

LOUPE

OVER WETENSCHAP IN HET
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Dexamethason en CAP

Vroegcarcinomen in de slokdarm

Promoties Herpers, Agterof, Slim,
Veltkamp en Harmsze

JAARGANG 6 | NUMMER 2 | AUGUSTUS 2011

INHOUD LOUPE



3 BELICHT | 4 WETENSCHAP IN BEELD | 5 GEPROMOVEERD | 6-7 IN HET NIEUWS | 8 PUBLICATIE | 9 GEPROMOVEERD | 10 AFSCHEID PLOKKER | 12 PUBLICATIE | 13 ONDER DE LOUPE | 14 GEPROMOVEERD | PUBLICATIE | 19 CASE REPORT | 20 VERPLEEGKUNDIG ONDERZOEK | 21 PUBLICATIES KORT | 23 STATISTIEK | 24 GEPROMOVEERD | 26 CAT | 27 GESLOTEN ANTWOORD

REDACTIONEEL

Dromen komen uit!

Heeft u haar ook al zien lopen en gefeliciteerd of wellicht aangeraakt? De jongste Antoniaanse 'first author' van een Lancet paper? En de andere auteurs die er samen voor gezorgd hebben dat de wereld weet dat de opname-duur van community-acquired pneumonie patiënten korter is bij gebruik van dexamethason naast antibiotica? Eternal fame voor Sabine Meijvis en haar onderzoeksteam! Werkelijk mooi teamwork. Voor zover we hebben kunnen nagaan de eerste Lancet paper met onderzoek van compleet Antoniaanse bodem. Beste onderzoekers, het is dus mogelijk! Ga er voor, met noeste arbeid samen aan het werk!

De lezers die de colofon - de kleine lettertjes - lezen, is het bij de vorige Loupe al opgevallen dat er veranderingen in de redactie en hoofdredactie opgetreden zijn. Langs deze weg willen we Catherijne Knibbe en Franz Schramel enorm bedanken voor hun inspanningen als hoofdredacteuren van Loupe. Pionierswerk, met blote voeten in de klei, bouwen aan iets wat nog geen vorm heeft, maar wel nodig is! Een visie, een droom! En inmiddels zijn we bijna 5 jaar verder en is de Loupe een bekend 'magazine' in huis en ver daarbuiten. Als nieuwe hoofdredactie zijn we Catherijne en Franz zeer erkentelijk dat ze ons gevraagd en ongevraagd van advies zullen blijven voorzien. Op naar 10 jaar Loupe!

Bij dit alles past zo mooi het kaartje dat medewerkers ontvingen bij de traktatie op 13 juni jl., de gedenkdag van Antonius van Padua, de naamgever van ons ziekenhuis: dienstbaar in eenvoud.

Want onderzoek doen we in de eerste plaats voor de patiënt van vandaag, morgen en later.

De redactie wenst u veel leesplezier!



Het belang van Medisch Wetenschappelijk Onderzoek in Medisch Spectrum Twente te Enschede

PROF. DR. JOB VAN DER PALEN, COÖRDINATOR WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK MEDICAL SCHOOL TWENTE

Zoals in veel topklinische perifere ziekenhuizen, wordt ook in Medisch Spectrum Twente in Enschede veel wetenschappelijk onderzoek gedaan. Wij waren in 1997 het eerste niet-academische ziekenhuis dat een klinisch epidemioloog in dienst nam voor het ondersteunen van de medische staf en arts-assistenten bij het doen van medisch wetenschappelijk onderzoek. In de loop van de jaren die volgden werd deze functie langzaam maar zeker uitgebouwd tot een volwaardig wetenschapsbureau, waaronder ook de METC valt. De ondersteuning is altijd laagdrempelig geweest en MST heeft altijd de kosten voor haar rekening genomen. Terugkijkend op al deze jaren vallen een paar zaken op:

1. Er zijn steeds meer gepromoveerde artsen in MST. Een deel daarvan heeft zijn/haar promotie ook volledig in MST gedaan.
2. Er is een erg sterke verschuiving te zien geweest in een aantal grote maatschappen van alleen maar gesponsord onderzoek naar complete eigen onderzoekslijnen. Die worden deels gefinancierd uit inkomsten van farmaceutische studies maar ook regelmatig door subsidies van onafhankelijke subsidiegevers, zoals Europese en Euregio subsidies, ZonMw, astmafonds, reumafonds, et cetera.
3. Ook worden de laatste jaren steeds vaker net gepromoveerde collegae aangetrokken die actief verder gaan met wetenschappelijk onderzoek en die soms hele afdelingen enthousiast krijgen voor onderzoek. Dit straalt ook weer af op de arts-assistenten en co-assistenten.
4. Steeds meer co-assistenten kiezen er voor om hun wetenschappelijk stage van 26 weken geheel in MST te doen.

5. Door de steeds meer toenemende onderzoeksactiviteiten spelen een aantal enthousiaste medisch specialisten zich in de kijker van universitaire centra. Dit heeft in de afgelopen jaren (en de nabije toekomst meegerekend) geleid tot een 7-tal deeltijdbenoemingen als hoogleraar aan de Universiteit Twente en het UMC te Groningen.
6. Deze hoogleraren hebben allemaal weer promovendi onder zich.
7. Er treed door al deze factoren een duidelijk niet-lineaire toename op in de wetenschappelijke output. In 2009 publiceerden we 109 artikelen in peer reviewed tijdschriften. In 2010 waren dat er al 174 en halverwege 2011 staat de teller inmiddels op 122.

Veel publicaties is natuurlijk leuk, maar ik wil met name het belang van een goed onder-

zoeksklimaat benadrukken en de mogelijkheden die er zijn in een grote perifere kliniek. We kunnen in MST mono-center studies doen, met grote patiëntenaantallen, en ook blijkt er relatief makkelijk multidisciplinair onderzoek mogelijk. De schotten tussen de maatschappen blijken relatief laag. Dit is terug te zien in de auteurslijsten van de artikelen, waar vaak auteurs van twee of meer afdelingen terug te vinden zijn. Er zijn onderzoeken waarin zowel de longafdeling, de apotheek, de interne geneeskunde en de medische microbiologie participeren. In een ander onderzoek is er een samenwerking van reumatologie, longgeneeskunde en cardiologie. Misschien niet het eerste waar je aan denkt, maar als de samenwerking van de grond komt zijn er erg creatieve ideeën mogelijk!

GESPOT

CASUS

Een 60 jarige vrouw met stadium IV non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) presenteert zich met koorts, verhoogde infectieparameters en warme, gezwollen onderbenen en polsen. Ter nadere diagnostiek worden onderbeen- en polsfoto's gemaakt.

VRAAG

Wat ziet u op de foto's?

DE ANTWOORDEN OP DEZE VRAAG
VINDT U OP PAGINA 27



figuur 1



figuur 2

WETENSCHAP IN BEELD



Mannose-bindend lectine en L-ficoline: Gelijkend, maar niet gelijk

Het begrip over de aard en de effecten van genetische variaties en immuundeficiënties van patroonherkende receptoren van het aangeboren immuunsysteem wordt steeds groter. Het onderwerp van het promotieonderzoek is de interactie tussen genetische variatie, eiwit en ziekte van twee van dit soort receptoren: mannose-bindend lectine (MBL) en L-ficoline.



BJORN HERPERS, AIOS
MEDISCHE MICROBIOLOGIE


MBL en L-ficoline maken deel uit van het complementsysteem van de aangeboren afweer, en lijken in opbouw en functionaliteit erg op elkaar. Beide eiwitten zijn opgebouwd uit collageen-achtige trimeren, die samen een oligomere eiwitstructuur vormen, bij elkaar gehouden door zwavelbruggen in het N-terminale deel. Door de multimere structuur heeft het eiwit meerdere ligand-bindende delen: koolhydraat-herkende domeinen bij MBL en fibrinogeen-achtige domeinen bij L-ficoline. Dit maakt het mogelijk om repeterende moleculaire patronen op ziekteverwekkers met een hoge aviditeit te binden, hetgeen leidt tot complement activering en opsonisatie voor fagocytose.

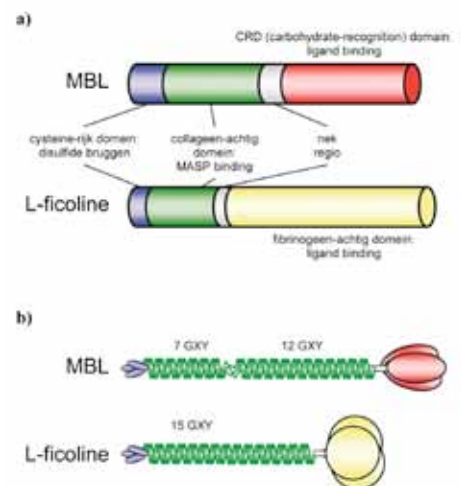
Door het genotype, de eiwitpiegels en de functionaliteit te bestuderen bij patiënten die opgenomen werden met een thuis opgelopen longontsteking en bij een uitbraak van veteranenziekte, is getracht meer inzicht te verkrijgen in de wederzijdse effecten van deze eiwitten en longontsteking op elkaar, bezien vanuit de genetische achtergrond.

Het MBL gen kent meerdere genetische variaties (polymorfismen) die oligomerisatie verhinderen en zo leiden tot deficiëntie van functioneel MBL. Het L-ficoline gen bleek ook meerdere polymorfismen te bevatten, waarvan twee leiden tot een verandering in de bindingseigenschappen van het eiwit. Beide genen bevatten variaties in de promotor regio, die invloed hebben op de plasmaspiegels van de eiwitten.

MBL deficiëntie is geassocieerd met een verhoogd infectierisico. Tegenstrijdige resultaten zijn beschreven over het effect van MBL deficiëntie op een infectie met pneumokokken. Wij vonden geen associatie tussen MBL genotypes en pneumokokkeninfecties. Genetische MBL deficiëntie werd wel vaker gezien in een kleine groep patiënten met atypische longontsteking. Bij een grote Nederlandse uitbraak van legionellose bleek er geen verband te bestaan tussen MBL genotypes en infectierisico. De patiënten hadden echter geen MBL-gemedieerde complement activering ondanks MBL-sufficiënte genotypes. Deze gegevens over genotype en functionaliteit suggereren dat de afwezigheid van lectine route activiteit eerder een effect dan een oorzaak van legionellose is.

Zowel MBL als L-ficoline blijken zich tijdens een longontsteking te gedragen als acute fase eiwitten. Het effect van genetische polymorfismen op deze acute fase reactie verschilt echter tussen de twee. De acute fase reactiviteit van MBL is sterk afhankelijk van het genotype, terwijl polymorfismen van L-ficoline wel in het algemeen een effect hebben op de plasmaspiegel, maar niet op

de acute fase reactiviteit zelf. De assays die tijdens het promotieonderzoek zijn opgezet, worden nu gebruikt om onderzoek te doen naar de immunusstatus van patiënten met recidiverende infecties. Op het eerste gezicht lijken MBL en L-ficoline sterk op elkaar door hun vergelijkbare eiwitdomeinen, multimere structuur, patroonherkenning en complementactiverende eigenschappen. Maar de kleine verschillen in precies deze kenmerken kunnen aanleiding geven tot wezenlijke verschillen in de biologische functie, waardoor beide genen op een verschillende manier zijn geëvolueerd. In al hun overeenkomsten en verschillen zijn MBL en L-ficoline daarom "gelijkend, maar niet gelijk". 

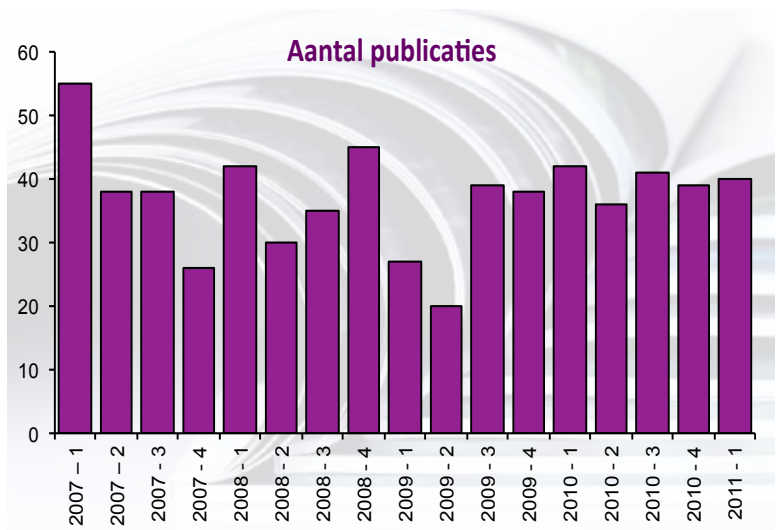


In structuur en functionaliteit vertonen MBL en L-ficoline veel overeenkomsten. Het grootste verschil zit in de aard van het ligand bindend domein. [a] Drie polypeptideketens vormen een trimeer [b] Meerdere trimeren vormen het uiteindelijke eiwit, dat daardoor meerdere ligand-bindende domeinen bevat.

PUBLICATIETHERMOMETER

Om u een snel overzicht te geven van het aantal publicaties¹ uit het St. Antonius ziekenhuis stelt Loupe een publicatiethermometer voor u samen. U ziet in één oogopslag hoe productief we tot en met het laatste kwartaal waren in termen van aantal publicaties.

¹ Tot en met 2010 zijn alle publicaties meegenomen waarvan de eerste of tweede auteur een aanstelling in het St. Antonius ziekenhuis had. Vanaf 2011 worden alleen publicaties meegenomen, waarbij het St. Antonius ziekenhuis als affiliatie van de eerste of tweede auteur is opgegeven.



Informatieve Posterwedstrijd vaardigt onderzoekers af naar Santeon Wetenschapsdag



Op vrijdag 24 juni werd de St. Antonius Posterwedstrijd gehouden. Deze posterwedstrijd diende als voorronde voor de eerste Santeon Wetenschapsdag die op 16 september gehouden zal worden. De Santeon Wetenschapsdag, met als thema "Samen werken aan wetenschap en innovatie", wil wetenschap en innovatie binnen de Santeon ziekenhuizen bij elkaar brengen. Vanuit elk Santeon ziekenhuis zullen de winnaars van de wetenschapsdagen hun onderzoek presenteren. Daarnaast zal er aandacht zijn voor een Santeon Studie en is er uiteraard gelegenheid om collega's uit de andere ziekenhuizen te ontmoeten.

Wie namens het St. Antonius ziekenhuis zijn of haar onderzoek mag presenteren op de Santeon Wetenschapsdag, werd bepaald in de Antonius Posterwedstrijd. De call for abstracts leverde maar liefst 17 fraaie inzendingen op, vanuit zeer diverse specialismen. Na een eerste selectie door een deskundige jury onder voorzitterschap van Paul de Jong, werden zes kandidaten geselecteerd om op 24 juni hun poster te presenteren: Heleen Bouman, Jeroen Diepstraten, Liesbeth ten Klooster, Ingrid Korenromp, Sabine Meijvis en Coline van Moorsel.

De Posterwedstrijd was informatief en alle posters en presentaties waren van hoge kwaliteit. De jury, bestaande uit Marco Post, Ruth Keijsers en Joost Vermaat had dan ook geen gemakkelijke taak. Uiteindelijk werd Sabine Meijvis tot winnares uitgeroepen. Haar onderzoek naar het gebruik van dexamethason bij CAP zal het St. Antonius vertegenwoordigen op de Santeon Wetenschapsdag. De nummers twee en drie van de posterwedstrijd, Ingrid Korenromp (vermoeidheid na sarcoidose) en Heleen Bouman (PON1 en clopidogrel effectiviteit), zullen op diezelfde dag een posterpresentatie geven.

De posterwedstrijd is goed ontvangen. De organisatie gaat de mogelijkheid bekijken om iets dergelijks vaker en wellicht op grotere schaal te organiseren. Het is een mooie manier om onderzoek van verschillende afdelingen en specialismen te stimuleren door van elkaar te leren en nieuwe verbindingen te leggen.



De vier prijswinnaars (v.l.n.r.): de doctorandi Rik Marcel-lis, Nicoline Korthagen, Kyra Oswald-Richter en Rémy L.M. Mostard

Nicoline Korthagen krijgt award voor haar wetenschappelijke onderzoek naar longfibrose

Op vrijdag 17 Juni tijdens het internationale congres van de WASOG (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases) heeft Nicoline Korthagen een award gewonnen voor haar abstract: 'Association between polymorphisms in the P53 and P21 genes and IPF'. De award werd mede toegekend namens de Longfibrosepatiëntenvereniging Nederland.

Twee andere onderzoekers uit het St Antonius ziekenhuis waren genomineerd: Liesbeth ten Klooster en Bekir Karakaya.

Errata vorige Loupe

In het vorige issue is helaas de auteur weggevallen van de rubriek "Gespot". Auteur was Frederique Trietsch, AIOS radiologie.

Bij het vorige issue is bij het versturen op naam ten dele gebruik gemaakt van verouderde verzendlijsten waardoor medewerkers geen Loupe hebben ontvangen. Onze excuses voor dit ongemak.

Mocht u dit issue alsnog willen hebben, dan is deze af te halen bij de Antonius Academie, vleugel F1, of kunt u bellen met Antonius Bibliotheek, toestelnr. 2503. We doen uiteraard onze uiterste best om deze problemen bij het volgende issue op te lossen.

Lancet Infectious Diseases 2011;11(5):372-80. de Smet AM et al. SOD en SDD in de ICU

Bartelt de Jongh, medisch microbioloog

In 2009 bleek uit een groot onderzoek van 13 Nederlandse ICU afdelingen, waaronder die van het St Antonius, dat het profylactisch toedienen van antibiotica een geringe doch significante vermindering van sterfte gaf. In dit onderzoek werden twee methoden vergeleken: SOD (Selectieve Orale Decontaminatie) en SDD (Selectieve Darm Decontaminatie: het SOD regime aangevuld met een derde generatie intraveneuze cefalosporine). Beide waren klinisch even effectief. Het effect van SDD en SOD op het optreden van antibioticaresistentie is onderwerp van intens debat. In een vervolganalyse naar de ecologische gevolgen van de interventie bleek dat er een forse toename was van resistente Gram-negatieve bacteriën in de tractus digestivus. Deze toename was groter bij SDD dan bij SOD.

In een derde onderzoek is recent resistentie bij de individuele patiënt met SOD of SDD ten opzichte van een patiënt met standaardzorg (geen SOD of SDD) onderzocht. Enigszins paradoxaal kwam naar voren dat bij patiënten tijdens SDD of SOD, bijzonder resistente micro-organismen (BRMO) in de tractus respiratorius en bacteriëmieën minder voorkwamen. Een mogelijke verklaring voor deze paradox is dat in het laatste onderzoek de individuele patiënt alleen tijdens de therapie is onderzocht en dat bij het ecologisch onderzoek alle patiënten in de tijd zijn gevolgd. In het St Antonius Ziekenhuis hebben we op de ICU gekozen voor SOD (zonder intraveneuze antibiotica). SOD geeft wel klinisch effect (werking) maar minder bijwerking (resistentie).



Endoscopische behandeling van vroegcarcinomen in de slokdarm

LORENZA ALVAREZ HERRERO, AIOS INTERNE GENEESKUNDE

Een Barrett slokdarm is een aandoening van het onderste deel van de slokdarm waarbij het normale plaveiselepitheel veranderd is in cilindrisch epitheel met in de bipten intestinale metaplasie. Reflux is de oorzaak, waarbij een op de tien mensen met reflux een Barrett slokdarm heeft. Een Barrett slokdarm is een premaligne conditie: via laaggradige dysplasie, gevolgd door hooggradige dysplasie kan uiteindelijk een invasief adenocarcinoom ontstaan. Geschat wordt dat de kans op het ontwikkelen van een adenocarcinoom in de Barrett slokdarm ongeveer 0.5% per jaar is. Vanwege dit risico worden patiënten middels surveillance endoscopieën gecontroleerd. Indien er sprake is van hooggradige dysplasie of een vroegcarcinoom is endoscopische behandeling de eerste keus behandeling.

Op de endoscopie afdeling in het St. Antonius ziekenhuis doen wij, in samenwerking met het AMC, veel onderzoek met als doel de endoscopische detectie en de endoscopische behandeling van vroegcarcinomen in de slokdarm te verbeteren. Voor de endoscopische behandeling geldt dat een endoscopische resectie de eerste stap is, aangezien niet alleen de tumor wordt verwijderd maar ook pathologisch wordt gestageerd. Wij hebben onder andere onderzoek gedaan naar een nieuwe endoscopische resectie techniek (Multiband Mucosectomie) welke eenvoudiger in gebruik is dan de huidige techniek zonder dat er sprake is van meer kans op het ontstaan van perforaties.

Na de endoscopische resectie van het vroegcarcinoom blijft er meestal nog resterend Barrett epitheel over. Omdat de kans op het opnieuw ontstaan van een adenocarcinoom hoog is (30%), dient het resterende epitheel ook te worden verwijderd. Middels een aantal onderzoeken hebben wij aangetoond dat radiofrequente ablatie (RFA) hier zeer geschikt voor is. Bij RFA wordt gebruik gemaakt van een bipolaire elektrode die een vaste hoeveelheid energie afgeeft waardoor gecontroleerd het Barrett slijmvlies kan worden weggebrand. RFA is een veilige en effectieve methode voor het verwijderen van het resterende Barrett epitheel. Andere endoscopische technieken leiden vaak onbedoeld tot een ernstige stenosering van de slokdarm. De kans

op een stenose in de slokdarm na RFA is echter gering, zelfs bij patiënten met extreem lange Barrett segmenten hebben wij aangetoond dat RFA veilig en effectief is.

Het onderzoek beperkt zich echter niet tot de vroege vormen van adenocarcinoom in de Barrett slokdarm. Plaveiselcelcarcinoom komt minder voor in Nederland, maar heeft wereldwijd een van de hoogste incidenties. In een kleine studie met Nederlandse patiënten hebben wij laten zien dat ook vroegcarcinomen en dysplasie van het plaveiselepitheel in de slokdarm te behandelen zijn met RFA, al dan niet in combinatie met een endoscopische resectie.

Samenvattend hebben we nu een goede endoscopische behandeling voor vroegcarcinomen in de slokdarm tot onze beschikking, maar we blijven uiteraard zoeken naar nog effectievere, eenvoudigere en veiligere technieken.

Publicaties

Alvarez Herrero L, van Vilsteren FGI, Pouw RE, ten Kate FJW, Visser M, Seldenrijk CA, van Berge Henegouwen MI, Fockens P, Weusten BLAM, Bergman JJGH. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. Gastrointestinal Endoscopy 2011; 73(4):682-690.

Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, Seldenrijk CA, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Bergman JJ. Safety and efficacy of multiband mucosectomy in 1060 resections in Barrett's esophagus. Endoscopy 2011; 43(3):177-183.

van Vilsteren FG, Alvarez Herrero L, Pouw RE, ten Kate FJ, Visser M, Seldenrijk CA, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Bergman JJ. Radiofrequency ablation for the endoscopic eradication of esophageal squamous high grade intraepithelial neoplasia and mucosal squamous cell carcinoma. Endoscopy 2011; 43(4):282-290.

Toll-like receptoren in Sarcoïdose



MARCEL VELTKAMP, AIOS LONGZIEKTEN

Sarcoïdose, ook wel de ziekte van Besnier-Boeck genoemd, is een ontstekingsziekte met onbekende oorzaak. Meestal zijn de longen, lymfklieren en de huid aangedaan, echter de ziekte kan zich in elk orgaan manifesteren. Tot op heden is het nog niet duidelijk waarom sommige patiënten een gunstig beloop van deze ziekte hebben en anderen een chronisch en ernstiger beloop.

Een belangrijk kenmerk van sarcoïdose is het optreden van granulomen. Van oudsher is de functie van een granuloom om een pathogeen, zoals een bacterie of parasiet, te isoleren en op te ruimen. Blijkt dit niet mogelijk, dan zorgt het granuloom dat het pathogeen wordt afgesloten van de omgeving. Voordat zich in het lichaam granulomen vormen is er al een hele cascade van afweerreacties in gang gezet. De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat de eerste interactie tussen pathogeen en het

aangeboren immuunsysteem al invloed heeft op de mate en type immuunrespons dat gestart gaat worden. Een belangrijke familie van receptoren die betrokken is bij deze eerste interactie zijn de zogenaamde Toll-like receptoren (TLRs), die onder andere tot expressie komen op leukocyten. Het doel van dit onderzoek was om te kijken of genetische variaties in deze TLRs van invloed zijn op het krijgen van sarcoïdose of het beloop van de ziekte na het stellen van de diagnose.

Een van de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek is de gevonden relatie tussen de genetische variatie in vier TLRs en het optreden van een chronisch beloop van sarcoïdose. De producten van deze vier genen zijn allen betrokken bij de functie van Toll-like receptor 2 (TLR-2). Een veranderde werking van TLR-2 geeft mogelijk een verhoogde kans op het ontwikkelen van chronische ziekte bij patiënten met

sarcoïdose. Dit wordt deels bevestigd in invitro experimenten. Leukocyten van patiënten met de betreffende genetische variaties in TLR-2 produceren meer van het cytokine TNF-alpha dan leukocyten afkomstig van patiënten zonder de genetische variaties in TLR-2.

Het is bekend dat patiënten met een chronische vorm van sarcoïdose vaak een hogere concentratie van TNF-alpha in hun bloed hebben. TNF-alpha is onder andere belangrijk bij de vorming van granulomen. Medicijnen zoals Infliximab, die de werking van TNF-alpha tegengaan, worden reeds succesvol gegeven aan patiënten met chronische sarcoïdose. De experimenten in dit proefschrift suggereren een mechanisme waarbij genetische variatie in TLRs een verhoogde productie van TNF-alpha veroorzaken met als gevolg een grotere kans op het ontwikkelen van een chronisch beloop van de ziekte sarcoïdose.

Deze informatie geeft inzicht in de pathogenese van sarcoïdose en zou in combinatie met andere genetische data voorspellend kunnen zijn mbt het te verwachten ziektebeloop bij sarcoïdose patiënten. Gezien de relatie met TNF-alpha zou het eventueel ook van waarde kunnen zijn bij het voorspellen of een behandeling met infliximab kans van slagen heeft. Deze vraag zal hopelijk beantwoord kunnen worden naar aanleiding van een huidige studie waarbij patiënten met infliximab behandeling uitvoerig in kaart worden gebracht. Als laatste is het interessant om te onderzoeken of TLR-2 zelf geschikt is voor het ontwikkelen van nieuwe medicijnen tegen sarcoïdose.



Thijs Plokker

PER 1.1.12 UIT HET DAGELIJKS OOG, MAAR NIET UIT HET HART

Als geboren en getogen Hagenaar en de enige die dokter werd van de tien kinderen van een internist, had het voor de hand gelegen dat hij in Leiden zou studeren en een baan in Den Haag had aangenomen. Maar hij wou 'iets anders zien en doen' en kwam uiteindelijk via geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht en de coschappen in het (oude) St. Antonius Ziekenhuis terecht. Om daar tot aan zijn pensioen te blijven. Patiënten, collega's en alle anderen die hem kennen ten spijt; dat komt al in 2012.

De jonge jaren

Wie had dat gedacht, dat hij er niet meer weg zou gaan, toen hij in 1970 voor het eerst op de IC kwam werken. Als 'druppelteller eerste klasse', zoals hij trots vertelt. "Het was vrij saai, je viel er wel eens bij in slaap. Wat een heel gedoe was, want het was toch een verantwoordelijke baan. Eentje die goed betaalde ook, wel een tientje voor een avond van acht uur!" Hij had toen nog geen idee wat hij wilde worden. Eerst dacht hij aan het vak van huisarts maar hij kende, zoals hij zelf immer bescheiden zegt, "toen zijn beperkingen al". Dus koos hij voor een specialisme, en via een truc met de andere coassistenten werd hij 'ingeloot' voor de cardiologie aan het einde van zijn interne coschap, alwaar hij een goede indruk achterliet. Dat deed het vak ook bij hem, en zo ontstond een liefde die de rest van zijn leven zou duren. Bij zijn laatste jaar geneeskunde hoorde een half jaar wetenschap, en hij kwam terecht bij het 'Medisch Fysisch Instituut TNO', waar het Antonius in die tijd nauw mee samenwerkte. Het leidde uiteindelijk tot zijn promotie in 1978 op de automatisering van het ECG, in het bijzonder de diagnostiek van ritmestoornissen, 3 maanden voor hij klaar was met de opleiding. Hij was de laatste die nog door

van Nieuwenhuizen als opleider was aangenomen, en maakte de opleiding af onder prof. Brusckke. Hierna mocht hij blijven in het Antonius.

Cardioloog

"Toen ik begon, waren er twee cardiologen. Toen ik in de maatschap kwam was ik samen met Norbert van Hemel nr 5 en 6 binnen de maatschap, en waren er maar liefst 22 assistenten! Het Antonius was in die tijd een centrum dat dreef op de hartchirurgie. Het was het enige centrum in Nederland met echt grote aantallen en net als nu deden we veel nieuwe dingen. Er waren in die tijd wel mensen met bepaalde aandachtsgebieden, maar uiteindelijk deed iedereen vroeger alles. Ik had naast de ritme ook interesse in de congenitale en kindercardiologie. Samen met Norbert zou ik daarna de ritme gaan doen, maar toen kwam het dotteren! Sjeff Ernst (degene aan tafel op de foto op de volgende pagina; je ziet Thijs van achter) was hiervoor aangetrokken en begon er in 1980 mee in Nederland. Bij de eerste lukte het niet om de ballon op te blazen, bij de tweede niet om hem leeg te laten lopen. Bij de derde mocht ik erbij." Het leidde in de loop der jaren tot inmiddels legendarische spraakverwarringen.

Patiënten die al meermalen 'geplokkerd' zijn of zich afvragen of hij de uitvinder is van het 'plotteren'. (Het had gekund.) Inmiddels dottert hij sinds zijn rugproblemen niet meer, maar worden zijn dagen ruimschoots gevuld met supervisie van de echo- en verpleegafdelingen en zijn overvolle poli's. "Ik zou jou ook als cardioloog willen. Behalve je kennis en persoon ben je ook op het oog de ultieme dokter. Gedistingeerd, knap, lang, wijs..." "Tja. Als goede middelmaat kun je een eind komen door goede sociale vaardigheden." (een van zijn understatements)

Opleiden en Wetenschap

De middelmatige leraar vertelt. De goede leraar verklaart. De betere leraar toont aan. De ware leraar inspireert. (William Arthur Ward) Thijs doet het allemaal. "Ik ben er trots op door jou opgeleid te zijn. Maar vind je het niet jammer dat je nooit officieel opleider bent geworden? Al ben je het in de praktijk eigenlijk al jaren?" "Het is vaak aan de orde geweest, maar er was altijd wel iemand anders die het wilde zijn. En voor de leuke kanten van het opleider zijn hoeft je het niet te heten. Ik ben een teamplayer, ik doe niets voor het briefje of de titel. En ik denk dat ik het Antonius of de afdeling altijd belangrijker dan dhr Plokker



De dokters Ernst en Plokker aan het dotteren in het St. Antonius Ziekenhuis in april 1981

heb geacht."

"Er wordt wel eens zorgelijk opgemerkt dat er met de huidige wensen voor een betere werk-privé balans weinig ruimte is om generalist te worden. Denk je dat het anno 2011 nog mogelijk is om algemeen cardioloog te zijn én ruimte voor een leven daarnaast te hebben? Moet je dat nog wel willen?"

"Ik denk ook niet dat dat nu nog kan. De breedte en de diepte die er nu is; dat gaat niet meer samen. Maar je moet streven naar harmonie; een deel de diepte in en een deel de breedte."

"Patiëntenzorg, opleiding, onderzoek. Jij hebt wel altijd alles gedaan: je hebt ontzettend veel publicaties op je naam staan, de patiënten, assistenten en andere collega's adoreren je. Waar ligt nou echt jouw hart?"

"Een keuze maken binnen de cardiologie kan ik niet. Ik ben iemand die van heel veel dingen een heel klein beetje weet. Van de hedendaagse gedwongen keuze een subspecialisatie te kiezen zou ik gruwen. Maar mijn hart ligt in het omgaan met jong talent."

Antoniaan

"Ik ken niemand die zo Antoniaan in hart en nieren is als jij."

"Als ik terugkijk op mijn carrière ben ik trots op twee dingen. Toen ik hier kwam werken waren we een heel goed centrum in Nederland en golden we [zeker binnen de cardiologie] als de nummer één. Dat zijn we nog steeds. Dat is niet alleen dankzij mij, maar dat is ons nog altijd gelukt. Ten tweede het aantal gepromoveerden dat we telkens als perifeer ziekenhuis weer afleveren. Dat er naast al het doewerk nog ruimte is voor wetenschap, vervult me met zoveel trots. In het Antonius bewerkte promoties, dat is het mooiste wat er is."

Toekomst

"Op de dag dat jij stopt met cardioloog te zijn, ga ik ermee beginnen. Daar zit 33 jaar tussen. Wat is er veranderd?"

"In mijn tijd belde iedereen je of je al een baan had als je bijna klaar was, en dat is nu wel anders. Maar dat komt wel weer, als mijn generatie (al die 22 assistenten!) binnenkort allemaal pensioneert. En die onzekerheid is ook niet nieuw. In al die jaren, is er nooit een jaar geweest dat ik wist wat ik ging verdienen. Er waren altijd rampscenario's en het kwam altijd weer goed. En verder, verschil in jaren geeft automatisch een bepaalde vorm van gezag, dus ook dat komt vanzelf."

"Kun je wel afscheid nemen van de cardiologie? En terwijl het niet eens hoeft, want je wordt vast al voor van alles gevraagd."

"Het is wel een raar idee en ook een raar systeem: op 31/12 ben je nog 100% cardioloog en op 1/1 0%. Toch ben ik van plan cold turkey te stoppen. Ik troost me ermee dat het mijn tijd niet meer is. Ik ben het met veel huidige ontwikkelingen in de huidige gezondheidszorg oneens. En bovendien, ik ben een enthousiaste man, en goed in mensen enthousiast maken en houden. Maar ik vind het waardeloos om je met een vak te bemoeien als je er niet meer midden in zit. Maar gelukkig heb ik niet één passie. Mijn gezin, liefde voor mooie auto's, reizen, golf, er komt nu allemaal eindelijk meer tijd voor."

"Tot slot, heb je nog een advies voor de huidige jonge klaren?"

Hij lacht. "Maak je geen zorgen."

Maayke Sluman, AIOS Cardiologie



Journal of Vascular & Interventional Radiology 2011; 22(4):455-461

Effective Dose during Needle Interventions: Cone-beam CT Guidance Compared with Conventional CT Guidance

Braak SJ, van Strijen MJ, van Es HW, Nieuwstein RA, van Heeswijk JP

TOELICHTING

MARCO VAN STRIJEN, RADIOLOOG

Flat panel detectors op doorlichtsystemen (bv angiokamer) bieden de mogelijkheid om CT-achtige beelden te maken en deze te gebruiken voor planning en uitvoering van naaldinterventies. De afdeling radiologie heeft een voortrekkersrol in de wereld bij de ontwikkeling van deze techniek, in nauwe samenwerking met Philips. Sinds de introductie van deze cone-beam CT (CBCT) geleide interventietechniek zijn vrijwel alle CT geleide naaldinterventies uitgevoerd met deze nieuwe techniek. De verbeterde accuratesse en vooral de snelheid van deze procedures is reeds eerder door ons gepubliceerd. Een van de logische vervolgvragen is echter of er ook een gunstig effect te verwachten is op de stralingsdosis voor de patiënt die deze interventie ondergaat. Alle relevante parameters werden prospectief geregistreerd in het geval van CBCT en retrospectief voor een groep van de

meest recente conventionele CT geleide interventies. De interventies werden voor analyse verdeeld over vier anatomische gebieden. In vergelijking met de conventionele CT geleide techniek liet CBCT in alle vier de categorieën een duidelijke reductie van de effectieve dosis voor de patiënt zien.



PURPOSE

To determine effective radiation dose to patients during needle interventions with cone-beam computed tomography (CT) guidance and compare it with the dose during conventional CT-guided interventions.

MATERIALS AND METHODS

Cone-beam CT guidance is a recently developed technique with image acquisition on a flat-panel detector digital angiography system. It is based on a combination of acquired three-dimensional soft-tissue cone-beam CT, dedicated needle trajectory software, and fluoroscopy, providing stereotactic needle guidance. To analyze effective dose, we prospectively recorded

all contributing parameters necessary to calculate it in 92 needle interventions (in 88 patients [60 men]; mean age, 63.9 y) using a Monte Carlo program. For CT guidance, we retrospectively scored the necessary parameters during 137 needle interventions (118 patients [81 men]; mean age, 59.5 y) to calculate effective dose with a CT patient dosimetry calculator. The needle interventions were categorized in four regions.

RESULTS

Total mean effective doses with cone-beam CT guidance were 7.6 mSv in the upper thorax, 12.3 mSv in the lower thorax, 16.1 mSv in the upper abdomen, and 13.4 mSv in the lower abdomen. Effective doses with

uncollimated cone-beam CT alone were 2.0, 2.9, 4.2, and 3.5 mSv in the respective regions. Effective doses with CT-guided interventions were 13.0, 15.1, 20.4, and 15.4 mSv in the respective regions. Cone-beam CT guidance results in a reduction of 13%-42% of total effective dose compared with conventional CT guidance. The dose reduction is mainly attributable to cone-beam CT, not to fluoroscopy.

CONCLUSIONS

A new needle intervention technique with cone-beam CT guidance results in a considerable effective dose reduction for patients compared with conventional CT guidance.

HOE HEET JE?

JULES SCHAGEN VAN LEEUWEN,
GYNAECOLOOG



*'Voor wie mij liefheeft, wil ik heten'
Neeltje Maria Min*

Tijdens mijn studie werd me geleerd alle klachten van een patiënt onder één noemer te brengen. 'Mensen hebben geen 2 ziekten tegelijk', zei de hoogleraar. 40 jaar later weten ervaren dokters wel beter. Steeds meer mensen blijven in leven met meerdere kwalen, die afwisselend de boventoon voeren en elkaar onderling in wisselende mate beïnvloeden. Bovendien: ziekte clustert en zelden draagt iemand nog maar een enkel kruisje. Naarmate tijd van leven vordert, schijnt de duivel steeds vaker op dezelfde hoop. In een tijd van verregerende subspecialisatie zijn er echter steeds minder artsen die het vermogen hebben naar het geheel aan klachten te luisteren, ze te overzien en samen met de patiënt prioriteiten te stellen in de hiërarchie van diagnoses. Niet zelden kom je een patiënt tegen met een benoemde klacht, waar de patiënt van vindt dat het geen naam mag hebben. Hij heeft immers last van iets heel anders!


Nog erger voor de orgaanspecialist zijn de Onbegrepen Klachten. Voor behandelaars speelt dat onbegrepen klachten tot beschouwen; veel is nog onbekend en onbegrepen in de geneeskunde. Dat houdt zich slecht tot onze rol van alwetende. Bovendien blijken dit soort klachten vaak dermate therapieresistent dat ze ons confronteren met onze eigen machteloosheid. Zuchtend zien we de naam van zo'n patiënt weer op ons poli-lijstje staan als 'crux medicorum'. 'nomen est omen!' In meer praktische zin is van belang dat juist patiënten met onbegrepen klachten een fors beslag doen op de zorg. Er zijn er veel van en ze vragen relatief veel tijd en aandacht. Ruim de helft van alle patiënten die de poliklinieken Interne

Geneeskunde bezoeken lijdt aan onbegrepen buikklachten. Klachten die stuk voor stuk echter wel kunnen passen bij ernstige aandoeningen. Elk specialisme kent de onbegrepen klacht. En vrijwel geen specialisme heeft evidence based therapy beschikbaar voor deze patiënten, die door hun veelvoud aan exclusiecriteria nooit in trials participeren. De wereld waarin we leven is dermate complex dat ordenen en classificeren een belangrijke overlevingstaak is. Voor professionals is bewuste ordening een deel van het vak; we spreken van taxonomie. Een voorbeeld van toegepaste taxonomie is nosologie. Een bepaalde entiteit, in dit geval ziekte, wordt voorzien van een naam. Deze naamgeving en classificatie zijn belangrijk omdat (medisch) redeneren de beschikking vereist over taal. Voor dingen die geen naam hebben, bijvoorbeeld ziekten die niet als zodanig worden erkend, geldt als het ware dat ze niet bestaan. Voor professionals is voorts een eenduidige classificatie van belang om inhoudelijke misverstanden te voorkomen en daarmee onderlinge samenwerking mogelijk te maken.

Dat zelfs zo iets eenvoudigs (en vanzelfsprekends?) als de namen kennen van de personen met wie je werkt van vitaal belang is, is nog lang niet overal doorgedrongen. Onderzoek laat zien dat in hoog complexe acute situaties in operatiekamers tijdens diensten in een groot ziekenhuis men meestal niet de namen van aanwezigen kent. Het verplicht voor elke ingreep introduceren aan elkaar met naam en functie leidde tot betere en veiligere uitkomst¹. Logisch ook: je vraagt makkelijker aan Jantje of Pietje om even iets te doen, dan dat je anoniem maar wat roept. Kans dat je respons krijgt bij het benoemen

van een medewerker lijkt me ook groter. Het onderzoek liet ook zien dat de betrokkenheid van een ieder die zich even had voorgesteld toenam, vooral als men tevoren even had kunnen uitspreken waar men voor beducht was en wat extra aandacht kon vergen. De tijd dat de operateur in het 'theatre' (what's in a name?) de solist kon spelen, en de rest als anoniem achtergrondkoor fungeerde, kan niet meer, maar bestaat nog steeds...

Niet alleen voor professionals is naamgeving relevant. Ook voor patiënten is dit aspect van hun klachten en problemen essentieel. De wijze waarop mensen hun klachten beleven, en vooral de mate van hinder die zij erdoor ervaren, wordt namelijk in belangrijke mate bepaald door sociale steun en door het subjectieve gevoel ergens invloed op uit te kunnen uitoefenen. Zowel voor het mobiliseren van sociale steun als voor het kunnen uitoefenen van invloed, is het van belang klachten te kunnen verwoorden, bij voorkeur in sociaal geaccepteerde en (h)erkende termen. Het is vooral de medische beroepsgroep die bepaalt of bepaalde begrippen acceptabel zijn of niet, waarbij belangrijke culturele invloeden een rol spelen. Wie zich in Nederland beroept op termen als 'boze geesten' en 'voorouders' kan niet op veel steun rekenen. Wie zich daarentegen als een klok gedraagt en zegt 'opgewonden' dan wel 'van slag' te zijn, wordt begripvol bejegend. Het gebruik van dit soort *talige metaforen* maakt duidelijk dat het ontbreken van een universele en empirisch getoetste 'waarheid' geen obstakel is voor medisch handelen... Als het beestje maar een naam heeft....

¹) Atul Gawande; *the checklist manifesto*. Metropolitan books, New York 2010. 

Invloed van genetische variaties en geneesmiddelinteracties op de respons van trombocytenuitstroomremmers



ANKIE HARMSZE, ZIEKENHUIS-
APOTHEKER IN OPLEIDING

Mijn proefschrift gaat over de invloed van genetische variaties en geneesmiddelinteracties op de respons van trombocytenuitstroomremmers. Bij het onderzoek waren drie afdelingen van het St. Antonius ziekenhuis betrokken: Klinische Farmacie, Cardiologie en Klinische Chemie.

De trombocytenuitstroomremmers clopidogrel en acetylsalicylzuur worden toegepast bij het voorkomen van trombotische complicaties na acuut coronair syndroom of een percutane coronaire interventie (PCI). De effectiviteit van clopidogrel kent een behoorlijke interindividuele variatie. Genetische variaties en geneesmiddelinteracties kunnen daar een rol bij spelen. De opname van de prodrug clopidogrel in de darmen wordt gemedieerd door het transporteiwit P-glycoproteïne. Na opname wordt clopidogrel door ondermeer de cytochroom P450 leverenzymen CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4/5 omgezet in de actieve metaboliet.

Een belangrijke studie in mijn proefschrift is de in het St. Antonius uitgevoerde POPular studie, een prospectief onderzoek bij patiënten die electief gedotterd werden en tot een jaar na de PCI werden gevolgd. Omdat van alle patiënten de bloedplaatjesreactiviteit werd gemeten, konden we de invloed van genetische variaties en geneesmiddelinteracties met clopidogrel op zowel de bloedplaatjesreactiviteit als op klinische eindpunten onderzoeken.

Belangrijke resultaten

In mijn proefschrift laat ik zien dat de genetische variaties CYP2C19*2 en CYP2C9*3 zijn geassocieerd met een verhoogde residuele bloedplaatjesreactiviteit en met een verhoogd risico op stent trombose, de meest ernstige complicatie na een PCI, die gepaard gaat met een hoge mortaliteit. CYP2C19*2 wordt door ongeveer 30% van de westerse bevolking gedragen, terwijl CYP2C9*3 bij 7-9% van de westerse bevolking voorkomt. Met betrekking tot geneesmiddelacties heb ik ondermeer gekeken naar de invloed van protonpompremmers op de respons op clopidogrel. Uit mijn promotieonderzoek blijkt dat zowel omeprazol als esomeprazol een negatieve invloed heeft op zowel de bloedplaatjesremmende werking van clopidogrel als op de concentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel. De concentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel wordt bij gelijktijdig gebruik van esomeprazol gehalveerd.

Gevolgen voor de praktijk

Het lijkt verstandig CYP2C19*2-genotyperingen uit te voeren bij patiënten die gedotterd worden. Het bewijs dat met

clopidogrel behandelde patiënten met één of meer CYP2C19*2-allelen na een PCI een grotere kans op ischemische complicaties hebben, is overtuigend. De uitkomst van de genotypering kan verwerkt worden in een algoritme waarin ook andere parameters zijn opgenomen, die geassocieerd zijn met een grotere kans op ischemische complicaties. Dit zijn bijvoorbeeld BMI, diabetes mellitus, een slechte linkerventrikelfunctie, co-medicatie en bloedplaatjesreactiviteit. Op basis van een algoritme kan dan besloten worden of de patiënt met clopidogrel moet worden behandeld of met prasugrel, waarvan de werkzaamheid minder beïnvloed wordt door genetische variaties in CYP2C19. In het St. Antonius ziekenhuis wordt een dergelijk algoritme al routinematig toegepast. Op basis van mijn onderzoeksresultaten (en in lijn met waarschuwingen van registratieautoriteiten) raad ik gelijktijdig gebruik van clopidogrel en omeprazol of esomeprazol af. Is het gebruik van een protonpompremmer geïndiceerd, dan lijkt pantoprazol de beste keus. Voor pantoprazol is het meeste bewijs dat het de werking van clopidogrel minder beïnvloedt.

Vervolgonderzoek

Prospectieve studies met klinische eindpunten zijn nodig om voorspellende algoritmen verder te ontwikkelen en te valideren. Ook moet onderzocht worden of genotypegestuurde farmacotherapie beter is in het voorkomen van ischemische complicaties bij patiënten een PCI ondergaan dan de standaard farmacotherapeutische strategie. Daarbij is kosteneffectiviteit ook een belangrijk item.



Lancet 2011;377(9782):2023-30.

Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, Voorn GP, van de Garde EM, Endeman H, Grutters JC, Bos WJ, Biesma DH.

TOELICHTING

SABINE MEIJVIS, AIOS INTERNE GENEESKUNDE

Een longontsteking is een van de meest voorkomende infectieziekten en leidt vaak tot een opname in het ziekenhuis. Een longontsteking wordt altijd behandeld met antibiotica. Antibiotica doden de bacterie maar doen niets aan de ontsteking die wordt veroorzaakt door de reactie van het lichaam op de bacterie. In dit onderzoek onderzochten wij of het toevoegen van een ontstekingsremmend middel aan de behandeling met antibiotica zorgt voor een sneller herstel.

We includeerden 304 volwassen patiënten met een longontsteking. Door loting werd bepaald of een patiënt 4 dagen het extra ontstekingsremmende middel (dexamethason) kreeg of een placebo. Het hoofddoel van het onderzoek was beantwoording van de vraag of

dexamethasone toevoeging leidt tot een kortere opnameduur. Patiënten die dexamethason kregen konden na gemiddeld 6,5 dag naar huis, terwijl mensen die placebo kregen gemiddeld 7,5 dag in het ziekenhuis moesten blijven. Verder was de kwaliteit van leven in de dexamethason groep op dag 30 na de longontsteking beter dan in de placebo groep. Dexamethason kent wel enkele bijwerkingen, vooral hoge suikerwaarden. Ernstige complicaties waren zeldzaam en kwamen voor in beide groepen.

Dexamethason gedurende 4 dagen kan de opnameduur van een longontsteking met een dag bekorten en dit verbetert de kwaliteit van leven van de patiënt.

BACKGROUND

Whether addition of corticosteroids to antibiotic treatment benefits patients with community-acquired pneumonia who are not in intensive care units is unclear. We aimed to assess effect of addition of dexamethasone on length of stay in this group, which might result in earlier resolution of pneumonia through dampening of systemic inflammation.

METHODS

In our double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned adults aged 18 years or older with confirmed community-acquired pneumonia who presented to emergency departments of two teaching hospitals in the Netherlands to receive intravenous dexamethasone (5 mg once a day) or placebo for 4 days from admission.

Patients were ineligible if they were immunocompromised, needed immediate transfer to an intensive-care unit, or were already receiving corticosteroids or immunosuppressive drugs. We randomly allocated patients on a one-to-one basis to treatment groups with a computerised randomisation allocation sequence in blocks of 20. The primary outcome was length of hospital stay in all enrolled patients.

FINDINGS

Between November, 2007, and September, 2010, we enrolled 304 patients and randomly allocated 153 to the placebo group and 151 to the dexamethasone group. 143 (47%) of 304 enrolled patients had pneumonia of pneumonia severity index class 4–5 (79 [52%] patients in the dexamethasone group and 64 [42%]

controls). Median length of stay was 6.5 days (IQR 5.0–9.0) in the dexamethasone group compared with 7.5 days (5.3–11.5) in the placebo group [95% CI of difference in medians 0–2 days; $p=0.0480$]. In-hospital mortality and severe adverse events were infrequent and rates did not differ between groups, although 67 (44%) of 151 patients in the dexamethasone group had hyperglycaemia compared with 35 (23%) of 153 controls [$p<0.0001$].

INTERPRETATION

Dexamethasone can reduce length of hospital stay when added to antibiotic treatment in nonimmunocompromised patients with community-acquired pneumonia.



Chest 2011; epub ahead of print

Characterization of chronic fatigue in sarcoidosis in clinical remission

Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJ, van den Bosch JMM, Grutters JC

TOELICHTING

INGRID KORENROMP, ONDERZOEKER LONGZIEKTEN

Vermoeidheid komt voor bij veel ziekten. Ook bij sarcoïdose. Veel sarcoïdose patiënten houden echter nog klachten als de arts geen aanwijzingen meer voor ziekte kan vinden. Chronische vermoeidheid is dan de hoofdklacht. Sarcoïdose is een ziekte waarbij ontstekingsverschijnselen, gekenmerkt door niet-verkazende granulomen, ontstaan in verschillende organen. Meestal zijn lymfeklieren en longen aangedaan. De oorzaak van sarcoïdose is onbekend. In 70% van de gevallen verdwijnen de klinische symptomen binnen een paar jaar. In Nederland zijn er 5000 tot 7000 sarcoïdose patiënten. Wanneer de percentages die uit het onderzoek voortkomen representatief zijn voor de hele populatie sarcoïdose patiënten, zouden zo'n 2000 patiënten lijden aan chronische vermoeidheid. Bij 1000 patiënten zijn de klachten zo ernstig dat zij voldoen aan de internationale criteria voor

chronisch vermoeidheidssyndroom. Deze vermoeidheid is zo ernstig dat patiënten niet in staat zijn hun dagelijkse bezigheden uit te voeren. Dit leidt regelmatig tot conflicten over arbeids(on)geschiktheid. Een belangrijke bevinding van het onderzoek is, dat de vermoeidheid begonnen is door de sarcoïdose. Dit is in overeenstemming met de algemene gedachte achter de studie: vermoeidheid ontstaat door de enorme immuunrespons die veroorzaakt is door de ziekte, in dit geval sarcoïdose. Dit wordt ook wel 'cytokine geïnduceerde ziektegedrag' genoemd. Vermoeidheid is hiervan een belangrijk kenmerk. Waarom deze vermoeidheid blijft aanhouden na het tot rust komen van de ziekte, is onbekend.

Een eerste stap om dat te achterhalen is het gedetailleerd en systematisch beschrijven van het probleem. Het artikel is een primeur: het beschrijft als eerste systematisch de karakteristieken van chronische vermoeidheid na sarcoïdose.

BACKGROUND

Sarcoidosis patients frequently complain of fatigue, even when sarcoidosis has come into clinical remission. Primary aim of this study was to assess the severity of fatigue in sarcoidosis patients in clinical remission and to characterize it according the international criteria for Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Furthermore, we evaluated whether fatigue is associated with depression and anxiety, health status, and patient-reported sleep quality, and recorded physical activity levels and muscle strength as objective assessments of fatigue.

METHODS

Data on 75 patients with sarcoidosis in clinical remission were obtained by

questionnaires (Checklist Individual Strength, Symptom Checklist-90, Beck Depression Inventory-primary care, Medical Outcome Score-short version-36), standardized interview (CFS-criteria), sleep diary, accelerometer and muscle strength tests.

RESULTS

Fatigue severity mean score in sarcoidosis patients in clinical remission was high (CIS-Fatigue severity: 30.5 ± 15.5), and criteria for CFS were met in 47% of fatigued participants. Median time since diagnosis was 9 years. Fatigue was associated with depression ($P = 0.01$), anxiety ($P = 0.013$) and reduced health status ($P < 0.001$). Scores on sleep quality were normal.

Physical activity levels were reduced in fatigued participants. Also muscle strength -particularly handgrip ($P = 0.006$) and quadriceps strength ($P < 0.001$) - was significantly associated with fatigue.

CONCLUSIONS

Fatigue in sarcoidosis patients in clinical remission is a frequent symptom and can be characterized as a severe and long-lasting problem, symptomatically similar to CFS. Psychological distress and reduced health status are associated with fatigue. Interestingly, we observed significantly reduced physical activity and muscle weakness in fatigued patients.



Clinical Microbiology & Infection 2010; 17(7):1091-4

Single-dose antibiotic prophylaxis for urinary catheter removal does not reduce the risk of urinary tract infection in surgical patients: a randomized double-blind placebo-controlled trial

van Hees BC, Vijverberg PL, Hoorntje LE, Wiltink EH, Go PM, Tersmette M.

TOELICHTING

BABETTE VAN HEES, AIOS MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Fluorochinolonen zijn een groep van bactericide breedspectrumantibiotica die ook oraal toegediend kunnen worden. Helaas is er een sterke toename van fluorochinolone-resistente micro-organismen. Dit lijkt sterk afhankelijk te zijn van de mate waarin fluorochinolonen worden voorgeschreven. De slogan "the more you use it, the sooner you loose it" is hier zeer van toepassing. Terughoudendheid is dan ook geboden. In het St. Antonius ziekenhuis werd bij het verwijderen van een CAD (catheter a demeure), profylactisch 3 dagen ciprofloxacine (een fluorochinolone) voorgeschreven. Wij onderzochten of dit daadwerkelijk effect heeft.

We hebben een dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studie uitgevoerd om het effect van een eenmalige dosis profylaxe (co-trimoxazol (n = 46) of ciprofloxacine (n = 43) versus

placebo (n = 51)) voor CAD verwijdering te onderzoeken op significante bacteriurie (SBU) (primaire uitkomstmaat) en urineweginfectie (UWI) in chirurgische patiënten met een CAD 3-14 dagen in situ. SBU werd bepaald direct na verwijdering van de CAD en UWI 12-14 dagen na CAD verwijdering. Na 12-14 dagen waren de incidenties voor SBU 19%, 19% en 33% voor de patiënten die respectievelijk ciprofloxacine, co-trimoxazol en placebo kregen (geen statistisch significant verschil). De incidenties voor UWI waren 3%, 0% en 3% voor de patiënten die respectievelijk ciprofloxacine, co-trimoxazol en placebo kregen (geen statistisch significant verschil). Gezien de resultaten van deze studie en de belangrijke kwestie van wereldwijd toenemende resistentie tegen antibiotica, concluderen wij dat er onvoldoende gronden zijn voor antibiotica profylaxe voor CAD verwijdering.

ABSTRACT

We conducted a double-blind, placebo-controlled randomized trial to assess the effect of single-dose prophylaxis using co-trimoxazole (960 mg) (n = 46) or ciprofloxacin (500 mg) (n = 43) vs. placebo (n = 51) before urinary catheter removal

on significant bacteriuria (SBU) (primary outcome) and urinary tract infection (UTI) in surgical patients with scheduled bladder drainage for 3-14 days. SBU was determined directly after catheter removal, and UTI 12-14 days after catheter removal. After 12-14

days, incidences of SBU were 19%, 19% and 33% for patients receiving ciprofloxacin, co-trimoxazole and placebo, respectively (p ns), and incidences of UTI were 3%, 0% and 3% for patients receiving ciprofloxacin, co-trimoxazole and placebo, respectively (p ns)



International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2011; epub ahead of print en
Cancer Treatment Reviews 2011; 37(5):391-403.

Het Hodgkinlymfoom

Elena van Leeuwen , AIOS interne geneeskunde

Het Hodgkinlymfoom is een zeldzame vorm van lymfklierkanker die in Nederland jaarlijks bij ongeveer 400 patiënten wordt gediagnosticeerd. De ziekte komt voornamelijk voor bij jongvolwassenen, maar er is ook een incidentiepiek rond de leeftijd van 60 jaar. Na behandeling met combinatiechemotherapie met of zonder radiotherapie ligt het genezingspercentage tegenwoordig op meer dan 80%. Op de lange termijn hebben ex-Hodgkin patiënten echter een grote kans om behandeling-gerelateerde complicaties te ontwikkelen.

Het HORCIA-onderzoek

Tussen 2007 en 2010 heeft in het St. Antonius Ziekenhuis een cross-sectioneel onderzoek plaatsgevonden naar de lange termijn complicaties van chemotherapie en radiotherapie. Alle Hodgkinlymfoom patiënten die in ons centrum zijn behandeld of op onze polikliniek worden vervolgd, zijn benaderd. Het doel van het onderzoek is om de incidentie van asymptomatische hart- en vaatziekten te bepalen. De rol van de verschillende factoren gerelateerd aan de behandeling en traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten werden tevens onderzocht. In totaal hebben 81 Hodgkin patiënten een uitgebreid screeningsprogramma ondergaan bestaande uit anamnese en lichamelijk onderzoek door de internist, cardioloog en neuroloog, laboratoriumonderzoek, ECG, echocardiografie, CT-calciumscore, cardiale MRI, metingen van intima-media dikte en distensibiliteitscoëfficiënt van de a. carotis en de polsgolfsnelheid over de aorta.

Reviewartikel screening voor hart- en vaatziekten

Er zijn wereldwijd meerdere screeningsprogramma's voor lange termijn complicaties bij ex-Hodgkinlymfoom patiënten. Deze zijn met name gericht op het opsporen van secundaire maligniteiten, schildklierziekten en in mindere mate voor het vroegtijdig opsporen van hart- en vaatziekten. Aan de hand van de beschikbare literatuur hebben wij een voorstel gedaan voor een screeningsprogramma (fig. 1).

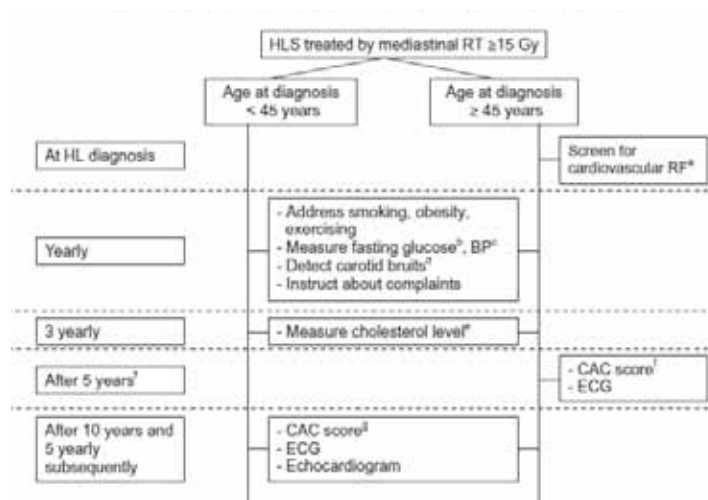


Fig. 1. Cardiovascular screening program in HL5. BP blood pressure; CAC, coronary artery calcium; ECG, electrocardiogram; HL5, Hodgkin lymphoma patients; RT, risk factor; RT, radiotherapy; ¹CAC, calcium score; ²RF, cardiovascular risk factors: hypertension, smoking, positive family history of cardiovascular disorder, history of cardiovascular disorder, history of previous cardiovascular disease or a high risk profile (including cardiovascular complaints), insulin fasting Hb, without RT to the mediastinum. ³Heart disease, medical according to the 2010 WHO guidelines. ⁴Smoking, RT as one risk factor for atherosclerosis. ⁵Heart hypertension according to the JNC 7 guidelines. ⁶Smoking, RT as one risk factor for atherosclerosis. ⁷In HL5 treated by cranial RT. ⁸Treat hypercholesterolemia according to the NCEP ATP III guidelines. ⁹Smoking, RT as a risk factor. ¹⁰Also perform measurement of CAC score after 5 years to HL5 < 45 years at diagnosis with ≥ 2 RT to cardiovascular disease. ¹¹In case of a CAC score ≥ 1, consider to a cardiologist for further assessment. If an increase is observed on additional testing and follow-up or a significant symptoms, repeat CAC score in 5 years in case of an improvement of the CAC score during subsequent testing. Information should be provided as well.

Spierszwakte na mantelveldbestraling

Tijdens het neurologisch onderzoek in het kader van de HORCIA studie bleken veel patiënten die bestraald waren geweest (met name door mantelveldbestraling) zwakte en atrofie te hebben van de nekspieren. Patiënten hadden veel klachten van pijn en moeheid van de nekspieren die belemmerend waren in het dagelijkse leven. Er bleek nooit eerder onderzoek te zijn gedaan naar de pathogenese van deze klachten. Bij de 12 patiënten met de meest ernstige klachten is aanvullend onderzoek verricht van de nek, schouder en armspieren (echografie en electromyografie). De zwakte en atrofie van de spieren gelegen binnen het bestralingsgebied bleken te berusten op spierschade waarschijnlijk veroorzaakt door progressieve schade aan microvascularisatie van de spieren. Hetzelfde mechanisme is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de gevonden schade aan de zenuwen die de spieren net buiten het bestralingsveld innervieren.



European Heart Journal 2011; 32(12):1508

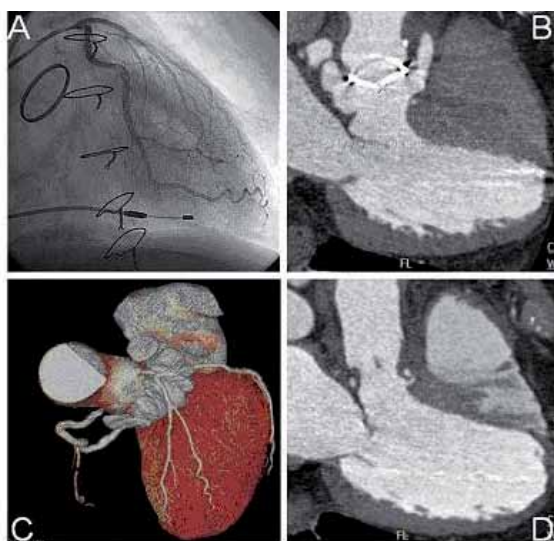
Left ventricular outflow tract pseudoaneurysm compromising blood flow through the left main coronary artery after mechanical aortic valve implantation

J. Schaap, E.B. Brinkman, R.H. Heijmen

TOELICHTING

JEROEN SCHAAP,
AIOS CARDIOLOGIE

Een 73 jaar oude patiënt met een voorgeschiedenis van mechanische aortaklep- en DDD pacemaker implantatie was verwezen naar ons ziekenhuis vanwege progressieve angina pectoris. Invasieve coronair angiografie (CAG) bracht systolische compressie van de hoofdstam van de linker coronairarterie aan het licht (Figuur A). Dit suggereerde het bestaan van een extracardiale massa. Vervolgens werd middels een hybride SPECT- en multislice CT-scanner zowel anatomische als functionele informatie verkregen. De CT scan toonde een groot pseudoaneurysma uitgaande vanuit de helft van de circumferentie van de linker ventrikel outflow tract (LVOT) (Figuur B). Het aneurysma reikte tot ver over de aortawortel. De hoofdstam en de proximale delen van de ramus descendens anterior (RDA) en de ramus circumflexus (RCx) lagen hierin ingebed (Figuur C). Myocard perfusie SPECT liet geen ischemie of infarct zien. De mogelijke verklaring hiervoor is gebalanceerde ischemie, of het feit dat de bloeddruk van de patiënt niet opliep door de belasting als gevolg van verhogen van de pacemaker frequentie. De uitgebreide dehiscentie van de aortawortel, ook in beeld gebracht door het schommelen van de aortaklep op het CAG, was de reden voor re-operatie met implanteren van een Bentall prothese. Een Bio-Valsalva 25mm prothese



Figuur A: Invasief coronair angiogram met systolische compressie van de hoofdstam van de linker coronairarterie.

Figuur B: CT coronairangiogram met het pseudoaneurysma uitgaande vanuit de linker ventrikel outflow tract.

Figuur C: Volume Rendered CT afbeelding met het pseudoaneurysma als een krans rond de aortawortel. Hoofdstam en proximale delen van de RDA en RCx liggen hierin ingebed.

Figuur D: CT coronairangiogram met de postoperatieve situatie; Bentall prothese ingebracht op het niveau van de mitralisklep annulus.

werd geïmplanteerd op het overgebleven deel van de LVOT, op het niveau van de mitralisklep annulus. Kweken afgenomen gedurende de operatie waren positief voor een Coagulase Negatieve Streptococ; het pseudoaneurysma kan het gevolg zijn van een laaggradig infectieus proces. Postoperatief werd patiënt behandeld met antibiotica gedurende zes weken. Momenteel, circa een jaar na de operatie, maakt patiënt het redelijk. Follow up middels multislice CT toonde geen paravalvulaire caviteiten of klepafwijkingen (Figuur D).

Een linker ventrikel outflow tract pseudoaneurysma is een zeldzame maar ernstige complicatie na een mechanische aortaklep implantatie. Het is geassocieerd met het bestaan van endocarditis en het ontwikkelen van angina pectoris. Chirurgische correctie is de behandeling van eerste keuze. Er bestaan verslagen van succesvolle stent implantatie in de hoofdstam en percutane sluiting van het pseudoaneurysma.



Inspiratie 2010: 20(2); 33-34

Informatiebehoefte is wisselend onder patiënten met COPD

Bianca van Buren, nurse practitioner COPD, afdeling longziekten

TOELICHTING BIANCA VAN BUREN

Patiënten met Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) hebben vaak met meerdere zorgverleners te maken. Van deze zorgverleners krijgen zij voorlichting. Het was echter niet duidelijk of deze voorlichting aansloot bij de informatiebehoefte van de patiënt. Uit literatuur blijkt dat er wel informatiebehoefte bestaat onder patiënten met COPD. Dit onderzoek bevestigt deze behoefte. De informatiebehoefte wisselt wel aanzienlijk tussen patiënten. De onderwerpen waarover deze patiënten informatie willen verschilt. Ook de specifieke vragen die patiënten over een onderwerp hebben verschillen. Naar aanleiding van de resultaten van dit onderzoek, is kritisch gekeken naar de huidige manier van voorlichting geven. Er zijn twee belangrijke veranderingen ingevoerd. Allereerst is er een voorlichtingskaart ontwikkeld.

Tijdens het consult bij de longverpleegkundige of verpleegkundig specialist kan de patiënt via deze voorlichtingskaart aangeven waar hij informatie over wil hebben. Daarnaast is er ruimte voor de patiënt om zelf onderwerpen aan te dragen. Door invoering van dit instrument is voor zowel de patiënt als de zorgverlener de globale inhoud van het consult duidelijk. Daarnaast vult de patiënt voorafgaand aan het consult bij de longverpleegkundige de Lung Information Needs Questionnaire (LINQ) in. Dit is een internationale vragenlijst, die ontwikkeld is om informatiebehoefte onder patiënten met COPD te meten. De LINQ is ook in dit onderzoek gebruikt. Door gelijktijdig gebruik te maken van deze instrumenten, heeft de zorgverlener inzicht in de informatiebehoefte van de patiënt en krijgt deze voorlichting op maat.

ACHTERGROND

Er is weinig onderzoek gedaan naar informatiebehoefte onder patiënten met COPD. Onder informatiebehoefte wordt, binnen dit onderzoek, verstaan: 'De behoefte aan informatie die een patiënt met COPD heeft over zijn ziekte of gevolgen van zijn ziekte'. Uit literatuur blijkt dat er informatiebehoefte bestaat onder deze patiënten. Binnen het Sint Antonius Ziekenhuis is niet onderzocht welke informatie een patiënt met COPD van zorgverleners wil krijgen. De voorlichting wordt niet afgestemd op de behoefte van de patiënt.

DOEL

Het doel van dit onderzoek is het verbeteren van de voorlichting aan patiënten met COPD

door de voorlichting af te stemmen op de informatiebehoefte van patiënten met COPD.

METHODE

Kwalitatief onderzoek middels het afnemen van halfgestructureerde interviews onder acht patiënten met COPD. De interviews zijn vastgelegd door middel van audioapparatuur en zijn letterlijk uitgetypt. De data analyse is gedaan middels codering via een startlijst. Daarnaast zijn enkele kwantitatieve data verzameld middels het afnemen van vragenlijsten, de LINQ.

RESULTATEN

De behoefte aan informatie wisselt van patiënt tot patiënt. De meeste behoefte aan informatie is er binnen het domein

ziekte. Deze informatiebehoefte kan aangeduid worden als matig. Patiënten willen informatie over de prognose van COPD en hoe men moet handelen bij toename van klachten. Er bestaat geringe informatiebehoefte binnen de domeinen behandeling en gevolgen van de ziekte. De uitkomsten van de interviews en de LINQ komen niet geheel overeen.

CONCLUSIES

Het onderzoek kan geen eenduidig antwoord geven op de onderzoeksvraag. De informatiebehoefte wisselt sterk onder de groep onderzochte patiënten. De informatiebehoefte moet per patiënt geëxploreerd worden, zodat voorkomen wordt dat de voorlichting niet aansluit bij de behoefte van de patiënt.



[JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY 2011; 64\(3\):244-245.](#)

MATURE FAT CELLS IN THE MYOCARDIUM OF PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX.

ADRIAENSEN MEAPM, **VAN OOSTERHOUT MFM**, FERINGA HHH, SCHAEFER-PROKOP CM, ZONNENBERG BA, PROKOP M.

Het was opgevallend dat bij routine CT scanning van de buik bij patiënten met tubereuze sclerose er typische vetfoci in de basale delen van het meegescande hart werden gezien. Doel van dit onderzoek was om na te gaan of deze foci op de CT scan ook bij histologisch onderzoek van het hart konden worden aangetroffen. Van 4 patiënten met tubereuze sclerose bleek hartweefsel in de weefselbank beschikbaar te zijn. Bij twee van deze patiënten werden inderdaad gebieden met uitgerijpte vetcellen aangetroffen. Dit lijkt een uniek fenomeen te zijn bij patiënten met tubereuze sclerose.



[JOURNAL OF THROMBOSIS & HAEMOSTASIS 2011; 9\(5\):909-916](#)

A CASE-CONTROL STUDY ON PLATELET REACTIVITY IN PATIENTS WITH CORONARY STENT THROMBOSIS

BOUMAN HJ, VAN WERKUM JW, BREET NJ, TEN CATE H, HACKENG CM, TEN BERG JM

Coronaire stent trombose is het plots tromboseren van een stent. Dit gaat vrijwel altijd gepaard met een acuut myocardi infarct (in 90% van de gevallen) en soms met de dood (in ongeveer 25% van de gevallen). Uit eerder onderzoek weten we inmiddels dat stent trombose multifactorieel bepaald is. Echter, niet alle risicofactoren zijn bekend. In deze case-control studie van Bouman en collega's werd gekeken naar de mogelijke bijdrage van een verhoogde bloedplaatjesreactiviteit ondanks aspirine en clopidogrel therapie op het optreden van een coronaire stent trombose. Het bleek dat een verhoogde bloedplaatjesreactiviteit vooral een belangrijke rol speelt bij patiënten die getroffen werden door een vroege stent trombose (<30 dagen na index PCI).



[EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE 2011; 13\(5\):513-517](#)

THE FUROSEMIDE DIAGNOSTIC TEST IN SUSPECTED SLOW-ONSET HEART FAILURE: POPULAR BUT NOT USEFUL

KELDER JC, CRAMER MJ, RUTTEN FH, PLOKKER HW, GROBBEE DE, HOES AW

Als aanvullende test om slow-onset chronisch hartfalen vast te stellen, wordt door met name huisartsen de zogenaamde 'loop-diuretic-test' of 'furosemide test' gebruikt (gebaseerd op o.a. de Framingham Heart Study, 1971). Het testcriterium voor hartfalen bestaat uit meer dan 4,5 kg gewichtsverlies binnen 5 dagen na behandeling met een lis-diureticum. Het gebruik van de furosemide test door huisartsen en de diagnostische nauwkeurigheid van deze test is in patiënten met een verdenking op hartfalen onderzocht. Van de 47 patiënten die een furosemide test hadden ondergaan zijn in een hartfalen centrum 12 patiënten (25%) gediagnosticeerd met hartfalen, waarbij de parameters gewichtsverlies en verlichting van symptomen niet geassocieerd waren met hartfalen. Het gebruik van de furosemide test als een aanvullende test bij presentatie met verdenking chronisch hartfalen kan hiermee niet onderbouwd worden.



[ANNALS OF THORACIC SURGERY 2011; 91\(4\):1135-1140](#)

AORTIC REOPERATION AFTER FREESTANDING HOMOGRAFT AND PULMONARY AUTOGRAFT ROOT REPLACEMENT.

MALVINDI PG, **VAN PUTTE BP**, LEONE A, HEIJMEN RH, SCHEPENS MA, MORSHUIS WJ

De auteurs beschrijven de lange termijn resultaten (gemiddelde follow-up 3.5 jaar) van een reoperatie aan de aortaklep bij 53 patiënten die eerder een biologisch klep ontvingen (homograaft of autograaft). De peri-operatieve mortaliteit bedroeg 3.8%. De procedure verliep zonder complicaties bij 52%. De 5- en 8-jaars overleving bedroeg respectievelijk 90% en 77%. Slechts 3% onderging binnen 8 jaar wederom een hartoperatie in het kader van aortakleppathologie.



PHARMACOGENOMICS 2011; 12(2):141-144

CYP2C19 AND ABCB1 GENES AND INDIVIDUALIZED TREATMENT WITH CLOPIDOGREL

PETERS BJ, HARMSZE AM, TEN BERG JM, MAITLAND-VAN DER ZEE AH, TJOENG MM, DE BOER A, DENEER VH

Genetische varianten in *ABCB1* en *CYP2C19* zorgen voor verminderde absorptie en activiteit van clopidogrel. Deze editorial beschrijft een kort overzicht van de literatuur en klinische implicatie omtrent de invloed van genetische varianten in het *ABCB1* en *CYP2C19* gen op de effectiviteit van clopidogrel in het voorkomen van trombose na een acuut coronair syndroom of percutane coronaire interventie. Er is voldoende bewijs om de status van het *CYP2C19* gen routinematig te bepalen en op basis daarvan te behandelen met clopidogrel, dan wel prasugrel. Additionele genetische factoren zoals *ABCB1* en andere klinische karakteristieken moeten de toekomstige behandeling met plaatjesaggregatieremmers verder individualiseren.



EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 2011 (EPUB AHEAD OF PRINT)

PHARMACOKINETICS AND PROTEIN BINDING OF CEFAZOLIN IN MORBIDLY OBESE PATIENTS

VAN KRALINGEN S, TAKS M, DIEPSTRATEN J, VAN DE GARDE EM, VAN DONGEN EP, WIEZER MJ, VAN RAMSHORST B, VLAMINCKX B, DENEER VH, KNIBBE CA

In deze studie werd de farmacokinetiek van een eenmalige toediening van 2 gram cefazoline als chirurgisch profylacticum tegen wondinfecties geëvalueerd bij patiënten met morbide adipositas (gewicht: 112-260 kg; BMI: 38-79 kg/m²). De cefazoline klaring bleek negatief gecorreleerd met de leeftijd maar niet met de BMI. Het distributievolume bedroeg 13.0 ± 3.1 liter en was positief gecorreleerd met de BMI. Bij alle patiënten bleef de vrije cefazoline concentratie tot vier uur na toediening boven de 1mg/l, ruimschoots boven de minimaal remmende concentraties van *Staphylococcus aureus* in Nederland (de belangrijkste verwekker van postoperatieve wondinfecties).



STROKE 2011; 42(4):965-971

RESTENOSIS AFTER CAROTID SURGERY: THE IMPORTANCE OF CLINICAL PRESENTATION AND PREOPERATIVE TIMING

VAN LAMMEREN GW, PEETERS W, DE VRIES JP, DE KLEIJN DPV, DE BORST GJ, PASTERKAMP G, MOLL FL

Na een carotis end-arteriectomie (CEA) is er een risico op re-stenose. In deze cohort studie is onderzocht of dit risico samenhangt met klinische verschijnselen als een TIA of beroerte en of dit belangrijk is voor de timing van de ingreep. 1203 patiënten die een CEA ondergingen tussen 2002 en 2003 werden geïncludeerd. Follow-up, 1 jaar na CEA, bekeek de doorgankelijkheid van de halsslagader middels gestandaardiseerde duplex, waarbij een vernauwing van >50% aan de geopereerde kant werd geïdentificeerd als re-stenose. Ten opzichte van asymptomatische patiënten vertoonden de patiënten met een TIA (odds ratio 0.49) en beroerte (odds ratio 0.56) een kleinere kans op re-stenose 1 jaar na CEA. Tevens werd in een subgroep analyse aangetoond dat CEA binnen 30 dagen na een beroerte het risico op re-stenose verkleint.



EUROPEAN UROLOGY 2011; 60(1):159-66

MANAGEMENT OF ADULT ANTERIOR URETHRAL STRICTURE DISEASE: NATIONWIDE SURVEY AMONG UROLOGISTS IN THE NETHERLANDS

VAN LEEUWEN MA, BRANDENBURG JJ, KOK ET, VIJVERBERG PLM, BOSCH JLH

In een nationale enquête onder urologen is gekeken naar de behandeling van anterieure urethrale stricturen bij volwassenen. Endoscopische urethrotomie werd door 97% en urethraplastiek door 23% van de urologen verricht. Urethraplastiek werd slechts door 13% van de urologen jonger dan 50 jaar verricht. Urethraplastiek wordt door de meeste urologen gezien als behandelingsoptie na een falende endoscopische urethrotomie, echter gestandaardiseerde follow up voor het meten van het succes van de endoscopische behandeling ontbreekt. Gezien het feit dat slechts een kleine groep van met name oudere urologen urethraplastieken uitvoert, lijken scholingsprogramma's noodzakelijk om een hoge standaard van zorg te waarborgen voor de behandeling van anterieure urethrale stricturen bij volwassenen.



Publiceren met bruisende en prikkelende onderzoeksresultaten?

ELLEN TROMP, METHODOLOOG

De productie van wetenschappelijke kennis neemt steeds sneller toe. Wereldwijd zien we in de afgelopen 20 jaar een verdubbeling van het aantal wetenschappelijk artikelen. Momenteel verschijnen per dag de resultaten van 75 nieuwe medisch-wetenschappelijke onderzoeken en 11 systematische reviews¹. Ook in Nederland is deze toename van wetenschappelijk onderzoek te zien. Zo is het aantal promovendi in de gezondheidszorg in de afgelopen twee decennia meer dan verdubbeld. In 1990 promoveerden circa 470 mensen terwijl in 2010 dit aantal toenam tot ruim 1160. Sinds vijf jaar zijn de vrouwelijke promovendi in de gezondheidszorg in de meerderheid. Twintig jaar terug was de verhouding man-vrouw respectievelijk 76% en 24%, nu is dat gekanteld naar een verhouding van 47% en 53%².

Decline effect

De grote hoos aan artikelen die aangeboden wordt aan de vaktijdschriften zorgt voor concurrentie om de onderzoeksresultaten gepubliceerd te krijgen. Snelheid is hierbij belangrijk, anders gaan rivaliserende onderzoeksinstituten met de eer strijken. Daarbij zijn wetenschappelijke vaktijdschriften dol op onderzoeken met verrassende en positieve bevindingen. Om aan bovenstaande eisen te kunnen voldoen zien we een tendens van vluchtige en bruisende uitkomsten die bij nader inzien niet altijd kloppen.

‘Eén paasei per dag beschermt het hart’, ‘Verminderend risico op darmoliepen door antioxidanten’, ‘Stof in pepernoten kanker- verwekkend’, ‘Vaker borstkanker bij linkshandige vrouwen’ of ‘Rode wijn beschermt tegen hart en vaatziekten’. Dit zijn voorbeelden van verrassende onderzoeksresultaten die prikkelen en aanzetten tot meer onderzoek. Echter in de praktijk zien we dat deze spraakmakende resultaten in vervolgonderzoek soms ineens beginnen af te brokkelen. Dit verschijnsel noemen we het decline effect³.

Bruisende resultaten?

Het meest geciteerde artikel over dit onderwerp van de afgelopen tijd is een stuk uit PLOS Medicine van epidemioloog John Ioannidis (hoogleraar Stanford University in de VS)⁴. Op elegante wijze laat hij zien dat veel medisch onderzoek dat wordt gepubliceerd niet klopt. Eén op de zeven toonaangevende onderzoeksresultaten uit de drie medische toptijdschriften (British Medical Journal, The Lancet en JAMA) wordt in vervolgonderzoek weersproken of afgezwakt. Zeker als het onderwerp modieus is, het effect klein en de onderzoeker betaald wordt door de farmaceutische industrie.

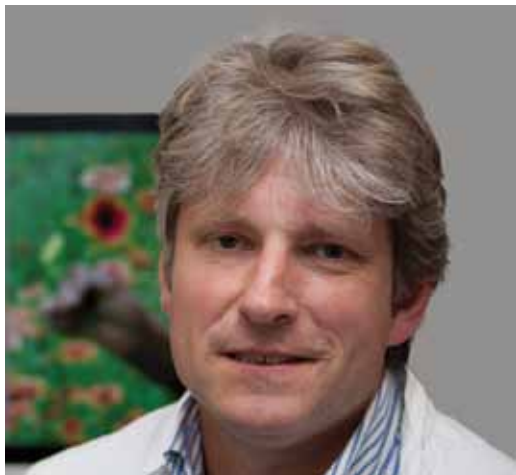
Toevallige uitschieters

Natuurlijk kan zo’n onderzoeksbevinding een toevallige uitschieter zijn. Toevallige uitschieters kunnen met beperkte groepgroottes nooit helemaal uitgesloten worden. Maar met een goed ontworpen vervolgonderzoek kan zo’n bevinding vrij snel rechtgetrokken

worden. Helaas gebeurt dat vaak niet. Ook wetenschappelijke tijdschriften hollen achter de spraakmakende onderzoeksresultaten aan. Door hun enthousiasme kan zo’n bevinding jaren in stand gehouden worden. Positieve onderzoeksresultaten die het effect bevestigen worden gepubliceerd terwijl negatieve bevindingen geweigerd worden. Niet alleen onderzoek met kleine aantallen maar ook methodologisch gecompliceerde onderzoeken kunnen oorzaak zijn van het decline effect. Bijvoorbeeld retrospectief onderzoek naar het effect van meeroken op longkanker. Dit zijn vaak onderzoeken met grote groepen en veel verwarring. Het decline effect is dan te verklaren door vervolgonderzoeken die verwarrende en complicerende factoren steeds verder uit elkaar rafelen.

Literatuur

1. Medische studie is vaak onnodig en blijft ongebruikt. NRC 23-09-2010
2. Jaarboek onderwijs in cijfers (CBS) <http://www.cbs.nl/NR/rdonlyres/8309B176-A48E-4493-A301-A80C2558B57E/0/20092f162pub.pdf>
3. De Vloek van het winnende bod. Margriet van der Heijden NRC 05-03-2011
4. Why most published research findings are false. J.P.A. Ioannidis, PLoS Medicine, August 2005, p696-701



Functioning with leprosy impairments in The Netherlands: the consequences and diagnosis of foot abnormalities

ERIK SLIM, REVALIDATIEARTS

Ondanks de vooruitgang in het opsporen en behandelen van leprapatiënten, zijn er veel mensen die restverschijnselen hebben overgehouden aan hun lepra infectie. Deze restverschijnselen kunnen leiden tot beperkingen in activiteiten van het dagelijks leven en tot belemmeringen in de sociale participatie. De neuropathische voet is een van de belangrijke restverschijnselen van lepra en kan leiden tot ulcera en vervolgens infecties waardoor soms een amputatie van een onderbeen noodzakelijk is. Dit proefschrift gaat in op de lange termijn gevolgen van de restverschijnselen van lepra en in het bijzonder de gevolgen van de neuropathische voet.

Allereerst werd een vragenlijstonderzoek verricht (onder 82 ex-lepra patiënten woonachtig in Nederland) naar de gevolgen van restverschijnselen als gevolg van lepra op het functioneren in het dagelijks leven. Mensen ervaren veel problemen met huishouden, werkactiviteiten, en loopactiviteiten en ervaren veel belemmeringen in participatie. De ernst van de voet-, hand- en oogafwijkingen waren gerelateerd aan de ervaren problemen in activiteiten en participatie. Gezien de hoge prevalentie van functionele beperkingen, dient een revalidatiebehandeling overwogen te worden in een substantieel gedeelte van de mensen.

In een subgroep van 39 mensen werd gekeken naar de relatie tussen voetafwijkingen, het lopen en de voetdruk. De mensen die beperkingen ervaren in hun loopactiviteiten, hadden een verminderde loopvaardigheid (gemeten met een looptest) en meer ernstige voetafwijkingen. Echter, de ervaren beperkingen waren niet gerelateerd aan het dagelijks aantal stappen (gemeten met een

stappenteller) wat mogelijk verklaard kan worden doordat mensen hun ervaren beperkingen afstemmen op hun eigen behoeften. Deze resultaten geven aanknopingspunten voor revalidatiebehandeling om de loopvaardigheid te verbeteren met als doel de beperkingen in het dagelijks leven te verminderen. Verhoogde voetdruk wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van ulcera bij een neuropathische voet. Verhoogde voetdruk werd in bijna de helft van onze studiepopulatie gevonden en vooral in de voorvoet. Specifiek de in-de-schoen gemeten druk was verhoogd bij mensen met een actief voetulcus. Omdat mensen met een (actief) voetulcus minder actief waren, leidde dit niet tot een toegenomen dagelijks geaccumuleerde stress. De verhoogde voetdruk en vervolgens het voetulcus lijkt dus het resultaat van het dragen van schoenen met onvoldoende drukverlaging.

Het tweede gedeelte van het proefschrift beschrijft radiologische studies en gaat in op het mogelijk belang van MRI bij de vroege

opsporing van neuropathische voet complicaties zoals ulcera en osteomyelitis. MRI-onderzoek bij een klinisch asymptomatische neuropathische voet laat een onderbreking zien van het subcutane vet onder het MTP 1 gewricht. Omdat deze MRI afwijkingen gerelateerd zouden kunnen zijn aan het ontwikkelen van een toekomstig voetulcus werd een follow-up studie verricht. Deze follow-up studie laat zien dat deze veranderingen van het subcutane vet onder MTP 1 niet noodzakelijkerwijs hoeft te leiden tot een toekomstig voetulcus. Verder blijkt dat MRI een belangrijke diagnostische modaliteit is voor het detecteren van osteomyelitis in voeten met langer bestaande neuropathie en neuro-osteopathie en die klinisch verdacht zijn voor osteomyelitis. Ook is MRI een gevoelige methode om osteomyelitis aan te tonen in neuropathische voeten met minimale complicaties zonder een klinische verdenking op osteomyelitis.

Thuisbehandeling van longembolieën: richtingen voor risico inschatting

MARIËTTE AGTEROF,
AIOS INTERNE GENEESKUNDE



De komende jaren zal de plaats van de vroege behandeling van laag risico longembolie-patiënten gaan veranderen. Door de laag molecuair gewicht heparinen en de introductie van andere, nieuwere antistollingsmiddelen zal een aanzienlijk aantal longembolie-patiënten direct na het stellen van de diagnose thuis worden behandeld. Dit proefschrift geeft meer inzicht in de risico inschatting bij longembolie-patiënten met het doel bij te dragen aan de ontwikkeling en implementatie van richtlijnen voor thuisbehandeling van laag risico patiënten. Uit enkele in dit proefschrift beschreven studies blijkt dat een hoge pols en een hoge NT-proBNP waarde sterke voorspellers zijn voor het optreden van complicaties gedurende de eerste periode na de diagnose longembolie en dat lage waarden de kans op complicaties zeer klein maken.

In een multicenter studie hebben we hemodynamisch stabiele longembolie-patiënten met een NT-proBNP waarde

< 500 pg/ml thuis behandeld. Van de 351 patiënten die zich op de SEH presenteerden met een bewezen longembolie, konden er 152 (43%) thuis worden behandeld. Gedurende de eerste 3 maanden na de diagnose longembolie traden er bij deze 152 patiënten geen complicaties op. De patiënten bleken zeer tevreden te zijn over de thuisbehandeling. Wij concluderen dan ook dat thuisbehandeling van hemodynamisch stabiele longembolie-patiënten met een lage NT-proBNP waarde veilig is. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of thuisbehandeling op basis van hemodynamische stabiliteit, zonder bepaling van het NT-proBNP, net zo veilig is.

Om criteria voor thuisbehandeling van laag risico longembolie-patiënten te ontwikkelen, is het relevant te weten of de kwaliteit van antistolling van de patiënten die vroeg ontslagen zijn, vergelijkbaar is met de kwaliteit van antistolling van de patiënten die in het ziekenhuis opgenomen zijn geweest tot de INR goed was. Dit proefschrift

beschrijft een studie waaruit blijkt dat er geen verschil is in kwaliteit van de antistolling tussen de hierboven beschreven twee groepen. Wel blijkt dat vroeg ontslagen longembolie-patiënten meer tijd nodig hebben om een adequate INR te bereiken dan laat ontslagen patiënten, omdat in de eerste groep de frequentie van de INR metingen lager is. Ook blijkt dat in beide groepen bij veel patiënten de laag molecuair gewicht heparinen te vroeg worden gestaakt en vaak niet de geadviseerde minimale vijf dagen worden gegeven.

Verder onderzoek zal bijdragen aan de ontwikkeling van richtlijnen voor de behandeling van longembolie-patiënten in de thuissituatie. Thuisbehandeling is plezierig voor de patiënt en reduceert de kosten voor de gezondheidszorg. Echter, de belangrijkste focus bij thuisbehandeling blijft de patiëntveiligheid.



KOENE VAN DER SLOOT,
AIOS ANESTHESIOLOGIE

Aldosteronblokkade wordt in meerdere studies gunstig geassocieerd met betrekking tot de prognose na een acuut myocard infarct (AMI) en chronisch hartfalen. Omdat het voorschrijven van een aldosteron antagonist bij deze patiënten op onze ICU bij mijn weten geen 'common practice' is, leek het mij een goed onderwerp voor een Critically Appraised Topic (CAT).

Ik vroeg mij af: *Wat is de toegevoegde waarde van een aldosteron antagonist voor een patiënt na een recent AMI met Linker Ventrikel (LV) dysfunctie en klinisch hartfalen op onze ICU?*

Patient	Patiënten met hartfalen na een AMI
Intervention	Best medical care + aldosteron antagonist
Control	Best medical care
Outcome	Cardiovascular mortality, Cardiovascular events, All cause mortality, Adverse events

Een search in PubMed en Embase leverde in totaal 64 hits waarvan er na screening van titel en abstract vier artikelen overbleven; één systematische review en drie studies waarvan alle resultaten verkregen waren uit de dataset van de Eplerenone Post Acute

Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS trial)¹⁻³. Een reference cross check van de review leverde geen nieuwe hits op⁴.

Na critical appraisal bleek het hoofdartikel van de EPHESUS trial (Level of Evidence 1b) de onderzoeksvraag het best te beantwoorden¹. Dit is een multicenter (37) trial waarin 6642 patiënten 3-14 dagen post AMI met aantoonbare LV dysfunctie en klinisch hartfalen gerandomiseerd werden voor optimal medical care + 25mg Eplerenone/dag en na 4 weken 50mg/dag (interventie groep) versus optimal medical care + placebo (controle groep). In deze trial werd gemiddeld 16 maanden (range 0-33) primair gekeken naar het optreden van mortaliteit en de oorzaken hiervan. Tevens werd gekeken naar het optreden van significante adverse events zoals hyper- en/of hypokaliëmie.

Aangetoond werd dat de interventiegroep een significant betere overall survival had gedurende de follow-up periode (RR=0.85 [CI 0.75-0.96], P=0.008, Number Needed to Treat (NNT)=50). Daarbij deden zich ook significant minder fatale cardiale events voor (RR=0.87 [CI 0.79-0.95], P=0.002, NNT=33). Er werd ook aangetoond dat er significant meer ernstige hyperkaliëmie (>6.0mmol/L) voorkwam in de interventiegroep (5.5% vs 3.9%, p=0.002), met name bij de patiënten met een verminderde creatinine klaring (<50ml/min) bij inclusie. Volgens de onderzoekers kon echter geen van de sterfgevallen in de interventiegroep worden toegeschreven aan het optreden hiervan. Uit de onderzoeksgegevens bleek dat 25% van de fatale events <30 dagen na randomisatie optrad. Uit een post-hoc analyse binnen deze periode bleken de eerder benoemde eindpunten wederom significant te verschillen tussen beiden groepen². Een tweede post-hoc analyse naar het moment van starten toonde een significantie aan indien <7 dagen na het AMI met aldosteronblokkade werd gestart³. Deze analyse heeft een zwakke statistische power.

Geconcludeerd wordt dat het toevoegen van een aldosteron antagonist aan optimale therapie na AMI met klinisch hartfalen een significante verbetering geeft van de overleving en een reductie van cardiale sterfte. Resultaten uit post-hoc analyses duiden er tevens op dat aldosteronblokkade bij deze patiënten mogelijk het meest effect heeft indien vroeg gestart wordt na de hemodynamische stabilisatie. Verder onderzoek hiernaar moet dit definitief aantonen. Om ernstige hyperkaliëmie te voorkomen is monitoring van het serum kalium geïndiceerd.

De conclusies en aanbevelingen uit de EPHESUS trial zijn goed uitvoerbaar op onze ICU en het is dan ook mijn aanbeveling dat deze selecte patiëntencategorie ingesteld wordt op een aldosteron antagonist.

Referenties

- [1] Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction 2003 NEJM; Pitt B, Remme W, Zannad F et al.
- [2] Eplerenone Reduces Mortality 30 Days After Randomization Following acute Myocardial Infarction in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure 2005 Journal of American College of Cardiology; Pitt B, White H, Nicolau J et al.
- [3] Timing of Eplerenone Initiation and Outcomes in Patients with Heart Failure After Acute Myocardial Infarction Complicated by Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights from the Ephesus trial 2009 European Journal of Heart Failure; Adamopoulos C, Ahmed A, Angioi M et al.
- [4] Aldosterone Blockade and Left ventricular dysfunction: A systematic review of Randomized Clinical Trials 2009 European Journal of Heart Failure; Ezekowitz J and McAlister F

ANTWOORD

SANNE DE BOER, AIOS RADIOLOGIE

Periostale verdikking zonder aantasting van het bot. Differentiaal diagnostisch is peri-ostitis op basis van hypertrofische pulmonale arthropathie (syndroom van Pierre-Marie-Bamberger) dan het meest waarschijnlijk.

TOELICHTING

Het syndroom van Pierre-Marie-Bamberger of hypertrofische pulmonale arthropathie (HPA) bestaat uit clubbing van de vingers en periostitis van lange pijpbeenderen. Het is geassocieerd met longkanker en andere pulmonale pathologie en uit zich doordat patiënten vaak symmetrisch pijnlijke gewrichten hebben. Meestal betreft dit de enkel, knie, pols en elleboog, maar metacarpalen, metatarsalen en phalangen kunnen ook meedoen. Bij patiënten met longkanker is HPA sterker geassocieerd met non-small cell lung carcinoma (NSCLC) dan met small-cell-lung carcinoma (SCLC) en er wordt een prevalentie beschreven variërend van 4-32% in patiënten met longkanker.

Een exacte pathogenese is nog niet opgehelderd. Er wordt gedacht dat pulmonale shunting (rechts-links shunt)



figuur 3



figuur 4

er voor zorgt dat bepaalde groeifactoren, welke normaal door de long worden geïnactiveerd, in de arteriële circulatie komen. Deze groeifactoren zijn o.a. platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) en thrombocyten. Een hypothese is dat thrombocyten en megakaryocyten, welke normaal in de pulmonale circulatie gefragmenteerd worden, in de arteriële circulatie komen en ophopen in de capillaire vaten, waar groeifactoren vrijkomen. Deze lokale release van groeifactoren zorgt voor proliferatie van fibroblasten en osteoblasten. Deze zorgen dan voor clubbing en periostale verdikking. De behandeling bestaat uit het reseceren van de maligniteit. Indien de tumor niet

resectabel is, bestaat de behandeling uit NSAID's, bisfosfonaten en eventueel palliatieve chemotherapie.

BEELDVORMING (FIGUUR 3 EN 4)

- Multipel botten zijn aangedaan.
- Er is een periostale reactie zichtbaar zonder onderliggende ossale afwijking.
- Meestal is de verdikking van het periost regulair en lineair, maar soms kan dusdanig uitgebreid zijn dat het een botvormende tumor lijkt.
- Klinische presentatie; clubbing van vingers, gewrichtspijn.

Indien een patiënt niet bekend is met pulmonale pathologie, kan dit soms leiden tot vroege detectie van longkanker.

COLOFON

HOOFDREDACTIE

Dr. ir. H.J.T. Ruven
Dr. H.R. Koene
Mevr. drs. M.B.A. Wilhelm

REDACTIE

Dr. E.M.W. van de Garde
Mevr. Dr. G.J. Herder
Drs. M. van Iterson
Dr. M.C. Post
Mevr. Ir. C.P.M. Sloof
Dr. M.F.J. Stolk
Mevr. dr. E. Tromp
Mevr. A. van der Veen
MScN
Dr. B.J.M. Vlaminckx
Mevr. dr. M.M.J. van der Vorst
Dr. J.W. van Werkum

FOTOGRAFIE

Afdeling Fotografie van
Antonius Academie

VORMGEVING

Repro St. Antonius
Ziekenhuis

DRUK

Koro Print BV

VERZENDING

BIGA groep

REDACTIEBUREAU

Antonius Academie
Afdeling Medische
Opleidingen
F 1
St. Antonius Ziekenhuis
Postbus 2500
3430 EM NIEUWEGEIN
Op dit adres worden kopij
en correspondentie over
artikelen verzameld

AANSPRAKELIJKHEID

Het St. Antonius
Ziekenhuis noch de
redactie zijn aansprakelijk
voor de inhoud van de
opgenomen artikelen.
Niets uit dit tijdschrift
mag openbaar worden
gemaakt door middel
van druk, microfilm of op
welke wijze ook, zonder
toestemming van de
redactie.

DE JONGE ONDERZOEKER

De desillusie van het proefschrift

September vorig jaar promoveerde mijn vader bij de faculteit bedrijfskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen. Vijf jaar lang had hij kwalitatief onderzoek gedaan en vorig jaar was het dan zo ver. In de aula van het prachtige academiegebouw kon hij zijn bijna 300 pagina's tellende proefschrift verdedigen. Een groots moment. Toen ik daar stond kon ik me niet voorstellen dat ik zelf een jaar later al bezig zou zijn met een begin van mijn eigen proefschrift in wording.

Nu ik zelf druk bezig ben met het vullen van databases en het schrijven van artikelen blijkt het promoveren echter minder romantisch dan ik een jaar geleden dacht. Ik heb nog geen briljante ontdekkingen gedaan en de arts-assistentenkamer lijkt niets op het academiegebouw. En hoewel het nog wel even gaat duren voor er een boekje is, zijn de voorspellingen weinig positief: 'Joh, zo'n proefschrift is alleen om die s uit je titel te halen, niemand leest meer dan de achterflap.' Of 'Als je maar 100 pagina's hebt laat je het gewoon op wat zwaarder papier

drukken, dan ziet het er nog wel acceptabel uit.'

Veel eer lijkt er op deze manier dus niet te behalen met een proefschrift. Toch betrap ik mezelf er iedere keer weer op dat als ik het Word-bestand van mijn artikel open en daar mijn naam bovenaan zie staan, er even een glimlach op mijn gezicht verschijnt. Als ik in mijn werkgroep zit, kan ik niet wachten om mijn artikelen af te schrijven en iedere dag weer kijk ik uit naar het moment waarop mijn eerste artikel dan eindelijk in een tijdschrift zal verschijnen. Ik kan bijna niet meer wachten op het moment dat de tekst: 'No items found' er niet meer zal staan als ik mijn naam intoets in PubMed.

Dus al leest men alleen de achterflap, al eindigt het bij de meesten ongelezen onder een laag stof achterin de boekenkast, toch blijf ik met ontzettend veel plezier doorwerken aan mijn eigen artikelen en kan het moment dat ik zelf achter het bankje mag zitten om mijn proefschrift te verdedigen me niet snel genoeg komen.