aanvraagformulier downloaden via onze website **www.azbrugge.be**.
Voor meer informatie over het Open Longfunctielaboratorium kunt u terecht bij de pneumologen van AZ Sint-Jan AV Brugge (dr. Y. Bogaerts, dr. D. Van Renterghem, dr. V. Ringoet, dr. C. Haenebalcke, dr. R. Depauw) op het nummer 050/45.26.60.