



LOUPE

OVER WETENSCHAP IN HET
ST. ANTONIUS ZIEKENHUIS

Het belang van medische casuïstiek

Necrotiserende pancreatitis

Promoties Beckers, Breet, Korenrump
en Van Kralingen

JAARGANG 6 | NUMMER 3 | DECEMBER 2011

INHOUD LOUPE

9 GEPROMOVEERD

Monitoring antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention



24 GEPROMOVEERD

Chronische vermoeidheid beter monitoren



3 BELICHT | 4 WETENSCHAP IN BEELD | 5 GEPROMOVEERD | 6-7 IN HET NIEUWS | 8 PUBLICATIE | 9 GEPROMOVEERD | 10 PUBLICATIE | 13 VERPLEEGKUNDIG ONDERZOEK | 14-16 PUBLICATIE | 17-18 CASE REPORT | 19 IMPACT | 20-21 PUBLICATIES KORT | 23 STATISTIEK | 26 CASE REPORT | 27 GESPOT ANTWOORD

REDACTIONEEL

Lijstjes

Wie het boek High Fidelity van Nick Hornby heeft gelezen weet het: iedereen houdt van lijstjes. De vijf beste boeken die je ooit gelezen hebt, de vijf grootste voetbalblunders ooit. De meeste van dit soort lijstjes zijn volstrekt waardeloos, want subjectief.

Binnen de gezondheidszorg is het maken van lijstjes ook erg populair. Over de waarde ervan wordt gediscussieerd. Voor patiënten is het vaak een gemakkelijk middel om te kijken waar de zorg op orde is, terwijl de ziekenhuizen de lijstjes meestal iets nuanceren. Uiteraard is de mate van nuancering omgekeerd evenredig met de plaats op de ranglijst.

Recent werd bekend dat het St. Antonius Ziekenhuis in de top-3 van de Elsevier lijst van beste ziekenhuizen staat. Ook in de eerder gepubliceerde top-100 van het Algemeen Dagblad was ons ziekenhuis terug te vinden bij de beste vijf. Het St. Antonius is geen eendagsvlieg. Al jarenlang zijn we vaste klant in de bovenste regionen van deze lijsten. Hoewel iedereen snapt dat dat niet alles zegt, lijkt er in de wandelgangen toch sprake te zijn van enige [gepaste] trots.

Betrouwbaar, veilig, up-to-date. Ik zou daaraan toe willen voegen: met de neus naar voren. Goed op de hoogte blijven van de laatste ontwikkelingen, vooral ook door het doen van zelf geïnitieerd onderzoek. De benoemingen van Bas Weusten en Jan Grutters tot hoogleraren in respectievelijk de Maag-Darm-Leverziekten en Longziekten zijn exponenten van de kwaliteit en kracht waarmee het ziekenhuis vooruit wil komen.



WILLEM JAN BOS

Het belang van wetenschap voor het St. Antonius Ziekenhuis

Onderzoek en wetenschap zijn niet onze primaire taken, maar spelen een belangrijke rol in het vervullen van de missie van het ziekenhuis – een gastvrij topziekenhuis. Permanente verbetering van kwaliteit, innovatie, is daarvoor nodig!

Gastvrij én top zijn we alleen als we steeds kritisch kijken naar eigen handelen en naar eigen patiëntenzorg en steeds streven naar verbetering. Beter worden in het beter maken van patiënten.

Onderwijs en wetenschap dwingen beide tot reflectie op ons handelen. In ons ziekenhuis, een groot opleidingsziekenhuis, geven wij elke dag uitleg over het hoe en waarom van ons handelen. In de wetenschap kijken we objectief naar de patiënt en zijn behandeling in een observationele studie. Op grond van de verzamelde feiten komen we tot een hypothese over bijvoorbeeld een verbeterde behandeling. Deze verbeterde behandeling toetsen en onderzoeken we in een interventiestudie.

“Wetenschap” en “kwaliteitsbeleid” vullen elkaar aan en kunnen elkaar versterken. Voor kwaliteitsbeleid worden behandelresultaten verzameld, kritisch beschouwd en in toenemende mate openbaar gemaakt. In de wetenschap zoeken we naar nieuwe inzichten. Data die we verzamelen in het kader van kwaliteitsbeleid kunnen we veel beter benutten voor wetenschap. Een goed voorbeeld is het proefschrift van Wim van den Bosch over zin en onzin van sterftcijfers in ziekenhuizen.

Er bestaat een natuurlijk verband tussen wetenschap en onze topreferente functies. Een topreferente functie maakt het mogelijk onderzoek te doen; onderzoek draagt bij aan het profiel dat nodig is voor de topreferente functie. Wetenschap en topreferente functies dragen gezamenlijk bij aan de aantrekkingskracht van ons ziekenhuis. Aantrekkingskracht op patiënten. En ook aantrekkingskracht op enthousiaste en goed gekwalificeerde staf (medisch, verpleegkundig en ondersteunend, al dan niet in opleiding) en tenslotte op industriële partners die hun nieuwe en innovatieve producten graag als eerste in ons ziekenhuis inzetten en testen.

Om deze aantrekkingskracht te hebben moeten we onze innovatiekracht laten zien. We moeten patiënten tonen waar ons onderzoek zijn of haar behandeling verbetert!

In de topsport worden de beste resultaten gehaald door focus op de sterke kanten. Door het inrichten van een overkoepelende R&D organisatie focust het ziekenhuis op een van haar sterke punten, wetenschappelijk onderzoek. Het ziekenhuis neemt hiermee verantwoordelijkheid voor behoud van de vrije ruimte die nodig is voor innovatie en voor uw wetenschappelijke excelleren!

Ik verheug me op de samenwerking!

GESPOT

CASUS

Patiënt (man, 24 jaar) komt op de eerste hulp met pijn in de linkerhand na een val. Hij kan de hand nog wel gebruiken. Aanvullend wordt een foto gemaakt.

VRAAG

Wat ziet u op de foto?

DE ANTWOORDEN OP DEZE VRAAG
VINDT U OP PAGINA 27



WETENSCHAP IN BEELD



Venous thromboembolism, cancer and inflammation: an update. The Good, the Bad and the Ugly.

Centraal in dit proefschrift staat enerzijds de relatie tussen trombose en kanker en anderzijds de relatie tussen inflammatie en trombose. In het eerste deel van het proefschrift is gekeken of trombosepatiënten met een hoge kans op een occulte maligniteit geïdentificeerd kunnen worden.

MARIËLLE BECKERS, HEMATOLOOG


Hiervoor hebben we gekeken naar de D-dimeer waarden van patiënten met een idiopathische – d.w.z. zonder aantoonbare oorzaak – veneuze trombose. Uit het onderzoek is gebleken dat bij patiënten jonger dan 60 jaar de meeste maligniteiten werden vastgesteld bij sterk verhoogde D-dimeren. Vervolgens stelden we vast dat dit risico vooral verhoogd is tot 2 jaar na de trombose. Het lijkt er op dat D-dimeren een voorspellende waarde hebben voor het ontwikkelen van een maligniteit. Om deze maligniteit eerder te kunnen opsporen hebben we gekeken of de PET scan hier voor gebruikt kan worden. De PET scan wordt gebruikt voor de diagnose en opvolging van patiënten met kanker. Bij 25 patiënten met een idiopathische trombose werd een PET scan verricht. Er werd bij 5 patiënten een afwijkende PET-scan gevonden. Verder onderzoek toonde slechts bij één patiënt een poliep in het colon met laaggradige dysplasie aan. Op grond van deze studie is het gebruik van de PET scan voor het opsporen van een occulte maligniteit bij patiënten niet zinvol.

Of het nu überhaupt wel zinvol is om patiënten met een veneuze trombose te screenen voor een occulte maligniteit staat ter discussie. Hiervoor hebben we een meta-analyse gedaan van studies die betrekking hadden op veneuze trombose en het opsporen van een maligniteit. Uit deze analyse bleek dat de combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek, beperkt bloedonderzoek en een thorax foto in ongeveer de helft van de patiënten leidt tot de diagnose maligniteit. Ongeveer 40% van de dan niet gevonden maligniteit kan alsnog gevonden worden door een CT-scan te verrichten.

Als gevolg van de behandeling met chemotherapie krijgen patiënten met kanker vaak centraal veneuze catheters (CVC) of een port-a-cath. Complicaties van deze katheters zijn trombose en infecties. In onze studie stelde we vast dat infecties vooral optraden bij patiënten met CVC en trombose bij patiënten met port-a-cath.

Het tweede deel van het proefschrift gaat over het verband tussen inflammatie en trombose. Epidemiologische data tonen aan dat patiënten met atherosclerose die gepaard gaat met inflammatie, meer kans hebben op het ontwikkelen van veneuze trombose. Het feit dat mutaties in genen zoals b.v. factor V Leiden aanleiding kunnen geven tot een hogere kans op trombose was de basis om te kijken naar inflammatie-gerelateerde

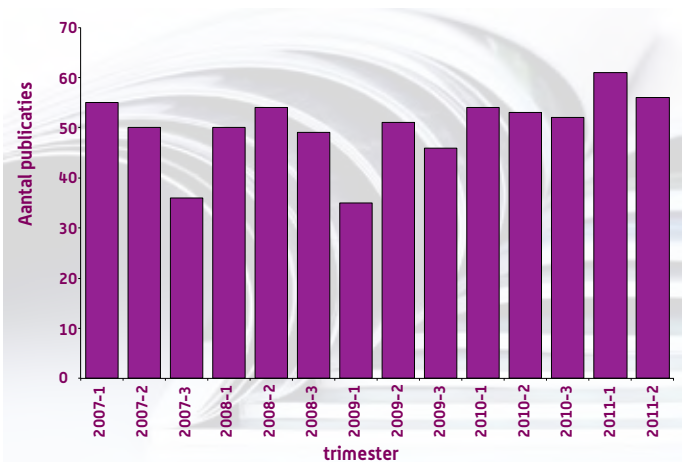
single nucleotide polymorfismen (SNPs). Uit dit onderzoek bleek inderdaad dat bepaalde SNPs zoals bv SNP-899 CT van IL1A, een pro-inflammatoir gen, frequenter voorkwam bij trombose patiënten dan bij gezonde Nederlanders. Dit wijst er inderdaad op dat er een verband bestaat tussen inflammatie en stolling.

Voor de dagelijkse praktijk is het belangrijk te beseffen dat door anamnese, klinisch onderzoek en beperkt laboratoriumonderzoek het grootste deel van de occulte maligniteiten bij trombose patiënten kan worden gevonden. Vooral bij patiënten jonger dan 60 jaar en patiënten met sterk verhoogde D-dimeer waarden moet men bedacht zijn op een eventuele occulte maligniteit. 

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 trimester 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.



SANTEON WETENSCHAPSPRIJS NAAR ST. ANTONIUS



Op 16 september werd de eerste Santeon Wetenschapsdag gehouden in het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven. Het St. Antonius Ziekenhuis was goed vertegenwoordigd, zowel bij de toehoorders als bij de sprekers.

Het belangrijkste onderdeel van het programma was de strijd om de Santeon Wetenschapsprijs. De winnaars van de lokale wetenschapsdagen presenteerden hiervoor hun onderzoek en dat leverde een gevarieerd programma op. De onderwerpen liepen uiteen van onopgemerkte geneesmiddeleninteracties tot het

lange termijn rendement van totale heupprotheses. Het winnende onderzoek was dat van Antoniaan Sabine Meijvis over het gebruik van dexamethason bij CAP, dat in juni werd gepubliceerd in de Lancet. Aangezien Sabine Meijvis net was bevallen, nam mede-auteur Hilde Remmelts de honneurs waar. Zij gaf een uitstekende presentatie van het onderzoek en nam aan het einde van de dag de eerste Santeon Wetenschapsprijs in ontvangst. Onderzoekers van het Catharina ziekenhuis sleepten de prijs voor de beste posterpresentatie in de wacht.

Er stond meer op het programma dan deze wetenschapswedstrijd. Douwe Biesma sprak over de start van de eerste grootschalige Santeon studie (zie hieronder), die overigens een vervolg is op het winnende onderzoek van Meijvis. Tijdens een interactieve parallelsessie werd gesproken over het meten van kwaliteit van leven en over de "Santeon drug and clinical outcome research database" (zie pag 25). Tussen de programmaonderdelen door was er bovendien voldoende tijd om met elkaar van gedachten te wisselen en de posters te bezichtigen.

Al met al was het een zeer geslaagde dag, waarin contacten werden gelegd, onderzoekservaringen werden gedeeld en mogelijkheden voor samenwerking en nieuw onderzoek werden verkend.

Eerste Santeon studie

De uitkomsten van de in het St. Antonius Ziekenhuis uitgevoerde Ovidius studie hebben aanzet gegeven tot een vervolgstudie: de Santeon-CAP studie.

In de Ovidius studie kreeg de helft van de patiënten met een longontsteking naast de antibiotische therapie een ontstekingsremmend medicijn toegediend: dexamethason. De andere helft van de patiënten kreeg naast de antibiotische therapie een placebo. Gebleken is dat de patiënten die dexamethason hadden gekregen één dag korter in het ziekenhuis waren opgenomen dan de patiënten die het placebo medicijn hadden gekregen.

In de vervolgstudie zal wederom dexamethason worden toegediend, nu in tabletten in plaats van via het infuus. Hier is voor gekozen om patiënten niet langer dan noodzakelijk aan het infuus gebonden te houden. Verder onderzoeken we of we op grond

van ernst van de pneumonie en de verwekker kunnen voorspellen welke patiënten het meest profiteren van behandeling met dexamethason.

In totaal zullen 600 patiënten geïncludeerd worden. Naast het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein zullen in ieder geval 3 van de andere Santeon ziekenhuizen deelnemen aan deze studie (Catharina ziekenhuis, OLVG, en Canisius Wilhelmina ziekenhuis). De studie is opgezet in een samenwerkingsverband van de afdelingen interne geneeskunde, longgeneeskunde, medische microbiologie en immunologie en klinische farmacologie. In januari 2012 hopen we de eerste patiënt te kunnen includeren in de studie.

Simone Spoorenberg, arts-onderzoeker

Onderzoek helpt...

In het St. Antonius Ziekenhuis staat wetenschappelijk onderzoek al jaren centraal. Zonder onderzoek geen vooruitgang. In de maand november zette het St. Antonius wetenschappelijk onderzoek in de schijnwerpers door tal van activiteiten, zoals de tv-serie *Onderzoek helpt...*, diverse walk-in sessies en het werven van gelden voor het St. Antonius Onderzoeksfonds.

Charles Groenhuijsen en het St. Antonius Onderzoeksfonds

Dat het St. Antonius veel doet aan wetenschappelijk onderzoek was o.a. te zien in de tv-serie *Onderzoek helpt...* Hierin volgden we een patiënt met een aneurysma en een patiënt met slokdarmkanker. We zagen hoe zij geholpen werden door de nieuwste technieken. De presentatie van de twee documentaires was in handen van Charles Groenhuijsen. Het is niet voor niets dat hij hieraan heeft meegewerkt. Groenhuijsen: "Ik werd getroffen door de open sfeer en enthousiasme van dit ziekenhuis. De manier waarop artsen en verpleegkundigen samenwerken vond ik een openbaring; kritisch, ook naar elkaar toe, maar altijd met het belang van de patiënt voor ogen. Er is geen subsidiepot waar

artsen uit kunnen putten, maar toch is er de drive om de best mogelijke zorg te leveren en om daarvoor ook actief wetenschappelijk onderzoek te verrichten. Dat het St. Antonius dan ook het St. Antonius Onderzoeksfonds heeft opgericht, zegt veel over dit ziekenhuis. Hier lopen artsen rond die een extra stap voor hun patiënten willen zetten. En die er enorm trots op zijn dat patiënten, vaak door dat extra stapje, hun kwaliteit van leven omhoog zien gaan."

De documentaires *Onderzoek helpt...* zijn terug te zien op www.rtvutrecht.nl onder de knop "uitzending gemist".

Wetenschapsavond AIOS

Op 27 september jl. heeft de eerste Wetenschapsavond voor arts-assistenten plaatsgevonden. Tijdens deze avond, die werd georganiseerd door de arts-assistentenvereniging Antoniaan in samenwerking met de Antonius Academie, hadden arts-assistenten de gelegenheid hun onderzoek te presenteren aan collega's.

Uiteindelijk zijn er vijf mondelinge voordrachten geweest met diverse interessante onderwerpen, die door onze jury zijn beoordeeld. De jury bestond uit dr. M.R. Veen (orthoeped), dr. J.H. Schagen van Leeuwen (gynaecoloog), dr. P. Noordzij (anesthesioloog), dr. M. van der Meulen (neuroloog) en dr. H. van Melick (uroloog).

De spits werd afgebeten door Suzette Elias-Smale (AIOS Cardiologie) met het onderwerp "Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in elderly The Rotterdam Study". Hierna gaf Suzan van Mens (AIOS Medische Microbiologie) haar voordracht over "Invasieve pneumokokken ziekten,

vier jaar na introductie vaccinatie", waarmee zij de tweede prijs in de wacht sleepte.

Lisanne Kastelijn (AIOS Longziekten) vervolgde de avond met haar presentatie over "The role of caveolin-1 in the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation". Hierna heeft Sander Smits (AIOS Pathologie) ons meer verteld over "EGFR en KRAS mutaties in niet-kleincellig longcarcinoom in Nederland". De avond werd afgesloten door Juliënne Janse (AIOS Gynaecologie), met haar onderzoek naar "Validity of a Virtual Reality Simulator for Essure Sterilization", waarmee zij uiteindelijk de hoofdprijs van honderd euro heeft gewonnen.

De avond was een groot succes, met dank aan de inzet van de presentatoren, de jury, en de discussie van het publiek! Ons streven is hier een jaarlijks terugkerend evenement van te maken, met volgende keer hopelijk ook ingestuurde abstracts voor de categorie case-reports.



BMJ 2011; 343:d4588

Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis

Bauer T, Bouman HJ, van Werkum JW, Ford NF, ten Berg JM, Taubert D

TOELICHTING

HELEEN BOUMAN, ARTS-ONDERZOEKER CARDIOLOGIE

Onvoldoende respons op de bloedplaatjesremmer clopidogrel leidt tot een verhoogd risico van trombotische gebeurtenissen na percutane coronaire interventie (PCI). Eerder werd aangetoond dat het lever-enzym CYP2C19 hierbij een rol speelt. Patiënten met loss-of-function genetische varianten van CYP2C19 reageren minder goed op clopidogrel, terwijl CYP2C19*17 een betere respons geeft. Klinische studies naar de effecten van deze varianten laten wisselende resultaten zien. Daarom voerden we een meta-analyse uit om het netto effect van deze studies in kaart te brengen.

In totaal werden 15 studies meegenomen met 28.368 patiënten. Genetische varianten van CYP2C19 bleken geen effect te hebben op major adverse cardiovascular events (dood, myocardinfarct, beroerte, stent-trombose) in met clopidogrel behandelde patiënten. Echter, dragers van een loss-of-function variant hebben wel een 1.77 maal hogere kans op stent-trombose. Mogelijk is het bepalen van het CYP2C19-genotype alleen van nut in patiënten waarbij tijdens PCI een stent wordt geïmplant.

OBJECTIVE

To evaluate the accumulated information from genetic association studies investigating the impact of variants of the cytochrome P450 (CYP) 2C19 genotype on the clinical efficacy of clopidogrel.

DESIGN

Systematic review and meta-analysis with a structured search algorithm and prespecified eligibility criteria for retrieval of relevant studies; dominant genetic model assumptions and quantitative methods for calculating summary effect estimates from study level odds ratios (OR); systematic assessment of bias within and between studies; and grading of the cumulative evidence by consensus criteria. Data sources: Medline, Embase, the Cochrane Library, online databases, contents pages and bibliographies of general medical, cardiovascular, pharmacological, and genetic journals. Eligibility criteria for selecting studies: Original full length reports assessing

the cumulative incidence of major adverse cardiovascular events or stent thrombosis over a follow-up period of ≥ 1 month in association with carrier status for the loss-of-function or gain-of-function CYP2C19 allele in adult patients with coronary artery disease and a clinical presentation of acute coronary syndrome or stable angina pectoris who were taking clopidogrel.

RESULTS

15 studies met the inclusion criteria. The random effects summary OR for stent thrombosis in carriers of at least one CYP2C19 loss-of-function allele versus non-carriers combining nine studies was 1.77 [95% confidence interval 1.31 to 2.40; $P < 0.001$]. This nominally significant OR was subject to considerable bias across the studies (small study effect bias and replication diversity). The adjustment for these quality modifiers tended to abolish the association. The corresponding random effects summary OR of major

adverse cardiovascular events for 12 studies combined was 1.11 [0.89 to 1.39; $P = 0.36$]. The random effects summary OR of stent thrombosis in carriers versus non-carriers of at least one CYP2C19*17 gain-of-function allele for three studies combined was 0.99 [0.60 to 1.62; $P = 0.96$], and the corresponding OR of major adverse cardiovascular events in five studies was 0.93 [0.75 to 1.14; $P = 0.48$]. The overall quality of epidemiological evidence was graded as low, which excludes reliable clinical assessments.

CONCLUSIONS

Accumulated information from genetic association studies does not indicate a substantial or consistent influence of CYP2C19 gene polymorphisms on the clinical efficacy of clopidogrel. The current evidence does not support the use of individualised antiplatelet regimens guided by CYP2C19 genotype.

Monitoring antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention

NICOLIEN BREET, AIOS CARDIOLOGIE



Bloedplaatjes spelen een cruciale rol bij de stolling van bloed en de reparatie van de bloedvatwand na een beschadiging. Daarom worden patiënten die een percutane coronaire interventie (PCI) met stent-implantatie ondergaan of zich presenteren met een acuut coronair syndroom (ACS), standaard behandeld met de plaatjesaggregatie-remmers aspirine en clopidogrel. Clopidogrel wordt echter geplaagd door een aanzienlijke interindividuele variabiliteit in respons; een gedeelte van de patiënten reageert onvoldoende op dit medicijn. Een hoge mate van bloedplaatjesreactiviteit ondanks medicamenteuze behandeling is geassocieerd met het ontstaan van trombose in atherosclerotische slagaders (onder andere van het hart) en daardoor complicaties in de vorm van een hartinfarct, een beroerte of sterfte. Het is ter voorkoming van complicaties dus van belang te weten of de patiënt goed reageert op clopidogrel en er is dan ook veel aandacht voor het monitoren van de individuele mate van de plaatjesreactiviteit met zogenaamde bloedplaatjesfunctietesten. Er zijn meerdere testen op de markt om de bloedplaatjesfunctie te meten. Echter, tot op heden is niet goed bekend of deze testen in de dagelijkse praktijk uitvoerbaar zijn, of ze inderdaad complicaties na een dotterbehandeling voorspellen en indien

dit zo is, welke test hierin het beste is. Mijn proefschrift is gebaseerd op de POPular, een studie uitgevoerd met de afdelingen cardiologie, klinische chemie en klinische farmacie. In deze studie worden verschillende testen onderzocht bij patiënten die een electieve PCI ondergingen.

Deel I van mijn proefschrift beschrijft het vermogen van verschillende bloedplaatjesfunctietesten om klinische eindpunten te voorspellen in een populatie patiënten die een geplande coronaire stent-plaatsing ondergaan. Eerst worden verschillende parameters van de klassieke licht transmissie aggregatie (LTA) met elkaar vergeleken. LTA is weliswaar de gouden standaard, maar is voorbehouden aan gespecialiseerde laboratoria en arbeidsintensief. Daarom zijn er verschillende plaatjesfunctietesten ontwikkeld die direct aan het bed uitgevoerd kunnen worden. Deze testen (LTA, de VerifyNow; IMPACT-R, PFA-100 en Plateletworks), die gevoelig zijn voor het effect van clopidogrel, aspirine of beiden, worden met elkaar vergeleken in het voorspellen van trombotische en bloedingscomplicaties na een PCI.

Deel II beschrijft de invloed van verschillende patiëntenkarakteristieken op de mate van plaatjesreactiviteit. In dit deel worden patiënten met diabetes mellitus,

nierfunctiestoornissen, patiënten met een infarct en een stent trombose onder de loupe genomen. Bovendien wordt het verschil tussen mannen en vrouwen vastgesteld en wordt een groep patiënten beoordeeld en wordt een groep patiënten beoordeeld met een hoger risico op bloedingen, die waarschijnlijk minder baat heeft bij een sterkere mate van plaatjesaggregatieremming.

Klinische consequentie van resultaten: POPular Risico Score

Uit mijn proefschrift komt naar voren dat we nu 3 testen in handen hebben – waarvan er 2 eenvoudig aan het bed van de patiënt gebruikt kunnen worden – die complicaties na een dotterbehandeling voorspellen. Deze uitkomst heeft grote implicaties voor patiënten die een dotterbehandeling ondergaan en inmiddels heeft ons ziekenhuis een risicoscore ingevoerd. Deze bepaalt of patiënten adequaat behandeld worden met clopidogrel of dat zij behoefte hebben aan het recent geïntroduceerde prasugrel, een potentere P2Y12-remmer. In deze score worden naast de mate van bloedplaatjesreactiviteit, ook procedurele factoren en polymorfismen in de genen die het metabolisme van clopidogrel coderen verdisconteerd. Inmiddels zijn ruim 900 mensen volgens dit algoritme behandeld. Het onderzoek wordt voortgezet door Thomas Bergmeijer.



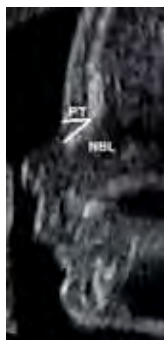
Echoscopische markers in de zwangerschap

Vos FI, **de Jong-Pleij EA**, Ribbert LS, Tromp E, Bilardo CM. 3D ultrasound imaging and measurement of nasal bone length, prenasal thickness and fronto-maxillary facial angle in normal second and third trimester fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011; Epub ahead of print

de Jong-Pleij EA, Vos FI, Ribbert LS, Pistorius LR, Tromp E, Bilardo CM. Prenasal Thickness-Nasal Bone length ratio: a strong and simple second and third trimester marker for trisomy 21. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011; Epub ahead of print

ELS DE JONG - PLEIJ, ARTS-ECHOGRAFISTE

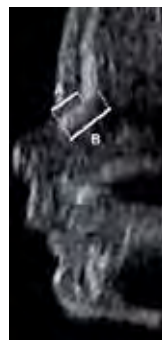
In deze twee publicaties werd geëvalueerd in hoeverre en op welke manier een drietal echoscopische markers (zichtbaar in het foetale profiel) bruikbaar zijn in het 2^e en 3^e trimester van de zwangerschap. De in deze publicaties gebruikte markers zijn: 'nasal bone length' (NBL), 'prenasal thickness' (PT) en de 'fronto-maxillary-facial (FMF)' hoek' (figuur 1 en 2). Als de NBL klein, de PT dik of de FMF hoek groot is, zijn dit op zich geen 'afwijkingen' maar kan dit duiden op onderliggende pathologie zoals bijvoorbeeld een syndroom of skeletafwijkingen.



Figuur 1 Voorbeeld van NBL en PT metingen



Figuur 2 Voorbeeld van FMF hoek meting



Figuur 3 voorbeeld van een juiste (A) en een foutieve (B) meting van NBL.

wordt systematisch kleiner gemeten dan met 2D echografie. Dit komt waarschijnlijk omdat met 3D in het exacte profielvlak gemeten wordt. Met 2D zal de doorsnede vaak net iets schuin zijn, waardoor te groot gemeten wordt. Ten slotte werd voorgesteld de meetpunten voor NBL te herdefiniëren. Er werd namelijk gesignaleerd dat het voorhoofdsbot achter het neusbotje doorloopt. In het 1^e trimester zit er vaak nog wat ruimte tussen het neusbotje en het voorhoofdsbot, waardoor het neusbotje goed afgrensbaar is. In het 2^e en 3^e trimester is die ruimte er niet waardoor het voorhoofdsbot meegenomen wordt in de NBL meting. Door het meetpunt aan de voorkant van het neusbotje te leggen, wordt die vergissing niet gemaakt (figuur 3).

In het 1e artikel werd onderzocht hoe vaak deze markers goed zichtbaar waren in opgeslagen driedimensionale (3D) volumes van het foetale gezicht. Hiervoor werden 219 volumes van gezonde 2^e en 3^e trimester foetussen gebruikt. Het bleek dat NBL en PT significant vaker goed zichtbaar waren dan de FMF hoek: in 97% en 98% versus 26% van de gevallen. Een verklaring hiervoor is dat de meetpunten nodig voor het meten van de FMF hoek vaak in de schaduw van de botten van het gezicht liggen. Ook werden de met behulp van 3D echografie verkregen normaalwaarden vergeleken met de tot nu op tweedimensionale (2D) echografie gebaseerde normaalwaarden. Bij deze vergelijking bleek vooral NBL af te wijken: met 3D echografie

PT/NBL ratio

In het 2e artikel werd onderzocht in hoeverre in het 2^e en 3^e trimester de ratio PT/NBL, beter dan beide markers afzonderlijk, voorspelt of een foetus Down syndroom heeft. Dit werd gedaan in een groep van 106 normale foetussen en 30 foetussen waarvan bekend was dat ze Down syndroom hadden. Zevenenzeventig procent van de Down foetussen had een neusbotje onder de P5, 63 % had een PT boven de P95 en 100% had een PT/NBL ratio boven de P95. De ratio PT/NBL is dus veel gevoeliger dan een van beide markers afzonderlijk. De kans op een kindje met Down syndroom neemt met een factor 21.2 toe als de ratio PT/NBL boven de P95 ligt.

LIEVE CRITICI

JULES SCHAGEN VAN LEEUWEN,
GYNAECOLOOG



Zo luidt de titel van een gedicht van de 96-jarige Leo Vroman. Een stukje uit het gedicht staat in deze column. Vroman en zijn vrouw zijn voorbeelden van mensen die gracieus, gezond, geriatrisch groeien. Maar ze zijn niet alleen. Naast een spectaculaire toename van de gemiddelde leeftijd stijgt ook de maximale levensverwachting. Deze is de afgelopen eeuw in rijke landen met 40 jaar toegenomen. Er zijn nu wereldwijd 22 mensen geregistreerd van wie vast staat dat ze ouder dan 115 zijn geworden. De tot nu toe oudste, Jeanne Calment, werd 122 jaar en 164 dagen. Het aantal mensen dat de magische leeftijdsgrens van 100 jaar bereikt is ook in ons land sterk gestegen. Waren het er in 1950 nog 40, in 2010 telde ons land 1743 honderdjarigen. Eén van hen werd onlangs in ons ziekenhuis succesvol geopereerd. Marketing & communicatie zorgde voor mooie publiciteit.

Henry Ford deed niet aan marketing om zijn T Ford auto te promoten: als hij de mening van de man in de straat had gepeild was er volgens hem om snellere paarden gevraagd. Ook Steve Jobs vond het niet de taak van de consument om te weten wat hij wil. Zou hij op het idee van een Iphone gekomen zijn? In de politiek ligt dat heel anders.... daar wil men wat men denkt dat de burger wil. Dat bijna iedereen een mooie leeftijd wil bereiken is geen punt van discussie. Maar in dezelfde week dat ons ziekenhuis de publiciteit zocht met een geopereerde eeuwling, fulmineerde minister Schippers in de NRC over steeds maar doorbehandelende artsen. Haar parafraserend: in Nederlandse ziekenhuizen komt bijna niemand meer de deur uit zonder onnodig kennis gemaakt te hebben met het helend vermogen van koud

staal op een operatiekamer. Verbijsterd was de minister ook over het gebrek aan empathie. Nu bleek haar mening gefundeerd te zijn op een N=1 onderzoek bij een familielid, maar de mengeling van emotie en halve waarheden helpt niet om een oplossing te vinden voor de echte problemen. In iemands laatste levensjaar wordt 5x meer aan geld en middelen uitgegeven, dan in de jaren er voor. Hetzelfde Amerikaanse onderzoek toonde aan dat 32% van de mensen een operatie ondergingen in het jaar van hun overlijden. Wat een kapitaalvernietiging.....en wat een kans op bezuinigen.... of is de aanname van de criticasters dat iets wat nu onnodig en onveilig is altijd zo zal blijven, wel houdbaar? Als je deze redenering volgt zouden bijvoorbeeld bloeddonatie en reageerbuisbevruchting slechte ideeën gebleven zijn. Natuurlijk waren deze behandelingen eens experimenteel en risicovol, maar nadat het lukte om ze veilig en gecontroleerd uit te voeren, werd het onethisch om deze behandelingen niet aan patiënten te geven. Trouwens, in de winter zijn de stookkosten toch ook hoger? Maar is het meest schrijnende niet dat ondanks hoge kosten, de kwaliteit van zorg bij het levenseinde vaak slecht is? Veel patiënten lijden onnodig, soms door artsen die niet kunnen stoppen, soms door artsen die weggijken, soms door artsen die afzien van nuttige behandelingen. Een onderschat probleem is ook dat weinig patiënten op hun voorhoofd geschreven hebben staan dat ze aan hun laatste levensjaar bezig zijn. Wel of niet behandelen komt dan in een heel ander perspectief te staan. Luister dan naar wat de patiënt wil. Maar marketing kent de dilemma's niet:

Lieve critici

[...]

Eergisteren zei mijn dermatoloog:
Ik zie een kleine zwarte plek en die vereist even een biopsie.

Melanoma, vroeg ik droog.

Zo ja, dan leef ik nu nog maar hoogstens een paar jaar.

Zo nee, dan ook een paar.

Van zijnd naar bijna niet meer zijnde kijk ik met voldoening naar het eind van mijn einde.

Hoewel, een enkele keer denk ik toch

Dit nog. Dat nog.

Dit misschien nooit meer.

Uit: Vroman, Leo. Daar. Amsterdam: Querido, 2011.

Vroman laat in zijn gedichten zien dat ouderdom niet beschermt tegen liefde, maar liefde soms wel tegen ouderdom. Als de dood nog ver weg is bezweren stervelingen makkelijk het lijden: 'bij mij geen slangen aan mijn lijf', 'haal de stekker er dan maar uit'. Dood. Volgens Jobs de beste uitvinding van het leven. Ons ziekenhuis afficheert zich met topzorg. Daar past geen dood. Vergeten dreigt te worden dat de zorg op een mortuarium voor nabestaanden de laatste indruk is die een ziekenhuis kan maken. Succes heeft veel vrienden, verdriet niet. De term topzorg kan je als zorgverlener zowel vóór als aan het eind van de meet, ook op een onoverbrugbare achterstand zetten.

Literatuur:

Kelley AS. Treatment intensity at end of life Time to act on the evidence: Lancet 378(9800):1364-5.

Van Ginneken J, Van Nimwegen N. Oud, ouder, ... oudst. DEMOS 27(7): 6-7.

Pharmacokinetics and/or pharmacodynamics of propofol, atracurium and cefazolin in morbidly obese patients



SIMONE VAN KRALINGEN,
AIOS ANAESTHESIOLOGIE

Het doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift was het bestuderen van de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van veel gebruikte peri-operatieve medicatie tijdens anesthesie van morbid obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan.

In een pilot studie werden twee verschillende inductie doses van propofol geëvalueerd in twintig morbid obese patiënten (lichaamsgewicht 98-167 kg, BMI 39-60 kg/m²). Hieruit bleek dat een grotere inductiedosis nodig is in morbid obese patiënten vergeleken met non-obese patiënten en dat de dosering voor inductie van anesthesie niet gebaseerd moet worden op ideaal lichaamsgewicht.

In een studie over onderhoud van anesthesie met propofol werd op basis van de Bispectral Index waarden en haemodynamische parameters een onderhoudsdosering van

propofol van 4-6 mg/kg/hr op basis van totaal lichaamsgewicht gevonden in morbide obese patiënten die propofol remifentanyl of propofol-epidurale anesthesie kregen.

In een studie waarin de invloed van overgewicht op de farmacokinetiek en farmacodynamiek van propofol bestudeerd werd bleek in een drie-compartmenten farmacokinetisch model lichaamsgewicht de best voorspellende covariaat voor klaring (CL) van propofol te zijn in morbide obese patiënten [CL = 2.33 L/min • BW/70]^{0.72}. De diepte van de anesthesie in morbide obese patiënten werd adequaat beschreven middels een twee-compartmenten biophase distributie-model met een sigmoid Emax farmacodynamisch model (EC50 2.12 mg/L) zonder covariaten. Concluderend hebben we een farmacokinetisch en farmacodynamisch model voor propofol in morbide obese patiënten ontwikkeld met lichaamsgewicht als de bepalende factor voor klaring waarbij gebruik gemaakt werd van een allometrische functie met een exponent van 0.72.

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie waarin twee verschillende doseringen atracurium (obv ideaal lichaamsgewicht versus totaal lichaamsgewicht) geëvalueerd werden bleek atracurium 0.5 mg per kg ideaal lichaamsgewicht te resulteren in een voorspelbaar profiel van spierverlapping met adequate intubatie condities en herstel van spierkracht naar een train-of-four-ratio >90% binnen 60 minuten zonder noodzaak tot antagoneren. Het doseren van atracurium op basis van totaal lichaamsgewicht gaf een ongewenste dosisafhankelijke prolongatie van effect.

De laatste studie beschrijft de evaluatie van de farmacokinetiek en eiwitbinding van cefazoline in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergingen, de invloed van verschillende maten van lichaamsgewicht en leeftijd op de farmacokinetische parameters en ongebonden cefazoline concentraties over een bepaalde tijd in deze populatie. Concluderend bleek in plaats van lichaamsgewicht een jongere leeftijd significant geassocieerd met een hogere cefazoline klaring. Echter, aangezien in alle patiënten met een lichaamsgewicht tot 260 kg de ongebonden plasma cefazoline concentraties boven 1 mg L⁻¹ bleven tot vier uur na een dosis van twee gram cefazoline intraveneus, zou alleen overwogen kunnen worden opnieuw een gift cefazoline toe te dienen na vier uur of een ander antibioticum als profylaxe te kiezen in geval van hogere MIC₉₀ van de isolaten in de lokale setting.

In dit proefschrift is een start gemaakt met farmacokinetische en/of farmacodynamische studies in morbide obese patiënten die bariatrische chirurgie ondergaan waarbij propofol, atracurium en cefazoline in deze populatie zijn bestudeerd. Farmacokinetische en/of farmacodynamische studies vormen de basis voor doseerregimes van medicatie die gebruikt wordt in morbide obese patiënten en geven inzicht in de pathofysiologische veranderingen in deze speciale patiëntenpopulatie.



Transparantie in Transport - Onderzoek naar het optimaliseren van het intra-klinisch transport van de IC/MC-patiënt

INEKE VAN DE POL, INTENSIVE CARE VERPLEEGKUNDIGE/ CIRCULATION PRACTITIONER

Het vervoer van een intensive care (IC) of medium care (MC) patiënt kan noodzakelijk zijn wanneer bepaalde apparatuur, zoals een CT-scan, niet aanwezig is op de IC/MC. Dit betekent dat de patiënt moet worden verplaatst binnen het ziekenhuis. Dit heet intra-klinisch transport (IKT). Het IKT met een IC-patiënt is nooit zonder risico, waardoor altijd de afweging moet worden gemaakt of de noodzaak opweegt tegen het risico van het vervoer. De ernst van de klinische conditie bij een specifieke aandoening bepaalt onder andere de risico afweging van elk individueel IC-transport. In de literatuur komt naar voren dat bij 6-68% van de IC-patiënten het IKT is geassocieerd met nadelige lichamelijke veranderingen. Er zijn hierbij grote verschillen in patiëntenpopulatie en in definities. Het IKT met de IC-patiënt is een complexe manoeuvre, die in de huidige situatie wordt onderschat ten aanzien van zijn complexiteit en potentiële risico op complicaties

Onderzoekopzet

Het onderzoek bestaat uit drie delen:

1. Enquêteonderzoek onder verpleegkundigen en artsen.
2. Observatieonderzoek met behulp van patiëntentransport registratiegegevens.
3. Literatuuronderzoek naar incidenten, werkwijzen en risico's rondom het IKT.

Onderzoeksbevindingen/ Conclusies

Alle geënquêteerden, behalve de MC-verpleegkundigen, geven aan voldoende ervaring te hebben met het begeleiden van het IKT. Iedereen voelt zich bekwaam. Men geeft echter wel aan onvoldoende kennis over de inhoud van de spoedkoffer te hebben. In deze koffer zitten alle benodigde materialen welke in een acute situatie noodzakelijk kunnen zijn. Er vindt geen scholing plaats rondom de voorbereiding en het uitvoeren van het IKT, hoewel er wel scholingsbehoefte is. Tijdens het transport wordt gebruik gemaakt van een monitor. Veel geënquêteerden geven aan dat het zicht op deze monitor slecht is, waardoor er is sprake van een potentieel onveilige situatie.

Tijdens bijna de helft van de transporten vindt een ongewenste situatie (OS) plaats. Deze OS wordt meestal veroorzaakt door patiënt gerelateerde factoren (28%), soms door collectieve factoren (14%) zoals onduidelijkheden in communicatie, organisatie of onervarenheid van het personeel, en soms ook door technische problemen (7%). Tijdens het IKT met MC-patiënten spelen alleen collectieve factoren een rol. Er is geen verschil in incidentie van OS binnen of buiten kantooruren..

Momenteel is een protocol aanwezig waarin het IKT staat beschreven. Het protocol is echter onvolledig, essentiële zaken zoals de voorbereiding voor een transport welke niet verloopt volgens een standaard werkwijze, staan hierin niet beschreven.

Aanbevelingen

Het begeleiden van het IKT is een klinische vaardigheid en heeft een trainingsproces nodig. Het proces zorgt ervoor dat iedereen voldoende op de hoogte is van eventuele risico's en gevaren en weet te handelen bij veranderingen en/of kritische incidenten. Daarnaast zullen alle leden van het transportteam de inhoud van de spoedkoffer goed moeten kennen. De aanschaf van een grotere monitor zorgt ervoor dat de bewakingsmodaliteiten die toegepast worden op de IC, gecontinueerd worden tijdens transport.

Effectieve planning en goede communicatie voorkomt onnodige wachttijd. Er moet een risicoschaal of een indicatielijst komen, zodat er adequate begeleiding tijdens ieder transport is. De arts moet mee op transport bij de ziekste patiënten en alle beademde patiënten.

In de planningsfase moet een risico-opbrengst analyse worden gemaakt. De voorbereiding moet plaatsvinden aan de hand van een checklist. Ook moet voor vertrek een time-out procedure plaatsvinden waarin het transportteam een laatste veiligheids-check uitvoert. Er moet een protocol aanwezig zijn, waarin de procedures van het IKT uitvoerig beschreven zijn.



Surgical Endoscopy 2011; 25(11):3642-3646

Percutaneous drainage for acute calculous cholecystitis

Kortram K, de Vries Reilingh TS, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Boerma D

TOELICHTING

KIRSTEN KORTRAM, ARTS-ASSISTENT HEELKUNDE

De laparoscopische cholecystectomie is de gouden standaard in de behandeling van acute cholecystitis. Wel gaat deze ingreep bij ouderen en patiënten met significante comorbiditeit gepaard met hoge complicatiepercentages en zelfs mortaliteit. Percutane galblaasdrainage wordt steeds vaker gekozen als alternatieve behandeling. Om de waarde van de percutane drainage te bepalen hebben wij één jaar lang alle patiënten met een acute cholecystitis, waarbij werd gekozen voor deze behandeling, geregistreerd. De ingreep had een succespercentage van 96%, het complicatiepercentage was 18.5% en de procedure-gerelateerde mortaliteit was 3.7%.

Wij concludeerden dat, hoewel de percutane drainage een relatief veilig en succesvol alternatief lijkt in de behandeling van acute cholecystitis in de risicopatiënt, er nog onvoldoende bewijs is voor het opstellen van een goed onderbouwde richtlijn. Dit onderzoek diende als pilot voor een multicenter, gerandomiseerde studie, de CHOCOLATE trial, waarin de uitkomsten worden vergeleken tussen de laparoscopische cholecystectomie en percutane drainage in risicopatiënten met acute cholecystitis. Op basis van de resultaten van deze trial zal een richtlijn worden opgesteld voor de behandeling van acute cholecystitis in de risicopatiënt.

INTRODUCTION

The laparoscopic cholecystectomy (LC) is the standard treatment for acute calculous cholecystitis. Emergency LC can be a more difficult procedure than elective LC for cholelithiasis and is associated with increased operating time, conversion and complication rate. In elderly patients with comorbidity this can result in serious complications and even mortality. Percutaneous drainage (percutaneous cholecystostomy; PC) may be an alternative treatment. There is no hard evidence in current literature regarding the safety, success rate and specific technique of this procedure, nor is there consensus on the indications.

AIM

To evaluate the safety and efficacy of PC in the treatment of acute calculous

cholecystitis in high risk patients.

METHODS

From January 2009 until May 2010, 101 patients with acute calculous cholecystitis were treated of which 27 with PC. Demographics, procedure related data and post-procedural course were documented. The primary outcomes were overall morbidity, mortality and recurrent biliary events. Secondary outcomes were time to recovery and need for and difficulty of interval laparoscopic cholecystectomy.

RESULTS

The cohort included 15 male and 12 female patients with a median age of 83 years (range 69-90). Indication for drainage was age and/or comorbidity in 24 cases and duration of symptoms in three cases. Antibiotic treatment was given in all but

seven patients. The drain was in situ for a median period of 19 days (range 5-57). Relief of symptoms occurred in 26 patients, drain luxation occurred in nine patients, only in two patients with clinical consequences. Overall mortality rate was 14.8% (n=4) with a procedure related mortality rate of 3.7%. Median time to full recovery was eight days. With a median follow-up of eight weeks, four patients underwent interval cholecystectomy.

CONCLUSIONS

PC in acute calculous cholecystitis in high risk patients seems to be a safe and successful treatment option in patients less eligible for surgery. There are many controversies in the current literature and evidence based guidelines for the indication of PC in the treatment of acute calculous cholecystitis are needed.



International Journal of Cardiology 2011; Epub ahead of print

Early recurrence of atrial fibrillation as a predictor for 1-year efficacy after successful phased RF pulmonary vein isolation: Evaluation of complaints and multiple Holter recordings

Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Boersma LV

TOELICHTING

MAURITS WIJFFELS, CARDIOLOOG

Vroege recidieven na een hartoperatie voor atriumfibrilleren (MAZE operatie) komen veelvuldig voor, gaan vaak vanzelf over en worden gerelateerd aan het optreden van een steriele pericarditis en het genezingsproces van de toegebrachte (ablatie) letsels. Ook bij gebruik van percutane katheterablatietechnieken is het gangbaar deze vroege recidieven niet mee te laten tellen in de uitkomst van de ablatie studies [zogenaamde blanking period]. Daar de significantie van deze vroege recidieven eigenlijk niet goed bekend is werd in de huidige studie van Mulder et al. het belang van vroege recidieven van atriumfibrilleren (AF) in de eerste 3 maanden na een ablatie onderzocht. De

ablatie werd uitgevoerd bij 100 patienten met paroxysmaal AF waarbij met behulp van een zogenaamde PVAC katheter een longader-isolatie werd verricht. Het bleek dat, ondanks de veelvuldig gebruikte blanking periode van 3 maanden, vroege recidieven van AF, maar ook klachten suggestief voor een recidief, wel degelijk een sterk negatief voorspellende waarde hebben voor het lange termijn succes. Het afdoen van een vroeg recidief als horende bij het normale herstel-/genezingsproces van een ablatie lijkt dan ook niet gerechtvaardigd.

BACKGROUND

Early arrhythmia recurrences after pulmonary vein isolation (PVI) for atrial fibrillation (AF) are accepted as part of the blanking period. Their relevance for long-term efficacy is not well-known. We evaluated patients, who came to hospital with a documented recurrence of AF, or had a registered episode of AF on the 24-hour Holter 6 weeks after PVI and compared it with long-term outcome.

METHODS

One hundred consecutive patients with paroxysmal AF were treated with the PVAC. In the 3-month blanking period patients who came to hospital with a documented

recurrence of AF on ECG were recorded. 6 weeks after procedure a 24-hour Holter was performed. After 3 months patients were asked if they felt a relapse. Follow-up was performed at 3, 6, and 12 months with ECG, 7-day Holter at 6 and/or 12 months, and event recording if needed.

RESULTS

Within the blanking period, 25/100 (25%) patients had a documented recurrence of AF while 46/100 (46%) patients felt a relapse. After the blanking period up to 12 months, 53/100 (53%) patients were free of AF without anti-arrhythmic drugs. Multivariate regression analyses revealed that absence of AF in the blanking period

[OR 0.22 95%CI [0.05-0.98]] and absence of a relapse of symptoms suspect for AF during the blanking period [OR 0.21 95%CI [0.06-0.52]] were independent predictors of successful long-term outcome.

CONCLUSIONS

Poor long-term outcome is strongly related to patients who experienced palpitations with ECG documented AF, AF on the 24-hour Holter at 6 weeks after PVI and a relapse in the blanking period



Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2011; 66(8):1739-1744

Molecular analysis of ciprofloxacin resistance and clonal relatedness of clinical *Escherichia coli* isolates from haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis

B.C. van Hees, M. Tersmette, R.J.L. Willems, B. de Jong, D. Biesma, E.J. van Hanne

TOELICHTING

BABETTE VAN HEES, VOORHEEN AIOS MEDISCHE MICROBIOLOGIE

Ciprofloxacin is een antibioticum werkzaam tegen een breed spectrum van Gram-negatieve micro-organismen, dat ook oraal kan worden toegediend. Ciprofloxacin wordt profylactisch gebruikt bij hematologie patiënten tijdens neutropenie. Ook bij deze patiënten worden echter steeds vaker ciprofloxacin-resistente Gram-negatieve staven (vooral *E. coli*) aangetroffen. Bij deze patiëntengroep onderzochten wij de evolutie van ciprofloxacin resistentie en de clonale verwantschap van *E. coli* isolaten, zowel op populatieniveau als op het niveau van de individuele patiënt.

In onze studie konden bij 27% van de patiënten ciprofloxacin resistente *E. coli* stammen worden aangetoond, hetzij vanaf het begin, hetzij gedurende de follow-up. Meestal bleek dit het gevolg

van uitselectie van pre-existente resistente stammen onder druk van ciprofloxacin. De overdracht van resistente stammen tussen patiënten leek daarbij beperkt. Bij sommige patiënten werd waargenomen dat een gevoelige stam tijdens de profylaxe evolueerde tot een ciprofloxacin-resistente mutant.

Recente reviews en meta-analyses, gebaseerd op studies voor 2005, suggereren dat ciprofloxacin profylaxe tijdens neutropenie resulteert in minder overall sterfte bij hematologische patiënten. Na 2005 is er echter wereldwijd sprake van een verdere toename van de prevalentie van ciprofloxacin-resistente Gram-negatieve stammen. Dit roept de vraag op of anno 2011 het standaard gebruik van ciprofloxacin als profylaxe bij neutropene patiënten nog geraden is, gezien de verminderende effectiviteit. Sowieso moeten alternatieve strategieën worden ontwikkeld voor hematologische patiënten met dragerschap van ciprofloxacin-resistente stammen.

OBJECTIVES

Widespread use of fluoroquinolones has led to increased levels of resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. We investigated the evolution of ciprofloxacin susceptibility and molecular epidemiology of clinical *E. coli* isolates in haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis on the population and individual patient level.

METHODS

From August 2006 till December 2007 we collected all *E. coli* isolates (n = 404) from surveillance and infection-site cultures from 169 haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis. Analysis of the *gyrA* gene was performed by Denaturing

Gradient Gel Electrophoresis (DGGE) in 364 isolates and clonal relatedness was determined by single enzyme Amplified Fragment Length Polymorphism (seAFLP) technique in 162 isolates. Hundred of these isolates were also subjected to *qnrA* analysis.

RESULTS

The average number of samples per patient was 2.4 (maximum 20) and 122 (30%) of 404 *E. coli* isolates were resistant to ciprofloxacin. In 124 patients only ciprofloxacin susceptible strains were detected. DGGE revealed eleven different *gyrA* sequence patterns and based on AFLP analysis there was evidence of selection of ciprofloxacin resistant strains under

antibiotic pressure, as well as the occurrence of genetically indistinguishable ciprofloxacin resistant and susceptible *E. coli* isolates within one patient. Clonal dissemination of ciprofloxacin-resistant *E. coli* was observed, but did not predominate.

CONCLUSIONS

The genetic evolution of clinical *E. coli* isolates in haematology patients receiving ciprofloxacin prophylaxis is characterized by selection of ciprofloxacin-resistant strains, however we did find evidence for *de-novo* resistance mutation in ciprofloxacin susceptible *E. coli* in individual patients under selective pressure.



BMJ case reports 2011; (Published 30 August 2011)

Successful Placement of the Essure Device after a Failed Procedure Using the Adiana System for Hysteroscopic Sterilization

T.N. Schuurman, S. Veersema

TOELICHTING TESKA SCHUURMAN, AIOS GYNECOLOGIE

Hysteroscopische sterilisatie is een effectieve en veilige methode voor permanente anticonceptie met verschillende voordelen ten opzichte van meer invasieve benaderingen. Jaarlijks ondergaan ongeveer 10.000 vrouwen een sterilisatie, waarvan een derde kiest voor een transcervicale benadering. Er zijn twee systemen op de markt, die beide gebruik maken van een eigen techniek. De Essure methode wordt hiervan het meest toegepast sinds haar introductie in 2003. Hierbij worden coils geplaatst in het proximale deel van de tubae fallopii. Het ruimte-innemende effect van de geëxpandeerde coils in combinatie met een lokale weefselreactie op het materiaal zorgt voor occlusie van de tubae, waardoor permanente anticonceptie wordt gewaarborgd.

Het Adianasysteem wordt sinds 2009 toegepast. Deze methode combineert oppervlakkige, thermale weefsel schade van de tubae en plaatsing van een siliconenmatrix in het lumen. Een katheter, voorzien van een 'position detection array' (PDA), wordt ingebracht in de tuba. De PDA bestaat uit vier sensoren, die uniform weefselcontact in vier kwadranten detecteren bij een juiste positie van de katheter. Vervolgens wordt een oppervlakkige laesie gecreëerd met behulp



Figuur 1 X-bekken met Essure coils

van radiofrequentie-energie. Na deze ablatie wordt de matrix achtergelaten. De vorming van fibreus weefsel in de matrix tijdens de wondgenezing zorgt voor occlusie van de tuba.

In dit case report wordt een 48-jarige patiënte beschreven, die een sterilisatie met behulp van het Adianasysteem ondergaat. De katheter kon probleemloos worden opgevoerd tot in de linker tuba fallopii. De PDA kon echter geen volledig weefselcontact detecteren, waardoor de radiofrequentiegenerator niet geactiveerd kon worden. Hetzelfde probleem trad op aan de contralaterale zijde. De mechanismen die hieraan ten grondslag kunnen liggen, zijn procedure-, anatomie- of systeem-gerelateerd. De vloeistofstroom die tijdens hysteroscopie wordt gebruikt, kan de

diameter van de tuba vergroten, waardoor weefselcontact met de PDA belemmerd wordt. Tuba-afwijkingen kunnen ook de detectie via de PDA verstoren. Een defecte katheter kan voor systeem-gerelateerde problemen zorgen.

Tijdens de procedure werd geconverteerd naar het Essuresysteem, waarmee succesvolle plaatsing van de coils volgde. Na drie maanden liet radiografische en echografische beeldvorming een adequate, cornuale locatie en goede configuratie van de coils zien (figuur 1).

Zowel de Adiana- als de Essuremethode voor transcervicale sterilisatie zijn bewezen veilig en effectief. Percentages voor succesvolle bilaterale plaatsing, adequate tubaocclusie en het optreden van complicaties zijn vergelijkbaar. Essure is nog steeds de eerste keuze, gezien de mate van ervaring die over de jaren met dit product verkregen is. Bij sommige patiënten heeft echter de Adianaprocedure mogelijk de voorkeur, aangezien de kortere lengte van de matrix de plaatsing bij tuba-abnormaliteiten of -obstructie makkelijker maakt. Voor beide systemen lijkt dus een voorkeur te bestaan in specifieke situaties en aanpassing hieraan is nodig voor een succesvolle sterilisatieprocedure. Dit case report laat zien dat hysteroscopische sterilisatie met behulp van de Essuremethode een goed alternatief kan zijn voor patiënten bij wie de Adianaprocedure heeft gefaald.



Neurology 2011; 77(10):1013-1014

Opsoclonus and multiple cranial neuropathy as a manifestation of neuroborreliosis

van Erp WS, Bakker NA, Aries MJ, Vroomen PC

TOELICHTING

WILLEMIJN VAN ERP, ARTS-ASSISTENT NEUROLOGIE

Neuroborreliose kent vele centrale en perifere neurologische verschijningen, waaronder het zeldzame opsoclonus-myoclonussyndroom (OMS). In deze casusbeschrijving presenteren wij een patiënt met opsoclonus *zonder* myoclonus ten gevolge van een fulminante neuroborreliose.

Een voorheen gezonde man van 50 jaar bezocht de huisarts vanwege een pijnlijk rood rechteroog sinds 3 dagen en diffuse, enkelzijdige hoofdpijn die 6 weken bestond. Bij het lichamelijk onderzoek werd, naast een conjunctivitis, een onregelmatige, nystagmoïde beweging van beide ogen gezien. Een week later bemerkte de patiënt bij het ontwaken een afhangerende rechter mondhoek. De geplande afspraak op onze neurologische poli werd hierop vervroegd en de patiënt verscheen nog dezelfde dag op consult.

De patiënt ervoer geen onwillekeurige bewegingen van de ledematen, noch oscillopsie of diplopie. De hoofdpijn ging niet gepaard met andere verschijnselen. De verdere tractusanamnese was niet bijdragend. De patiënt woonde in Noord-Nederland en was recent op vakantie geweest in Zuid-Duitsland; in beide gebieden is de ziekte van Lyme endemisch. De patiënt kon zich echter geen tekenbeet of huiduitslag herinneren.

Bij neurologisch onderzoek zagen we een discrete perifere facialisparesis rechts (House-Brackman graad II). Bij verandering van blikrichting ontstond een geconjugeerde, irregulaire 'dans' van de ogen in het horizontale, verticale en diagonale vlak (voor videoregistratie, zie het originele artikel op de website van Neurology®, www.neurology.org). Als de patient zijn oogleden sloot gingen de bewegingen door ('shimmering'). Het verdere lichamelijk onderzoek was normaal.

Routine serologisch onderzoek was niet-afwijkend. MRI-cerebrum toonde na gadolinium contrast aankleuring van nervi III, VII, IX, X, XI en XII, en van nervi IV, V en VI aan de rechterzijde. Bij lumbaalpunctie was sprake van een normale openingsdruk van 20 cm H₂O, een pleiocytose in de liquor van 244 leukocyten/ μ L (normaal 0-3 leukocyten/ μ L) bij een matig verhoogde eiwitspiegel van 124 mg/dL (normaal 29-67 mg/dL) en een mild verlaagde glucoseratio van 0.41 (normaal 0.50-0.75). Cytologische analyse van de cellen was niet-afwijkend. We overwogen neuroborreliose als oorzaak van het klinisch beeld en stelden een behandeling met intraveneuze ceftriaxon 2000 mg 2dd in. CT-scan van thorax en abdomen toonde geen afwijkingen. Drie dagen na opname bleken IgM- en IgG-antistoffen tegen *Borrelia burgdorferi* in zowel serum als liquor verhoogd met een antistofindex van 99.5 (normaal <2), wijzend op intrathecale antistofsynthese. Liquorkweken bleven negatief. De patiënt kreeg 14 dagen antibiotische therapie. Zes

weken na aanvang van de behandeling was hij volledig symptoomvrij en dit is tot op heden zo gebleven.

Beschouwing

Opsoclonus is een onwillekeurige, chaotische dyskinesie van de ogen in verschillende richtingen, meest uitgesproken wanneer de patiënt van blikrichting verandert en ook aanwezig bij gesloten oogleden. Hoewel de precieze pathogenese van deze zeldzame oogbewegingsstoornis niet bekend is, bestaan er sterke aanwijzingen voor een immuungemedieerde dysfunctie van het centrale zenuwstelsel.

Opsoclonus gaat vaak gepaard met myoclonus, ataxie en encefalopathie, het zogeheten opsoclonus-myoclonussyndroom (OMS). Tot 20% van de patiënten met OMS heeft een onderliggende maligniteit, maar ook verschillende infectieuze en parainfectieuze beelden zijn met OMS geassocieerd. OMS is beschreven bij vier patiënten met neuroborreliose, hoewel IgG voor *Borrelia burgdorferi* slechts in één van hen werd aangetoond. Het monofasische ziektebeloop en het complete herstel komen overeen met de goede prognose van casus bij volwassenen die niet met maligniteit zijn geassocieerd.

Deze ziektegeschiedenis is de eerste beschrijving met videoregistratie van actieve neuroborreliose met geïsoleerde opsoclonus als presenterend symptoom.



MARC BESSELINK,
AIOS HEELKUNDE

Gastroenterology 2011; 141(4):1254-63

A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome

van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Schrijver AM, Boermeester MA, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, van Ramshorst B, Schaapherder AF, van der Harst E, Hofker S, Nieuwenhuijs VB, Brink MA, Kruijff PM, Manusama ER, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, Cuesta MA, Wahab PJ, Gooszen HG

Grootste serie ooit over behandeling van necrotiserende pancreatitis
Binnen de gastroenterologie en gastrointestinale chirurgie is acute pancreatitis de tweede meest voorkomende acute opname indicatie. De meest voorkomende oorzaak van acute pancreatitis is galsteenaal. Een gemiddeld Nederlands ziekenhuis ziet 35 nieuwe patiënten per jaar en het St. Antonius ziekenhuis 50. Circa 20% van de patiënten met acute pancreatitis ontwikkelt necrose van het pancreasparenchym of peripancreatisch vetweefsel.

Deze aandoening, necrotiserende pancreatitis, gaat gepaard met een hoge mortaliteit, vooral indien multi-orgaanfalen en/of infectie van de necrose optreedt. In het St. Antonius is zowel op diagnostisch, interventie-endoscopisch, interventie-radiologisch en minimaal invasief chirurgisch gebied ruime ervaring met alle denkbare behandelingen voor necrotiserende pancreatitis. Hierdoor is ons ziekenhuis in de afgelopen jaren uitgegroeid tot een landelijk verwijscentrum voor deze problematiek.

Tevens hebben Thomas Bollen (radioloog) en Robin Timmer (maag-darm-lever arts) zitting in het landelijke pancreatitis Expertpanel (www.pancreatitis.nl) en is Thomas Bollen

het enige radioloog-lid van de commissie die de nieuwe internationale definitie van acute pancreatitis ontwerpt. Op het YouTube kanaal van de Pancreatitis Werkgroep Nederland is een video van een minimaal invasief chirurgische behandeling van necrotiserende pancreatitis in het St. Antonius door Bert van Ramshorst, chirurg, te zien. Hiervoor moet u zoeken op 'Pancreatitis Antonius'.

In de literatuur is er een gebrek aan grote series over necrotiserende pancreatitis. De beschikbare studies zijn doorgaans klein, bestrijken vele jaren en beschrijven alleen de uitkomsten van de subgroep van patiënten die een laparotomie ondergingen. Aangezien de behandeling van necrotiserende pancreatitis in de afgelopen jaren drastisch veranderd is naar een minder invasieve, meer conservatieve strategie zijn deze studies momenteel van geringe waarde.

Tijdens de landelijke gerandomiseerde multicenter PANTER trial werden alle patiënten met necrotiserende pancreatitis geregistreerd. Van deze 639 patiënten, waarvan 74 uit het St. Antonius, werden door oa Hjalmar van Santvoort (oud AIOS Heelkunde) de gegevens verzameld. Alle ruim 3500(!) CT scans werden herbeoordeeld door Thomas Bollen. Op deze manier werd een zeer grote database van

een ongeselecteerd cohort patiënten met necrotiserende pancreatitis verkregen.

De studie werd gepubliceerd in Gastroenterology en laat zien dat met minimaal invasieve technieken en conservatieve maatregelen, zoals uitstel van interventie, de uitkomsten van de behandeling van necrotiserende pancreatitis verbeterd kunnen worden. Twee derde van deze patiënten kan conservatief behandeld worden. Bij patiënten waarbij een interventie voor geïnfecteerde necrose nodig is gaat de voorkeur uit naar percutane drainage. Toch blijft er een kleine subgroep bestaan die een vroege interventie zal moeten ondergaan, dit betreft doorgaans patiënten met multi-orgaanfalen en een abdominaal compartiment syndroom.

Deze studie laat nog eens zien dat welke fraaie resultaten behaald kunnen worden door een landelijke samenwerking van universitaire en topklinische centra.



VASCULAR & ENDOVASCULAR SURGERY 2011; 45(5):407-411
CONTINUOUS SURVEILLANCE OF LOWER LIMB PERFUSION DURING AORTIC SURGERY WITH NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY: A PILOT STUDY
BOEZEMAN RPE, KELDER JC, WAANDERS FGJ, DE VRIES JPPM

Near-infrared spectroscopy is een continue niet-invasieve techniek ter beoordeling van de regionale haemoglobine zuurstofsaturatie index. Doel van deze studie was te beoordelen of deze techniek ook toepasbaar is bij het observeren van de perfusie van de onderste ledematen. In totaal werd deze techniek beoordeeld bij tien patiënten ten tijde van abdominale chirurgie in verband met aneurysmata van de aorta. Alle metingen zijn geslaagd en interfereerden niet met de chirurgische procedure. Boezeman en collega's laten zien dat deze techniek voor deze specifieke groep uitvoerbaar is. De techniek geeft inzicht in de perioperatieve haemodynamische veranderingen van de onderste extremiteiten ten tijde van perifere ischaemie.



JOURNAL OF VASCULAR SURGERY 2011; EPUB AHEAD OF PRINT
USE OF ENDOSTAPLES TO SECURE MIGRATED ENDOGRAFTS AND PROXIMAL CUFFS AFTER FAILED EVAR
DE VRIES JP, SCHRIJVER MA, VAN DEN HEUVEL DA, VOS JA

Een aneurysma van de aorta kan endovasculair behandeld worden met een stent. Soms migreren deze stents echter naar distaal waardoor een vaatoperatie ter correctie noodzakelijk is. Zo'n correctie operatie gaat vaak gepaard met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit. De Vries et al. beschrijven een nieuwe endovasculaire techniek waarbij met behulp van clips de stent gerepositioneerd en vastgezet kan worden. Bij twee patiënten werd deze nieuwe techniek met succes toegepast.



CARDIOVASCULAR & INTERVENTIONAL RADIOLOGY 2011; EPUB AHEAD OF PRINT
INITIAL RESULTS OF CATHETER-DIRECTED ULTRASOUND-ACCELERATED THROMBOLYSIS FOR THROMBOEMBOLIC OBSTRUCTIONS OF THE AORTOFEMORAL ARTERIES: A FEASIBILITY STUDY
SCHRIJVER AM, REIJNEN MM, VAN OOSTAYEN JA, HOKSBERGEN AW, LELY RJ, VAN LEERSUM M, DE VRIES JP

In deze studie wordt de klinische uitkomst beschreven van de behandeling van thrombo-embolische obstructies van de beenvaten met behulp van echografisch versnelde thrombolysen. In 95% van de patiënten (n=21) kon de speciale katheter succesvol worden geplaatst. Binnen 24 uur na de start van de behandeling met urokinase trad er een complete thrombolysen (> 95% van stolsel opgelost) op bij 20 patiënten (95%). Bij 1 patiënt moest worden geopereerd vanwege een complicatie. Na 30 dagen bleek 81% van de patiënten nog een goed doorgankelijke slagader te hebben.



INTERNATIONAL JOURNAL OF ARTIFICIAL ORGANS 2011; 34(4):374-382
CLINICAL EVALUATION OF THE AIR REMOVAL CHARACTERISTICS OF AN OXYGENATOR WITH INTEGRATED ARTERIAL FILTER IN A MINIMIZED EXTRACORPOREAL CIRCUIT
STEHOUWER MC, BOERS C, DE VROEGE R, KELDER JC, YILMAZ A, BRUINS P

In deze studie werd het nut van een arteriële filter onderzocht in het reduceren van luchtembolieën die ontstaan bij het gebruik van een minimaal extracorporele circulatie (MECC) systeem tijdens hartchirurgie. Het gebruik van een arteriële filter verhoogt het vermogen tot wegvangen van luchtembolie van 69% zonder filter tot 92% met een filter. Het gebruik van een geïntegreerde arteriële filter in een MECC systeem verhoogt de veiligheid tijdens hartchirurgie.



ORAL IMPLANTS RESEARCH 2011; 22(6):571-577

EARLY BACTERIAL COLONIZATION AND SOFT TISSUE HEALTH AROUND ZIRCONIA AND TITANIUM ABUTMENTS: AN IN VIVO STUDY IN MAN

VAN BRAKEL R, **CUNE MS**, VAN WINKELHOFF AJ, DE PUTTER C, VERHOEVEN JW, VAN DER REIJDEN W, PROKOP M

Het doel van deze studie was om te meten in hoeverre het gebruikte dragermateriaal voor bruggen en kronen (zirkoniumoxide versus titanium) van invloed was op de omliggende orale mucosa. Tweeëntwintig personen kregen mandibulaire implantaten van beide materialen (na links-rechts randomisatie). Bacteriële sampling, pocket diepte en de conditie van de omliggende weke delen werden gemeten na twee weken en drie maanden. Behoudens een iets ondiepere pocket na drie maanden bij de zirkoniumoxide dragers werden er geen significante verschillen gevonden in de bacteriële en klinische parameters tussen beide dragermaterialen.



JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY/ONCOLOGY 2011; 33(6):E231-E238

EFFECTS OF GROWTH HORMONE THERAPY ON BONE MASS, METABOLIC BALANCE, AND WELL-BEING IN YOUNG ADULT SURVIVORS OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

VAN DEN HEIJKANT S, **HOORWEG-NIJMAN G**, HUISMAN J, DRENT M, VAN DER PAL H, KASPERS GJ, DELEMARRE-VAN DE WAAL H

Groeihormoon (GH) deficiëntie of verminderde secretie wordt vaak gezien tijdens de lange termijn follow-up van patiënten na acute lymfatische leukemie op de kindertleeftijd (ALL), die behandeld werden met bestraling en/of chemotherapie.

Verschillende studies hebben laten zien dat GH therapie, toegediend voor het bereiken van de eindlengte, de volwassen eindlengte verbeterde, maar meldingen omtrent positieve effecten op de botmassa of andere effecten in deze populatie worden niet vermeld.

In de huidige studie werd GH therapie geëvalueerd in jong volwassenen na ALL. Na 2 jaar GH therapie waren de totale botmassa en de lichaamssamenstelling verbeterd. Bovendien suggereren de resultaten een verbetering van de quality of life.



EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY 2011; 40(6):1309-1313

RISK FACTORS FOR CHRONIC THORACIC PAIN AFTER CARDIAC SURGERY VIA STERNOTOMY

VAN GULIK L, JANSSEN LI, AHLERS SJGM, BRUINS P, DRIESSEN AHG, VAN BOVEN WJ, VAN DONGEN EPA, KNIBBE CAJ

In deze studie zoeken de auteurs naar voorspellers voor het optreden van chronische pijn aan de thorax na cardiochirurgie. Een cohort van 146 patiënten die zijn geopereerd in het St. Antonius ziekenhuis is na 1 jaar benaderd met de vraag naar aanwezigheid van chronische pijn. 42 (35%) van de 120 respondenten rapporteerden aanwezigheid van pijn. In multivariaat analyse bleken spoed chirurgie, re-sternotomie, ernstige pijn 3 dagen postoperatief en het vrouwelijk geslacht onafhankelijk geassocieerd met de aanwezigheid van pijn. Kennis van deze voorspellers kan bijdragen aan het identificeren van patiënten met risico op het ontwikkelen van chronisch thoracale pijn na cardiochirurgie.



Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2011;
155(18):A3046

Het bonnetsyndroom

Jacobs L, van den Bos F, Samson MM

LOTTE JACOBS, ARTS-ASSISTENT OUDERENGENEESKUNDE

Het bonnetsyndroom wordt gekenmerkt door complexe visuele hallucinaties bij patiënten met visusstoornissen zonder cognitieve stoornissen. De aandoening wordt vaak gemist door onwetendheid van de arts en angst en schaamte bij de patiënt. Soms worden onterechte psychiatrische diagnoses gesteld zonder dat er wordt gedacht aan een somatische oorzaak.

Een 88-jarige vitale vrouw, bekend met beiderzijds cataract sinds enkele jaren, werd gezien op de SEH vanwege visuele hallucinaties en angst. De hallucinaties bestonden uit beestjes en mensen. Ondanks dat patiënte beseftte dat deze beelden niet reëel waren, maakten de beelden haar erg angstig. De huisarts schreef in de thuissituatie risperidon en oxazepam voor, waarop patiënte toenemend angstig en onrustig werd. Haar toestand escaleerde dermate dat patiënte naar de SEH verwezen werd.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke, vermoeide vrouw. Neurologisch onderzoek toonde gestoorde oogvolgbewegingen. Psychiatrisch onderzoek leverde afgezien van visuele hallucinaties geen afwijkende bevindingen op. Het laboratoriumonderzoek toonde alleen lichte nierfunctiestoornissen.

Patiënte werd ter observatie opgenomen. Vanwege de bijwerkingen en de verslechtering van het psychiatrisch beeld werden de antipsychotica gestopt. De differentiaaldiagnose bestond onder andere uit het bonnetsyndroom vanwege de intacte realiteitstoetsing. De oogarts constateerde een visus van 0,3 links en 0,25 rechts, beiderzijds op basis van cataract en droge maculadegeneratie. De diagnose 'bonnetsyndroom' kon daarmee

bevestigd worden. Na uitleg aan de patiënt over de oorzaak van haar visuele hallucinaties verdwenen de angst en onrust zeer snel, bovendien hallucineerde zij hierna nog maar sporadisch.

Beschouwing

Het bonnetsyndroom bestaat uit complexe visuele hallucinaties bij patiënten met een gestoorde visus. Er is sprake van een intacte realiteitstoetsing. De inhoud van de visuele hallucinaties varieert van simpel tot complex; de complexe hallucinaties zijn vaak dieren of mensen.

Er bestaan globaal twee theorieën over de pathogenese van het bonnetsyndroom. Volgens de deprivatie-theorie zorgt een verminderde sensitieve input ervoor dat de visuele-associatie-cortex zelf beelden vormt die zich uiten als visuele hallucinaties. De ontladingstheorie beschrijft dat een beschadiging ergens in de visuele baan zorgt voor ontlading van abnormale signalen naar de cortex.

Differentiaal diagnostisch kan worden gedacht aan verschillende neurologische, psychiatrische en metabole aandoeningen. Slechts enkele onderzoekers in de afgelopen decennia betwijfelen de sterke associatie

tussen het bonnetsyndroom en slechtziendheid. Alhoewel elke vorm van verminderde visus het syndroom kan veroorzaken, is droge maculadegeneratie er het meest mee geassocieerd.

De therapie voor bonnetsyndroom bestaat in de eerste plaats uit het wegnemen van de onderliggende oorzaak van de slechtziendheid. Doordat men zorgt voor een verbeterde externe sensitieve input, vormt de visuele-associatie-cortex zelf minder beelden die zich kunnen uiten als visuele hallucinaties. Even belangrijk is een goede uitleg aan de patiënt dat de hallucinaties goedaardig zijn en niet geheel te wijten aan een psychiatrische aandoening. Leefstijladviezen, een sterk sociaal netwerk en veel sociale interactie kunnen een positief effect hebben op de hallucinaties.

Alvorens te overwegen om farmacologische behandeling te starten, moet men zich eerst afvragen of de patiënt daadwerkelijk last van de hallucinaties zal blijven ondervinden. Er zijn slechts enkele casusbeschrijvingen waarin farmacologische behandeling wordt beschreven, met minimale bewijskracht en geringe effectiviteit. Stem farmacologische behandeling daarom af op de individuele patiënt.



Epidemiologie en statistiek, maar dan gratis

HANS KELDER, METHODOLOOG/EPIDEMIOLOOG

Met het oplaaien van de discussie of ons ziekenhuis de dure licentie van SPSS moet verlengen, hierbij alvast een voorzet voor het noodplan 'geen SPSS'. De discussie over de zaak SPSS gaat over de jaarlijks terugkerende hoge kosten van de SPSS licentie versus de niet pecuniaire baten vanwege het werken met de standaard.

SPSS is dan wel niet *de*, maar wel een standaard. Dit dankzij het jarenlang leveren van een geweldig programma, maar zeker ook door de universiteiten, hoge scholen en studenten een goedkope licentie te geven. Alle afgestudeerden leren zo werken met SPSS en nemen dit mee naar hun stageplek of volgende betrekking, sluw gedaan. Studenten en personeel (ook nul-uren contractanten) hebben via surfspot.nl nog steeds de mogelijkheid om SPSS in haar volledige omvang te kopen voor €16,25, dat is een korting van ongeveer 99,5% op de normale prijs. Leven zonder SPSS kan, volgens velen zelfs een stuk beter dan met. Als je toch een vervanging wilt hebben die a) niets kost en b) zo mogelijk meer kan leveren, kom je uit op R (www.r-project.org). R is een omvangrijk statistiekprogramma in het open source domein, draait zelfs van een USB stick en het is gratis. Helaas heeft R een zogenaamde steile leercurve. Met de muis klikken naar een antwoord is er niet bij en R heeft een eigen ijzere logica, gevat in een eigen taal.

Er is ook een veelgenoemd programma genaamd PSPP (www.gnu.org/software/pspp), open source en gratis. Al meer dan 10 jaar in ontwikkeling, met een syntax en databestandsstructuur zoals SPSS die ook heeft, echter de laatste update is anderhalf jaar geleden uitgebracht. PSPP beheert de statistiek van beschrijvend tot lineaire regressie en factor analyse, het mist logistische regressie en Kaplan-Meier survival analyse. Het draait niet zomaar op Windows, maar er zijn standaard installeerbare files.

Veel nieuwer is SOFA (Statistics Open For All) (www.sofastatistics.com): makkelijke data invoer, fraaie internet-ready grafieken en eenvoudige statistiek. Als het gaat om data invoer dan is het zeker waard om naar EpiData te kijken (www.epidata.dk). Dit programma laat zich makkelijk installeren, ook op een USB stick, en de data invoer schermen zijn makkelijk te maken. Vergeet niet dat data invoer een zeer belangrijke stap is, het schonen van ingevoerde data kost veel tijd, dus beter in één keer goed. Daarnaast kan je een statistische analyse opnieuw doen, data invoer wil je niet opnieuw doen.

Als het in eerste instantie om data invoer gaat, gebruik een programma dat je kent. Voor een niet al te uitgebreide database zijn de spreadsheet programma's in Excel, OpenOffice Calc en GNUmeric vaak een goede keus. De vertaalslag van spreadsheet naar statistiekprogramma is meestal eenvoudig en bijvoorbeeld een t-toets zit standaard in deze programma's.

Als alleen geaggregeerde gegevens bekend zijn, bijvoorbeeld van beide onderzoeksgroepen is alleen de gemiddelde leeftijd en standaard deviatie bekend, dan komt een programma als WinPepi (www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html) goed van pas. Het is een soort Zwitsers zakmes met een hele hoop goodies, waaronder ook power berekeningen.

Ik weet niet of er nog een internet-poll onder Antonianen gaat komen over SPSS. Intussen, schroom niet om vóór je een studie opstart hierover informatie in te winnen bij de methodologen / epidemiologen van de Antonius Academie.



INGRID KORENROMP, POST DOC ONDERZOEKER LONGZIEKTEN

Binnen het centrum Interstitiële Longziekten van ons ziekenhuis worden artsen regelmatig geconfronteerd met dit dilemma. Een substantiële groep sarcoïdose patiënten houdt klachten van chronische vermoeidheid, terwijl er geen ziekte-activiteit meer kan worden vastgesteld.

Het 10-minuten consult bleek te kort om de details van de klacht goed uit te vragen; prevalentie cijfers en overige medische literatuur ontbraken. Daarom werd het tijd om chronische vermoeidheid na sarcoïdose systematisch te onderzoeken. Naast het in kaart te brengen van de karakteristieken van het fenomeen, heb ik in mijn onderzoek factoren onderzocht die kunnen samenhangen met deze vermoeidheid.

In totaal deden 75 patiënten aan het onderzoek mee. Allen hadden sarcoïdose doorgeemaakt en bij allen werd vastgesteld dat de ziekte niet meer actief was. De helft van de patiënten had klachten van vermoeidheid. Deze waren begonnen ten tijde van de sarcoïdose, gemiddeld 9 jaar geleden. Tevoren waren deze mensen niet vermoeid. Dit alleen al was een belangrijke bevinding, welke tegelijkertijd de rationale achter het onderzoek ondersteunde: vermoeidheid ontstaat door de enorme immuunrespons die optreedt bij ziekte, in dit geval sarcoïdose.

Chronische vermoeidheid beter monitoren

Casus: 46 jarige man, getrouwd, 2 kinderen. Voorgeschiedenis: Sarcoïdose 2002. Laboratoriumuitslagen: ACE, Ca, sIL-2R, CRP normaal, overig: g.b.. X-thorax: geen afwijkingen. Longfunctietest: VC, FEV1, DLCO binnen norm. Comorbiditeit: geen. Klacht: chronische vermoeidheid, kan dagelijkse activiteiten niet uitvoeren.

Vraag: wat adviseert u deze patiënt?

Karakteristieken

Concentratie- en geheugenstoornissen, pijn, en malaise na inspanning bleken belangrijke karakteristieken van vermoeidheid, naast angst- en depressie symptomen. Hoewel we verwacht hadden dat vermoeide patiënten langer zouden slapen, bleek dit niet waar. Ook dutten de vermoeide patiënten overdag niet langer. Wel ontwaakten de patiënten met vermoeidheidsklachten significant vaker met een onuitgerust gevoel dan de niet-vermoeide patiënten. Verder lieten spierkrachtmetingen (bovenbeen, hand, ademhaling) zien dat de vermoeide groep minder spierkracht had. Tenslotte bleek uit objectieve metingen met een actometer ('stappenteller') dat de vermoeide patiënten minder lichamelijk actief waren.

Immuunprofiel

De belangrijkste bevinding wat betreft de samenhangende factoren lag op het gebied van de immunologie. Chronische vermoeidheid was geassocieerd met een verminderde capaciteit om (na in vitro stimulatie) Th2 cytokinen te produceren – met name IL-4, IL-5 en IL-10. Het herstel van de immuunbalans die bij elke immuunrespons (of dit nu sarcoïdose of een gewone verkoudheid is) optreedt, lijkt daardoor verstoord. Naast een ander immuunprofiel vonden wij ook een verlaagde adrenaline respons bij vermoeiden wanneer zij blootgesteld

werden aan acute stress. En tenslotte bleek de pijnverwerking via dunne vezels bij alle sarcoïdose patiënten minder adequaat in vergelijking met gezonde controles.

Vermoeidheidsmonitor

Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op het vinden van de juiste therapie voor deze vorm van chronische vermoeidheid. Daarnaast is onderkenning en behandeling tijdens de actieve fase van sarcoïdose wellicht een manier om te voorkomen dat de vermoeidheid chronisch wordt. Voorwaarde hiervoor is natuurlijk dat we vermoeidheidsklachten **tijdens** het ziekteverloop systematisch registreren. Dit monitoren is waarschijnlijk ook voor veel andere (chronische) ziekten zeer waardevol. Op dit vlak van patiëntenzorg liggen er zeker nog kansen voor verbetering binnen ons ziekenhuis.



Actometer gedragen aan de enkel



Data management: een essentieel proces in klinisch onderzoek

EWOUT VAN DE GARDE, ZIEKENHUISAPOTHEKER-
EPIDEMIOLOOG

Tijdens de klinische geneesmiddelen studies die in mensen worden uitgevoerd worden grote hoeveelheden gegevens verzameld. De betrouwbaarheid en integriteit van deze gegevens zijn van het grootste belang: kloppen de gegevens met de feiten en hebben ze het juiste formaat en detailniveau? Heeft er niemand op ongecontroleerde en ongedocumenteerde wijze veranderingen aangebracht? Is de privacy van de proefpersonen voldoende gewaarborgd?

Tegenwoordig accepteren de registratie autoriteiten de resultaten van geneesmiddelenstudies niet meer als de gegevens niet volgens de geldende internationale standaarden (zoals de Good Clinical Practice en de Good Clinical Data Management Practice) zijn verzameld en beheerd. Ook diverse toonaangevende wetenschappelijk tijdschriften eisen steeds vaker dat artikelen gebaseerd zijn op gegevens die aantoonbaar betrouwbaar en controleerbaar zijn beheerd. In deze gevallen wordt vóór acceptatie van het manuscript een statement van een onafhankelijk data auditor verzocht.

Om handvatten te geven hoe data management te organiseren is in de GCP richtlijn een apart hoofdstuk opgenomen over data management. Een belangrijk item in dit hoofdstuk is dat de data worden vastgelegd volgens een vooraf bepaald format en dat alle stappen in het data management moeten worden vastgelegd zodanig dat achteraf altijd een retrospectieve validatie mogelijk is (het zogenaamde audit-trail concept). In de praktijk betekent dit dat alle wijzigingen na initiële data invoer alleen beargumenteerd en met vasthouden van de vorige invoer mogen worden doorgevoerd. Ook dient te worden geregistreerd wie welke wijzigingen wanneer heeft uitgevoerd.

Een tweede belangrijk punt is de privacywaarborg van de proefpersonen. Data dienen zo snel als mogelijk te worden geanonimiseerd (bij voorkeur geautomatiseerd) en data dienen altijd door middel van een wachtwoord te zijn beveiligd tegen ongeautoriseerde inzage. Andere belangrijke items zijn dat bij ieder getal een eenheid dient te worden vermeld en dat tijdens invoer wordt gecontroleerd of de data in de range van mogelijke waarden valt. Denk

bij dit laatste bijvoorbeeld aan een melding bij de invoer van een leeftijd van 345 jaar.

Binnenkort starten drie multi-center studies vanuit het Antonius ziekenhuis waarbij het data management volgens de nieuwste richtlijnen op dit gebied uitgevoerd zal worden. Hiervoor wordt o.a. gebruik gemaakt van recent aangeschafte speciale software (Promasys Clinical Data Management Software) waarin alle informatie elektronisch wordt vastgelegd in digitale case-report forms (CRFs) en waarbij direct een audit-trail meeloopt. De deelnemende ziekenhuizen kunnen via een beveiligde internetverbinding CRFs invullen en patiënten randomiseren. De eerste drie studies die met Promasys gaan werken zijn de BASICS trial vanuit de neurologie, de METFORMIN studie vanuit de kindergeneeskunde en de multidisciplinaire SANTEON CAP studie.

Voor meer informatie over gebruik van deze software kan contact opgenomen worden met Noortje Koppelman, St. Antonius Research en Development.



HET BELANG VAN MEDISCHE CASUÏSTIEK

DR. RUTGER VAN DER WAAL, DERMATOLOOG

Medische casuïstiek heeft in de hiërarchie van 'evidence-based' aspecten terecht een lage ranking waar het de evaluatie van therapeutische interventies betreft. Echter, medische casuïstiek –ofwel case reports– vervult een belangrijke rol die onmisbaar is voor de vooruitgang van de geneeskunde. Immers, veel nieuwe ideeën in de klinische geneeskunde ontstaan door klinische waarnemingen van alerte medici en/of onderzoekers bij individuele patiënten. In het genetics tijdperk worden ziekten meer en meer vanuit moleculaire inzichten verklaard. Maar ook hierbij geldt dat de meeste moleculaire verklaringen pas gezocht zijn vanuit een klinische observatie of vraagstelling. Daarnaast kunnen klinische observaties rechtstreeks leiden tot nieuwe behandelmethoden.

Nieuwe ziekten

De eerste gedachtevorming dat er een nieuwe ziekte bestaat, kan slechts voortkomen uit klinische beschrijvingen van een reeks patiënten met een bepaalde configuratie van oorzaken en manifestaties die nog niet eerder zijn gerapporteerd. Dit geldt bijvoorbeeld voor de beschrijving van de nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob ziekte eind vorige eeuw.

Bijwerkingen

Een voorbeeld van het belang van de medische casuïstiek op het gebied van bijwerkingen is de waarneming van een huisarts in de zestiger jaren van de vorige eeuw. Voor het eerst schreef de bewuste huisarts destijds een hormonale anticonceptie pil voor. Binnen enkele weken zag hij de jonge vrouw terug met diepe veneuze trombose met longembolie, zeldzaam bij jonge vrouwen. Opgeteld bij het –toen nog– zeldzame pilrecept, leidde

dit tot herkenning van DVT als bijwerking van de orale anticonceptiva.

Nieuwe medicijnen

Hoewel we tegenwoordig veel lezen over computerontworpen designer drugs en over farmacogenomics, zijn recente block busters van de farmaceuten niet zo van de tekentafel gerold. Sildenafil (Viagra®) is 'ontdekt' door artsen die naar patiënten luisterden en vervolgens patronen herkenden in door hen gerapporteerde ervaringen tijdens proef-fasen van dit medicament als antihypertensivum. Op dezelfde wijze zijn de eerste cholesterolverlagende middelen ontdekt als bijwerking van antipsychotica.

Onderwijs en toetsing

Een medisch case report kan didactisch nuttig zijn in het onderwijs of bij de overdracht. Daarnaast is casuïstiek een mooie wijze om bijzonderheden voor het voetlicht te brengen bij nascholingsbijeenkomsten of ter toetsing als leermoment bij de clinicopathologische besprekingen.

Casuïstiek prikkelt

De waarde en kracht van een case report zit niet in het ene geval of de kleine serie patiënten, maar in het verrassingseffect van plotseling iets waarnemen of herkennen dat tot dan toe niet bekend was, of onvoldoende onderkend werd. Je verwacht niet dat een jonge vrouw plots een longembolie krijgt, of dat een antihypertensivum in de eerste onderzoeksfase bij vrijwilligers plots tot betere seksuele ervaringen leidt.

Nut en plaatsbepaling

Beschrijving van medische casuïstiek blijft een belangrijke plaats houden binnen de ontwikkeling van de medische wetenschap.

Niet alleen is dit type onderzoek en publicatie erg geschikt voor het signaleren van nieuwe manifestaties of constellaties, ook kunnen zwaarder beoordeelde onderzoekstypen niet zonder de nieuwe ideeën en hypothesen die uit case reports voortkomen. Weliswaar blijft medische casuïstiek het zwakste nivo van bewijs, het is wel het eerste signaal dat verder onderzoek kan stimuleren.

“Wie schrijft die blijft”

Van wetenschap kan alleen kennis worden genomen als deze wordt opgeschreven, in oude en/of nieuwe media, en toegankelijk wordt gemaakt. Vanzelfsprekend geldt dit ook voor medische casuïstiek.

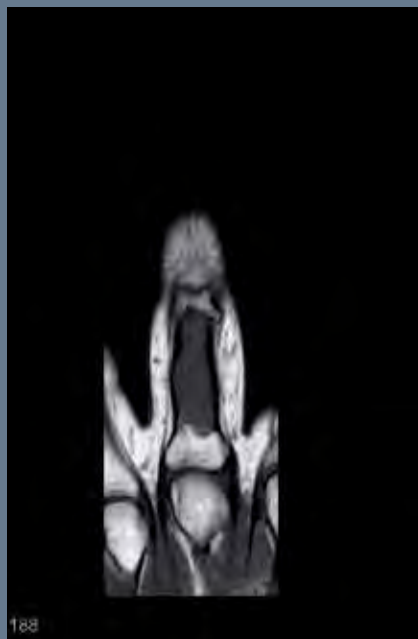
De voornaamste vraag die de schrijver van casuïstiek zichzelf moet stellen is waarom juist deze gerapporteerd wordt. Wat springt er in deze casus uit? Wat maakt deze ziektegeschiedenis bijzonder en onderscheidend? Daarbij dient de schrijver in de huid van de lezer te kruipen en te expliciteren wat reeds bekend is, en daarnaast duidelijke te benoemen wat de gerapporteerde ziektegeschiedenis daar aan toevoegt. Deze toevoeging kan op allerlei gebieden liggen: een nieuwe constellatie van klinisch verschijnselen, een onverwachte (bij)werking, of bijvoorbeeld een diagnostisch of prognostisch teken. Juist op deze wijze kan een spannend nieuw signaal worden beschreven, dat tot vervolgonderzoek stimuleert. Zo bezien zijn gepubliceerde ziektegeschiedenissen het onmisbare en noodzakelijke vertrekpunt voor nieuwe ideeën en hypothesen over ziekten, oorzaken daarvan, nieuwe (bij)werkingen en behandelingsmethoden.

ANTWOORD

ILSE VAN DOP, AIOS RADIOLOGIE

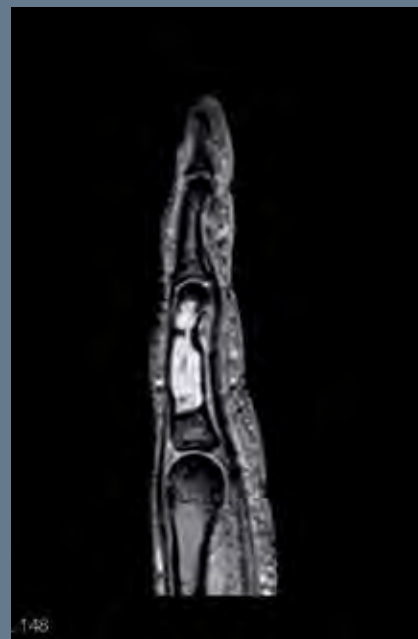
Deze patiënt heeft multipele lucente laesies in de phalangen, zonder fractuur. Hierbij zijn er enkele met een duidelijke kraakbenige matrix zoals de laesie in de midphalanx van de tweede straal (figuur 1, zie pag 3).

Dit is het typisch beeld van ziekte van Ollier, waarbij multipele enchondromen unilateraal, en vaak zelfs in één ledemaat voorkomen. Waarschijnlijk is het ziektebeeld het resultaat van ectopische depositie van kraakbeenresten van de fyse, welke door blijven groeien en enchondromatose veroorzaken. Enchondroom is een kraakbenige benigne tumor, welke meestal solitair voorkomen. De laesies komen voor in de falangen, en in mindere mate in de lange pijpbeenderen. Een enchondroom geeft geen klachten. Als patiënt over pijn klaagt, moet gedacht worden aan een pathologisch fractuur of een onderliggende maligniteit (laaggradig chondrosarcoom). Maligne degeneratie komt vaker voor bij enchondromen in de lange pijpbeenderen. Radiologisch hebben de laesies een



figuur 3

aantal specifieke kenmerken, zoals de locatie maar ook de kraakbenige matrix. Deze zorgt voor de typische 'rings and arcs verkalkingen'. Verder zijn belangrijke (benigne) kenmerken de smalle transitiezone; geen invasie van de cortex, hoewel daar wel scalloping kan optreden; geen periostreactie; geen weke delen massa. Dit radiologisch beeld is voor laesies in de falangen typisch. Echter bij laesies in bijvoorbeeld tibia of femur bestaat de differentiaal diagnose uit



figuur 4

botinfarct en laaggradig chondrosarcoom. Op MRI heeft een enchondroom een intermediair signaal op T1 (figuur 3) en hoog signaal op T2 (figuur 4). Naast de ziekte van Ollier, moet bij multipele enchondromen het syndroom van Maffucci overwogen worden. Hierbij zijn er niet alleen multipele enchondromen, maar ook weke delen haemangiomen.

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

'Stapel' gek aan het worden?

Hoe betrouwbaar is de wetenschappelijke wereld? Dat is de vraag sinds het nieuwe wetenschappelijk schandaal in Nederland. Sociaal-psycholoog Prof. Dr. Diederik Stapel van de Universiteit van Tilburg verzon langdurig en op grote schaal zijn eigen resultaten. Deze fraude leidde tot tientallen publicaties met onjuiste conclusies. Na jarenlang bedrog is Professor Stapel ontmaskerd en zit hij nu thuis met gevoelens van schaamte en spijt.

Hij kon de prestatiedruk met hoge verwachtingen en goede publicaties niet weerstaan en probeerde zijn carrière op onorthodoxe wijze in stand te houden. Je zou kunnen zeggen dat de prestatiedruk hem 'stapel' gek heeft gemaakt.

Deze prestatiedruk is herkenbaar voor iedere onderzoeker en komt ook voor in andere beroepen. Elke onderzoeker wil wetenschappelijk succes in de vorm van een goede publicatie en/of voordracht, zoals een topsporter altijd de felbegeerde prijs wil pakken. Enkele topsporters konden de druk niet aan en gebruikten doping om hun

eigen prestaties op te stuwen. Tour de France 'winnaar' Floyd Landis, 100 meter hardloper Ben Johnson en recent onze eigen ringenspecialist Yuri van Gelder vielen op deze manier door de mand. Waarom is de ene persoon wel bestand tegen prestatiedruk en grijpt een ander naar verboden middelen? Het schijnt dat zowel omgevingsfactoren als erfelijkheid daar een rol in spelen.

Gelukkig is de overgrote meerderheid in de onderzoekswereld - en ook in andere beroepsgroepen - wel bestand tegen deze prestatiedruk. Zonder enige vorm van fraude blijven ze rustig en werken ijverig door, ondanks dat deadlines worden overschreden, onderzoek negatiever uitvalt, een paper voor de zoveelste keer wordt afgewezen, experimenten mislukken, onderzoeksgeld opraakt, etc. Uiteindelijk wordt de publicatie en/of promotie succesvol afgerond en die 'prijs' geeft een heel gelukkig gevoel!

Dus: "Laat je niet 'stapel' gek maken, kalmte kan je redden!"

