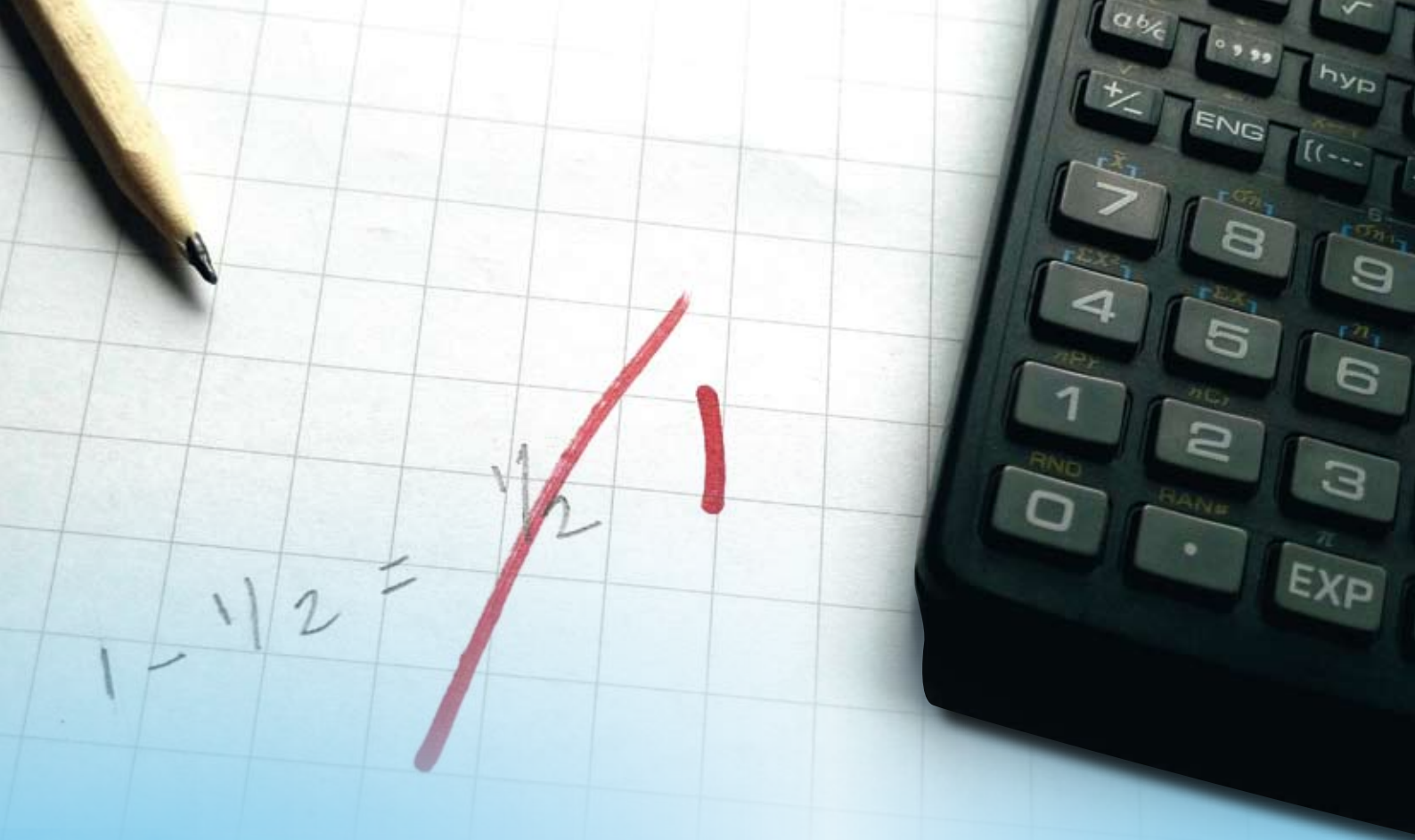




$1 - \frac{1}{2} = \frac{1}{2}$

Minder = Meer

Wie beter wil worden moet vaak helaas pijn lijden. Het is bijvoorbeeld nogal wat chemotherapie of een chirurgische ingreep te ondergaan. Gelukkig slaagt het Erasmus MC er op steeds meer fronten in nog efficiënter te werken. Ondanks minder belasting van de patiënt wordt dan soms zelfs meer bereikt.

Tekst Gerben Stolk

Wat minder? Medicijngebruik.
Wat meer? Kwaliteit van leven.

Punt achter pil

Eén op de drie patiënten van de afdeling Geriatric gebruikt na vertrek uit het Erasmus MC minder medicijnen dan bij binnenkomst. Dat is geen zelfstandig doel, maar een gevolg van het streven naar een zo goed mogelijke levenskwaliteit.

Een vrouw van tachtig die geen tekenen van uitdroging meer heeft nadat ze minder plastabletten is gaan slikken. Een man van dezelfde leeftijd die zich niet langer suf voelt en ook niet meer kampt met spierzwakte sinds hij is gestopt met kalmerende pillen. Vaak kan iemands situatie simpelweg verbeteren door een punt te zetten achter bepaalde medicatie. Op de afdeling Geriatric van het Erasmus MC weten ze er alles van. Internist ouderengeneeskunde Rozemarijn van Bruchem-Visser: "Bij iedere patiënt is ons doel binnen de gegeven omstandigheden een zo hoog mogelijke kwaliteit van leven te bereiken. Dat betekent onder andere dat we streven naar gebalanceerd medicijngebruik. De ene keer voeg je iets toe, de andere keer vervang je iets en dikwijls is het juist goed iets weg te nemen."

Niet één kwaal

Op de dagbehandeling van Geriatric worden mensen gezien met een gemiddelde leeftijd van tachtig jaar. In de regel bezoeken zij het Erasmus MC omdat ze een combinatie van aandoeningen hebben. "Bijvoorbeeld een patiënt met diabetes mellitus, hoge bloeddruk, de ziekte van Parkinson en geheugenstoornissen", vertelt klinisch geriater Francesco Mattace Raso. "Zo'n persoon gebruikt veel verschillende medicijnen. De definities van *polifarmacie* lopen uiteen,

maar denk aan minstens vijf middelen die in de loop der tijd zijn voorgeschreven door soms verschillende behandelaren."

Dergelijke patiënten lopen gevaar, zo concludeerde vorig jaar een internationaal gezelschap onderzoekers, onder wie sectorhoofd Geriatric Tischa van der Cammen van het Erasmus MC. Bij 65 plussers die minstens vijf medicijnen gebruiken, blijkt het risico op een bijwerking van een van de middelen te verdubbelen.

Van Bruchem-Visser: "Het grootste gevaar is dat pillen naast elkaar worden voorgeschreven zonder te kijken naar hun interactie en het effect op de patiënt."

In de war

Voorbeelden van ongewenste reacties? Mattace Raso: "Sommige dementerende patiënten krijgen een middel om gedragsstoornissen tegen te gaan. Ze ontvangen eveneens plastabletten, bijvoorbeeld omdat ze een hoge bloeddruk of hartproblemen hebben. Die combinatie van pillen kan ertoe leiden dat iemand nog meer in de war raakt en te veel vocht en zout verliest, met uitdroging als gevolg."

Van Bruchem-Visser: "Of een patiënt krijgt zowel bloedverdunders tegen trombosevorming als zogeheten NSAID's tegen artrose, ofwel gewrichtsslijtage. Samen kunnen die middelen maagzweren, maagbloedingen en ernstige nierklachten tot gevolg hebben. Wij

proberen dan aanpassingen te verrichten in de medicijnenmix."

Soms is de oplossing eenvoudig: stoppen met een middel. Van Bruchem-Visser: "Mensen die thuis zijn gevallen, krijgen van hun huisarts weleens morfine tegen de pijn. Het gevolg kan zijn dat er ernstige obstipatie en verwardheid ontstaat, met een ziekenhuisopname als gevolg. We merken vaak een snelle verbetering nadat het morfinegebruik is gestaakt."

Mattace Raso: "Of iemand krijgt na een valpartij een rustgevend middel voorgeschreven dat is bedoeld voor één of twee weken, maar hij blijft ermee doorgaan en raakt eraan verslaafd omdat hij het idee heeft dat hij er gemakkelijker door slaapt. Het medicijn brengt sufheid en spierzwakte met zich mee, zodat de kans op vallen juist toeneemt. Stoppen dus."

Actualiteit controleren

De klinisch geriater pleit ervoor dat behandelaren vaker het medicatiepakket onder de loep nemen. Is het bijvoorbeeld nog actueel? "De gemiddelde 80-jarige heeft een slechtere hartfunctie en drinkt minder dan een 60-jarige. Verander dus de dosering plastabletten, zodat je uitdroging tegengaat."

Van Bruchem-Visser: "Het is interessant om te merken dat ouderen zich steeds vaker zelf bewust zijn van deze problematiek. Dan vragen ze aan mij, of een nieuw medicijn wel past bij hun andere medicijnen." ■

Wat minder? Bijwerkingen, bloedtransfusies en ziekenhuisduur bij patiënten met de meest voorkomende vorm van acute leukemie.

Wat meer? Marge om nieuwe medicatie - met hun eventuele bijwerkingen - toe te voegen.

Einde overdosis

Met een fractie van de dosis chemo die al decennia werd toegediend, blijken acute myeloïde leukemie patiënten een even grote kans te maken op genezing.

"Dit wordt denk ik wereldwijd de standaard. Het gaat de klinische praktijk veranderen." De publicatie van Bob Löwenberg en zijn medeonderzoekers in *The New England Journal of Medicine* was in het voorjaar koud een paar dagen oud, of de hoogleraar Hematologie van het Erasmus MC had voldoende reacties ontvangen om die woorden uit te spreken. Om welke wijziging het gaat? Drastische afname van het geneesmiddel *cytarabine*. Het onderzoek maakte duidelijk dat na die aanpassing nog steeds iets meer dan veertig procent van de patiënten geneest, maar dat zij aanzienlijk minder worden geplaagd door bijwerkingen. De gemiddelde ziekenhuisduur daalt van ongeveer zeventig naar zestig dagen.

Hoeksteen

Patiënten met acute myeloïde leukemie worden chemotherapeutisch behandeld. Via een infuus krijgen zij middelen toegediend die bloedkankercellen moeten doden. Het is een cocktail van medicijnen, maar cytarabine vormt een van de twee hoekstenen. Sinds de jaren zestig wordt het gebruikt. "Bij sommige patiënten keert leukemie terug", zegt Löwenberg. "In de jaren tachtig was dat voor Amerikaanse artsen reden deze groep een dertig tot zestig keer hogere dosis cytarabine te geven. Een succesvol initiatief. Zó succesvol, dat sinds 1994 wereldwijd ook degenen die voor het eerst worden behandeld die hoge dosis krijgen, omdat dat het risico op

terugkeer verkleint. Al die jaren is dat gangbaar gebleven."

In de loop der tijd groeide het vermoeden dat sprake was van *overkill*. Löwenberg: "Die hoge dosis is enorm toxisch. Bij zestigplussers begonnen we er bijvoorbeeld al helemaal niet aan. De kans stijgt dat zij overlijden aan de behandeling, en de hoge dosis weegt niet meer op tegen het voordeel van leukemiebestrijding. Tegelijkertijd waren artsen beducht terug te gaan naar een lagere dosis. Niemand wilde een patiënt te kort doen."

Sneller herstel beenmerg

In 2002 begon een studie onder auspiciën van HOVON, de stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. Belgische, Zwitserse en dertien Nederlandse medisch centra deden mee. Löwenberg was onderzoeksleider. De

hoofdvraag: geven we patiënten nu een overdosis? Ja dus. De medicatie bleek bij alle groepen binnen de 860 koppen tellende populatie te kunnen worden teruggebracht tot bijna een tiende. Voordeel is dat de bijwerkingen flink afnemen, of het nu gaat om bijvoorbeeld lever, nieren of darmen. Bovendien zijn minder bloedtransfusies nodig, omdat het beenmerg sneller herstelt en de bloedaanmaak eerder op gang komt.

Löwenberg: "We willen verder vooruit en meer dan de huidige veertig procent van de patiënten kunnen genezen. Er is nu een nieuw perspectief. Tot dusver zat de patiënt aan zijn plafond qua aanvaardbaarheid van bijwerkingen. Nu we de bijwerkingen van cytarabine kunnen terugschroeven, ontstaat er marge voor bijwerkingen van andere medicijnen. Binnen dezelfde onderzoeksgroep zijn wij inmiddels volop bezig om nieuwe veelbelovende middelen te introduceren en te evalueren in de leukemiebehandeling." ■

Doorgeslagen stoppen

Er zijn chronische en acute vormen van leukemie.

Terwijl de chronische versies traag verlopen en normaal gesproken niet zo snel tot ernstige klachten leiden, slaan bij de acute variant vlak voor de diagnose 'alle stoppen door'. Hoogleraar Hematologie Bob Löwenberg: "Het verloop is veel agressiever. De patiënt wordt vaak overvallen door spontaan optredende bloedingen en infecties."

Löwenberg en collega onderzoekers concentreerden zich op de behandeling van acute myeloïde leukemie. Dat is de meest voorkomende vorm van leukemie. Jaarlijks wordt het geconstateerd bij 600 Nederlanders.

Wat minder? Benodigde aantal proefdieren per onderzoek en belasting van dieren.

Wat meer? Verkregen informatie per proefdier.

Profijt proefdieren gestegen

Het Erasmus MC huisvest ongeveer evenveel proefdieren als zeven jaar geleden: 30.000. Ondertussen steeg het aantal onderzoeken waarvoor die nodig zijn. Hoe kan dat?

"De efficiëntie is toegenomen", zegt Martje Fentener van Vlissingen. "Dankzij een aantal ontwikkelingen kunnen we meer onderzoek doen met ongeveer hetzelfde aantal dieren", aldus de directeur van het Erasmus Dierenexperimenteel Centrum. "De tijden waarin men prat ging op het grote aantal proefdieren waarmee werd gewerkt, liggen ver achter ons."

Stilgelegde lijnen

Wat verbeterde er zoal in de afgelopen jaren? "We kunnen bijvoorbeeld lijnen van muizen stilleggen", vertelt Fentener van Vlissingen. "Ongeveer 90% van onze proefdieren zijn muizen. Door een gen aan- of uit te schakelen of een gen toe te voegen, kun je bij muizen een ziekte modelleren die voorkomt bij mensen, om die vervolgens te bestuderen. Op een gegeven moment nam bij ons het aantal *gemodificeerde muizenlijnen* flink toe. Het dreigde uit zijn voegen te barsten. Daarom hebben we een invriesprogramma ontwikkeld." Ze legt uit: "Vroeger karakteriseerden, onderzochten en publiceerden onderzoekers, waarna ze met een *kleine fok* de betreffende muizenlijn in stand hielden voor het geval er opnieuw studie nodig was. Nu vriezen we embryo's, eierstokken of sperma in. Is nieuw onderzoek gewenst, dan wordt de lijn tot leven gewekt door bijvoorbeeld embryo's verkregen

met bewaard zaad of door een eierstok in te brengen bij een vrouwtjesmuis. Overigens blijkt het in de praktijk zelden nodig te zijn een lijn nieuw leven in te blazen."

Van buiten naar binnen

Nieuwe beeldvormende technieken, waarmee *bij leven* in het proefdier kan worden gekeken, hebben de onderzoeksefficiëntie verhoogd. Fentener van Vlissingen: "Stel, je wilt bestuderen hoe een inwendige tumor groeit. Dan is het zaak de stand van zaken te observeren op een aantal momenten in de tijd. Voorheen had je voor elk van die tijdpunten een ander dier nodig. Dat werd dan gedood, waarna je het opensneed en inwendig onderzoek verrichtte. Nu kun je dat vervolgen in één dier. Eén *levend*

dier welteverstaan. Op de vastgestelde momenten binnen het proces kijk je van buiten naar binnen. Met een CT, MRI of echo-apparaat bijvoorbeeld."

Behalve tot vermindering hebben de technieken geleid tot verfijning. Fentener van Vlissingen: "We willen de kwaliteit van leven zo goed mogelijk intact laten. Neem bijvoorbeeld die inwendige tumor. Vroeger konden we bij leven niet zien hoever die gegroeid was. Daarmee had je dat niet goed genoeg in de hand om onnodig lijden te voorkomen. Nu hebben we daar wel zicht op en kun je het dier doden voordat de belasting te groot wordt."

Een soortgelijk scenario is mogelijk dankzij *biomarkers*. "Er zijn bijvoorbeeld tumoren die bijzondere eiwitten aanmaken in het bloed. Door een bloedmonster van het proefdier te analyseren, weet je hoe de tumor zich ontwikkelt en of het tijd is het te doden om leed te voorkomen." ■

Totaal nieuwe behandeling

Waarom proefdieren? Omdat er soms helaas geen andere manier is om de noodzakelijke kennis te vergaren, zegt Martje Fentener van Vlissingen, directeur van het Erasmus Dierenexperimenteel Centrum.

"Het Erasmus MC verricht veel onderzoek bij mensen. Binnen de algemene bevolking bijvoorbeeld, of bij patiënten. Maar bij fundamenteel onderzoek ligt het anders. Als je bijvoorbeeld wilt weten waarom en hoe een ziekte ontstaat, of als je totaal nieuwe ideeën wilt opdoen voor behandelingen, ben je eigenlijk altijd aangewezen op proefdieren."

Wat minder? Wondgrootte, bloedverlies en littekenweefsel.
Wat meer? Comfort qua pijn en herstel.

Vriendelijke toegangsroute

Niet iemands borstkas opensnijden en daarna zijn ribben uit elkaar duwen, maar de kwaal van buitenaf observeren en opereren via een kijkbuisje. Minimaal invasieve chirurgie wordt onder meer toegepast bij patiënten met long- of hartproblemen.

Drie keer zo snel terug in het volle leven. Gevraagd naar de voordelen van minimaal invasieve operaties wijst Lex Maat onder meer op Amerikaans onderzoek. "Na een conventionele longoperatie blijken mensen gemiddeld na 7,5 maand weer aan het werk gaan, maar na een minimaal invasieve behandeling hebben ze slechts 2,5 maand nodig." Evenals Frans Oei is Maat hartlong chirurg in het Erasmus MC. Kijkbuisdokters worden ze weleens genoemd. In de afgelopen jaren lieten ze steeds vaker traditionele operaties achterwege ten faveure van de minder invasieve variant. "Vorig jaar zijn in het Erasmus MC 300 longoperaties verricht, waarvan we een derde zijn begonnen met minimaal invasieve technieken", zegt Oei.

Beeldscherm

Een paar buisjes. Een aantal lange en dunne operatie-instrumenten die daar doorheen kunnen. Een videoscoop die op dezelfde manier de patiënt binnengaat. En een beeldscherm waarop het inwendige is te zien. Grofweg zijn dat de ingrediënten die nodig zijn voor een minimaal invasieve operatie. Verder dient de chirurg natuurlijk de techniek

in de vingers te hebben. "Je moet op afstand een knoop kunnen leggen", zegt Oei. Behalve chirurgen maken onder meer urologen en gynaecologen gebruik van de methode. Sinds vorig jaar volgt het Erasmus MC het pad ook voor patiënten die een hartklepoperatie moeten ondergaan.

Ribben opzij

Maat: "Voorheen moest je bijvoorbeeld bij een longoperatie eerst iemands borstkas openen. Je maakte een snee van twintig tot dertig centimeter lang, want je moest allereerst de ribben opzij duwen om bij de long te komen. Onder elke rib bevindt zich een zenuw. Sommige mensen kampten de rest van hun leven met chronische pijn en hadden daardoor een verminderde levenskwaliteit."

Oei: "Neem als tegenstelling de hartklepoperatie die we nu hebben uitgevoerd bij zestien patiënten. Je maakt een incisie, een snede, van drie tot vier centimeter aan de zijkant van het lichaam, bij de ribben. Daar gaat een buisje doorheen met een videoscoop en operatie-onderdelen. Denk aan hartklepprothesen en hechtingen. Die laatste gaan ook door een aantal kleine incisies, van maximaal een centimeter. Vanaf de buitenkant hanteert de chirurg

onder meer schaarmpjes en grijpertjes in het lichaam. Verder wordt de hartlong machine aangesloten op de bloedvaten in de lies om de functie van hart en longen over te nemen tijdens de operatie."

Veel eerder

Maat: "De ene keer gaat het om het wegnemen van een kleine tumor of een lymfeklier om de diagnose te stellen. De andere keer is de operatie veel zwaarder en neem je één of twee volledige longkwabben weg. Verder kun je met een kijkoperatie vaststellen, of iemand operabel is. Als je aan de binnenkant van de borstwand overal uitzaaiingen aantreft, weet je dat bijvoorbeeld een longarts of radiotherapeut moet gaan behandelen. Na een kijkoperatie kan dat veel eerder gebeuren. Vroeger zou je een grote wond hebben gemaakt waarvan de patiënt eerst moest herstellen."

Minder pijn en minder belasting voor de patiënt dus. "Er is ook minder bloedverlies", zegt Oei. "Je moet je als chirurg nog beter realiseren hoe de anatomie in elkaar zit. Als er door een foutje een bloeding ontstaat, heb je minder mogelijkheden om de zaak te beheersen."

Maat: "Misschien - en echt met de nadruk op misschien - is de lange termijnoverleving van longkankerpatiënten ook beter met deze techniek. De redenering? Als je met een grote operatie veel schade veroorzaakt, heeft het lichaam veel te repareren en worden veel groeifactoren aangemaakt. Mogelijk liften nog aanwezige kankercellen mee met dat proces en worden zij ook gestimuleerd." ■