

# INTERNE GENEESKUNDE

NUMMER 3  
JAARGANG 9  
OKTOBER 2018

Magazine voor de internist



## Hans Kooistra

“Veel parallellen tussen humane en diergeneeskunde”

### TedTalks voor de internist

Lars Valke, Maarten van Aken, Esther Hamoen en Tjitske van Engelen vertellen over een internistisch thema

### De geschiedenis van immuunsuppressiva

Martijn van den Hoogen

### George Chicotot

Een schilderende dokter of een dokterende schilder?

### Boekbespreking

De Alles-arts

### Column Yvo Smulders

Verappendectomiseert de opleiding?

## INTERVIEW 6

Prof. dr. Hans Kooistra is sinds maart hoogleraar Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren aan de Universiteit Utrecht. Hij ziet veel parallellen tussen de humane en diergeneeskunde en ziet het als onderdeel van zijn opdracht om deze twee werelden bij elkaar te brengen.



### TedTalks voor de internist

Lars Valke, Maarten van Aken, Esther Hamoen en Tjitske van Engelen vertellen over een internistisch thema

10



### De geschiedenis van immuunsuppressiva

Deel 2 - Ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaat mofetil

12



### Boekbespreking

Charlotte Krol bespreekt *De Alles-arts*

15



### De medicus in de schilderkunst

George Chicotot, een schilderende dokter of een dokterende schilder?

16



### ORCA: netwerk als succesfactor

In het onderzoeksconsortium acute geneeskunde bundelen Nederlandse internisten hun krachten en leggen zo een solide basis voor het uitvoeren van onderzoek over de gehele breedte van de acute geneeskunde

18



### Column Yvo Smulders

Verappendectomiseert nu de opleiding?

20



# Stilte

Na het Hoofdlijnenakkoord 2019 en Prinsjesdag lijkt het even rustig aan het zorgfront. Helaas is er eerder sprake van stilte voor de storm, dan dat er echt rustige tijden zijn aangebroken. Het Hoofdlijnenakkoord (HLA) medisch-specialistische zorg beschrijft de afspraken tussen overheid, ziekenhuizen, zorgverzekeraars en medisch specialisten. Het gaat in per januari 2019 en geldt voor de zittingsperiode van het huidige kabinet. Het hangt een beetje van je eigen politieke kleur af tot wanneer je hoopt dat dat is, maar de bedoeling is tot 2022.

De Federatie Medisch Specialisten heeft hard voor een aantal zaken geknokt en die ook binnen kunnen halen, zoals het voorlopig ongemoeid laten van het huidige zorgstelsel, vermindering van de regeldruk (afwachten of dat lukt...) en het buiten de WNT houden van de inkomens.

Hier staat wel het een en ander tegenover. Twee zaken licht ik er even uit: “de juiste zorg op de juiste plek” (in Domus-lingo inmiddels verworden tot DJZODJP) en de eufemistische term “financiële randvoorwaarden”.

Als specialisten committeren wij ons met het HLA aan een uiterste inspanning om “de juiste zorg op de juiste plek” te krijgen. Dat betekent het voorkomen van (dure) zorg, het verplaatsen van zorg naar dichterbij mensen thuis en het vervangen van zorg door andere zorg (bijv. e-health). Dat doen we volgens mij al een tijd (substitutie weet u wel), maar allerlei barrières staan er tussen bedoeling en uitvoering. Of zoals een collega zei: “Aan de ene kant heb je je principes en aan de andere kant je vaste lasten.” Specialisten en ziekenhuizen zijn toch vaak huiverig om een deel van hun productie en omzet te verplaatsen naar bijvoorbeeld de eerstelijns. Nog los van de vraag of die er met hun werklust wel op zitten te wachten. Toch gaat het gebeuren.

Daarbij spelen ook die financiële randvoorwaarden een cruciale rol: er is afgesproken dat de zorgkosten in 2019 maximaal 0,8 procent stijgen met een afbouw tot 0 procent in 2022. Helemaal geen groei dus, ondanks dubbele vergrijzing, mondigere patiënten, technologische ontwikkelingen en nieuwe dure geneesmiddelen. Dat kan dus alleen als de zorg anders wordt ingericht: slimmer, digitaler, meer gericht op gezondheid dan alleen ziekte, georganiseerd in netwerken, et cetera.

Het ministerie heeft er inmiddels zin in en met een “do or die”-mentaliteit worden de initiatieven over het veld uitgerold. Essentieel is dat Federatie en NIV hierbij de regie houden en daar wordt hard aan gewerkt. Wij hebben in ieder geval de zuidwester alvast opgezet.

*Evert-Jan de Kruijf*

*Voorzitter NIV*

## COLOFON

Interne Geneeskunde, magazine voor de internist  
9e jaargang, nummer 3, oktober 2018

### Redactie

Hans Ablj, Caroline Canté, Gysèle Bleumink (hoofdredacteur),  
Charlotte Krol, Lianne van der Meer, Bas Oude Elberink, Hein Visser

### Redactie-adres

MacChain  
E-mail: [info@macchain.nl](mailto:info@macchain.nl)

### Vormgeving en DTP

HGPDESIGN, Alphen aan den Rijn

### Uitgever

MacChain, Connecting Medical Initiatives,  
Postbus 330, 1960 AH Heemskerk

ISSN 2211-100X

© NIV, 2018

Website NIV: [www.internisten.nl](http://www.internisten.nl)



Universität Utrecht  
Prof. Dr. H.S. Koçtürk  
Societät für Genetik  
Universität Utrecht  
Gezelschap

## “Veel parallellen tussen humane en diergeneeskunde”

Er is veel overlap tussen interne geneeskunde voor mensen en voor dieren. Prof. dr. Hans Kooistra is sinds maart hoogleraar Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren aan de Universiteit Utrecht. Kooistra ziet het als onderdeel van zijn opdracht om de twee werelden bij elkaar te brengen: “We kunnen veel van elkaar leren”.

Het werkterrein van Hans Kooistra is op De Uithof, naast het UMC Utrecht. De Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren is de enige in Nederland en de enige plek waar opleidingen plaatsvinden. De patiënten in de wachtkamer zijn vooral honden en katten met hun eigenaren, maar ook vogels, konijnen, knaagdieren en andere gezelschapsdieren kunnen er terecht. “Alle specialisaties uit de humane Interne Geneeskunde zijn ook hier te vinden”, vertelt Kooistra, zelf endocrinoloog. “We hebben alle moderne faciliteiten zoals CT- en MRI-scanners. Die zijn vaak groter dan de scanners in een humaan ziekenhuis, omdat ook bijvoorbeeld paarden worden gescand. Verder hebben we een omvangrijk programma voor

klinisch-wetenschappelijk onderzoek. De zorg voor onze patiënten is evidence based, volgens de nieuwste wetenschappelijke inzichten.”

### Enthousiast voor onderzoek

Al vroeg wist Kooistra dat hij dierenarts wilde worden. Tijdens zijn middelbareschooltijd kon hij als assistent bij een dierenarts gaan werken en de studie Diergeneeskunde lag voor de hand. Daarna volgde de specialisatie Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren, een opleiding van 4 jaar die wordt afgesloten met een Europees examen. “Tijdens die opleiding kwam ik in contact met professor Rijnberk. Hij maakte mij enthousiast voor wetenschappelijk onderzoek. Ik begon aan een promotieonderzoek en promoveerde in 2000 cum laude op de hypofysefunctie bij honden.”

Kooistra wilde verder in het onderzoek. Hij ging andere promovendi begeleiden (“Een van de leukste kanten van mijn vak”) en verdiepte zich verder in de endocrinologie, waaronder de voortplantingsendocrinologie (endocriene regulatie van de eierstokfunctie). Op dit moment

is hij 1 van de 2 endocrinologen voor gezelschapsdieren in Nederland.

### Samenwerking met potentie

Het UMCU en de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren zijn vrijwel burens van elkaar en er is onderling contact, maar volgens Kooistra zou er meer samenwerking kunnen zijn. Bijvoorbeeld voor onderzoek naar erfelijke aandoeningen. Die komen veel voor bij honden en katten. “Die kunnen een model zijn voor erfelijke aandoeningen bij mensen. Zo kunnen kinderen een zeldzame afwijking hebben aan de rechterhartklep, de zogeheten Ebstein-anomalie. Bij bepaalde hondensrassen komt dat ook regelmatig voor. Als we de erfelijke basis van de afwijking kunnen opsporen bij dieren, dan is dat mogelijk te vertalen naar de mens. Voordeel van onderzoek bij honden is dat, vanwege doorfokken en selectie, de genetische variatie binnen een ras klein is. Dat vergroot de kans dat de genetische basis van de aandoening aan het licht komt. Onderzoek naar de genetische achtergrond bij dieren is daardoor makkelijker dan bij de mens.”

# “Elke erfelijke aandoening bij een hond of kat heeft **een tegenhanger bij de mens**”

Kooistra voegt er wel aan toe dat het onderzoek van waarde moet zijn voor mens én dier. Het mes moet aan twee kanten snijden: “Wij doen ons onderzoek niet alleen om de mens te helpen. Pas als zowel de humane als de diergeneeskunde er iets aan heeft, dan is er een goede basis voor samenwerking. Ik denk dat collega’s in de humane geneeskunde die potentie nog onvoldoende zien. Elke erfelijke aandoening bij een hond of kat heeft een tegenhanger bij de mens. Onderzoekers in de humane geneeskunde kunnen dus samenwerking zoeken met specialisten in de diergeneeskunde. Dat kan mooie resultaten opleveren.”

Zo doet Kooistra momenteel onderzoek naar het remmen van hypofysetumoren met medicijnen. Dat gebeurt bij honden met de ziekte van Cushing. Deze ziekte komt bij de hond 1000 keer vaker voor dan bij de mens en vertoont veel overeenkomsten met de humane ziekte. “Er zijn medicijnen die bepaalde dopamine- en somatostatinerceptoren stimuleren, wat de hormoonproductie en de groei van hypofysetumoren kan remmen. We willen graag weten of deze ook werken bij de ziekte van Cushing. Als dit werkt bij honden met de ziekte van Cushing, is dat een mooie basis om de

medicijnen te gaan testen bij mensen met deze aandoening.”

Andersom kan ook: medicijnen die bij de mens goed werken kunnen mogelijk ook succesvol worden toegepast bij dieren. Als voorbeeld daarvan noemt Kooistra het gebruik van renale glucosetransportremmers in de humane geneeskunde bij diabetes mellitus. Tot nu toe werden deze bij dieren niet gebruikt, maar ze worden nu bij katten met suikerziekte wel getest. “Diabetes bij de kat is erg vergelijkbaar met type 2 diabetes bij de mens. Bij beide zijn bijvoorbeeld genetische factoren, vetzucht en weinig lichamelijke activiteit belangrijke risicofactoren. Er zijn veel parallellen en we zouden veel kunnen leren van elkaars patiënten. Ook bij dieren zien we ‘welvaartsziekten’. Zo’n 40% van alle honden is te dik, en een flink deel heeft obesitas. Dat bespreken we met de eigenaren. Opvallend is overigens dat veel eigenaren zelf ook overgewicht hebben. Er loopt nu een project om dat gezamenlijk aan te pakken. Het gaat immers om dezelfde maatregelen: minder eten en meer bewegen.”

## **Zo veel mogelijk poliklinisch**

Kooistra heeft minimaal 1 dag per week poli. Onderzoek bij zijn patiën-

ten gebeurt vaak met beeldvorming zoals echografie, scintigrafie en CT-scanning. Het resultaat daarvan is mede bepalend voor de behandeling. Bij bijvoorbeeld een hond met de ziekte van Cushing en een kleine hypofysetumor is medicatie mogelijk. Bij een grotere tumor kan de hypofyse operatief worden verwijderd. “Op mijn poli zie ik een heel scala aan endocrinologische aandoeningen, met ieder een eigen aanpak. Behandelingen zijn zo veel mogelijk poliklinisch, maar verpleegafdelingen en een goed uitgeruste IC zijn ook beschikbaar. Omdat een eigenaar van een dier meestal een vrije dag moet nemen om naar ons toe te komen, proberen we binnen een aantal uren de diagnostiek te doen en het behandelplan vast te stellen. Lichamelijk onderzoek en de anamnese zijn daarvoor de basis. De anamnese is in dit geval van de eigenaar. Studenten en jonge dierenartsen gaan vaak af op laboratoriumuitslagen en diagnostische beeldvorming. Maar een goede anamnese en lichamelijk onderzoek bepalen voor bijna de helft de diagnose. Dat benadruk ik altijd in mijn onderwijs.”

## **Advocaat van het dier**

De Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren heeft ook enkele oncologen in dienst. Voor dieren met kanker bestaan verschillende behandelmogelijkheden, zoals een operatie, bestraling, chemotherapie of immunotherapie. “Maar de dierenarts is de advocaat van het dier”, stelt Kooistra. “Behandeling moet het welzijn van het dier verbeteren. We geven bijvoorbeeld vaak chemotherapie, maar het dier mag daar niet ziek van worden. Het belang van het dier staat voorop. Om die reden doen we bijvoorbeeld geen niertransplantaties, hoewel nierfalen veel voorkomt bij honden en katten. We zouden dan bij een ander dier een nier moeten weghalen. Maar je kunt niet vragen of die dat goedvindt. Dus dat doen we niet.”

Daarnaast speelt dat de eigenaar een behandeling moet betalen. Is dat niet mogelijk, dan kan de behandeling niet doorgaan. “Er zijn zorgverzekeringen voor dieren, maar veel eigena-

## ORGANISATIE VAN DIERGENEESKUNDE

De organisatie van de zorg voor dieren lijkt op die van humane geneeskunde. Eerstelijns zorg wordt verleend door dierenartsen met een eigen praktijk, tweedelijns zorg door specialisten in dierenklinieken. Het academisch dierenziekenhuis in Utrecht verzorgt de derdelijn, met onder andere MRI-scans, operaties en bestralingen.

Het Departement van Gezelschapsdieren is de grootste afdeling binnen de Faculteit Diergeneeskunde. Er worden jaarlijks circa 10.000 honden en katten gezien, en daarnaast vogels en andere gezelschapsdieren. Dat gebeurt altijd op basis van verwijzing. Ook dierenartsen hebben te maken met uitgebreide administratie rond hun patiënten. In ziekenhuizen is daar vaak kritiek op, maar Kooistra vindt het voor zijn eigen werk wel nodig. “Administratie heeft een functie, mede omdat wij met grote teams werken. Dan moet je voor elkaar goed documenteren wat er precies is gedaan. Ook de communicatie met de eigenaar van een dier moet goed worden gedocumenteerd. Dat kost veel tijd, maar het moet wel gebeuren.”



## CURRICULUM VITAE

**Naam:** Hans S. Kooistra

**Leeftijd:** 54 jaar

**Opleidingen:**

- 1982-1990: studie Diergeneeskunde, Utrecht
- 1990-1994: opleiding tot specialist Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Utrecht

**Promotie:** Utrecht 2000

**Proefschrift:** Adenohypofyseal function in healthy dogs and in dogs with pituitary disease

**Loopbaan:**

- 1997: Diplomate European College of Veterinary Internal Medicine
- 2003: Senior kwalificatie onderwijs
- 2004: Senior kwalificatie onderzoek
- 2004-2018: Universitair hoofddocent Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren
- 2007-2009: President European Society of Veterinary Endocrinology

**Huidige functie:**

Hoofd sector Interne Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht

ren hebben die niet”, weet Kooistra. “Gesprekken over behandelingen zijn daardoor vaak zakelijker dan in de humane geneeskunde. Want we moeten altijd een schatting geven van de kosten. Communicatie met eigenaren is in ons vak heel belangrijk.”

Sommige eigenaren kunnen en willen een behandeling van soms enkele duizenden euro’s wel betalen voor hun huisdier. Dat is veel geld, maar Kooistra relativeert dat: “Een huisdier wordt vaak gezien als onderdeel van het gezin. Daar hebben sommige mensen veel voor over. Anderen begrijpen dat soms niet, maar zij kopen zelf wel een auto van tienduizenden euro’s. Het is maar hoe je het bekijkt. Geld besteden aan een dier met een rol in een gezin, vind ik helemaal niet gek.”

### Zelf bekostigen

Hoewel de zorg voor dieren evidence based is, is het bewijs vaak minder sterk dan in de humane zorg. Er vinden wel gerandomiseerde studies plaats, maar die zijn meestal klein. Oorzaak zijn beperkte budgetten, een aspect wat ook speelt in de specialistenopleiding: “Die wordt niet betaald door de overheid. We moeten de opleiding zelf bekostigen. Ook voor het onderzoek moeten we grotendeels zelf het geld bijeen brengen. Instituten als NWO financieren vooral onderzoek bij de mens. Wij zijn meestal aangewezen op farmaceutische bedrijven, stichtingen of fondsen.”

Op het gebied van endocrinologie werkt Kooistra samen met het Erasmus MC, waar veel Cushing-onderzoek wordt gedaan, en het UMC Groningen. Met buurman UMCU wordt ook samengewerkt, onder meer met de cardiologen. Kooistra wil de werelden graag dichterbij elkaar brengen. Dat begint met elkaar leren kennen: “Veel specialisten in ziekenhuizen hebben geen idee wat hier allemaal gebeurt. Als je als endocrinoloog bijvoorbeeld niet weet dat Cushing bij honden 1000 keer vaker voorkomt dan bij de mens, realiseer je je ook niet de potentie van samenwerking. Ik zie het als mijn taak om dat uit te dragen in mijn contacten.” ■

# TedTalks voor de internist

Op de internistendagen afgelopen april vonden vier TedIn-sessies plaats, waarin vier sprekers ons vertelden over een internistisch thema.

## Geef gevluchte artsen hun toekomst terug!

Lars Valke, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem

Stel, je moet vluchten uit Nederland. Dan wil je toch het liefst weer werken als arts, zeker als je eenmaal toegelaten bent in het land waar je asiel hebt aangevraagd? Dat willen buitenlandse artsen hier in ieder geval wel. Om in Nederland als arts te kunnen werken, moet je ingeschreven staan in het BIG-register. Een advies over toelating volgt na een assessment om het kennis- en vaardigheden-niveau te toetsen. Afhankelijk daarvan moet je aanvullende coschappen volgen of word je direct toegelaten na een periode van werken onder supervisie, waarbij je zelf een stageplek zoekt.

Het kan drie tot vier jaar duren voordat iemand dit proces heeft doorlopen. Dat terwijl kennis en

vaardigheden na een lange tijd in het asielzoekerscentrum aardig wegzakken.

Om het Nederlandse gezondheids-systeem te leren kennen organiseert de Vereniging voor Buitenlands Gediplomeerd Artsen (VBGA) de mogelijkheid om met een huisarts mee te lopen. Omdat er in de ziekenhuizen geen plekken zijn voor dit soort stages is het op dit moment helaas niet mogelijk om mee te lopen met een specialist. Het zou toch mooi zijn als naar Nederland gevluchte artsen mee kunnen lopen met gepassioneerde internisten om de zorg in onze ziekenhuizen beter te leren kennen. Als er daarnaast ook stageplaatsen voor de werken-onder-supervisiestage worden aan-

geboden, kun je ze daarmee hun toekomst weer teruggeven.

Aanmelden als meeloopafdeling of een stageplaats aanbieden? Dat kan door te mailen naar VBGA: [stage@vbga.nl](mailto:stage@vbga.nl). Twijfel je of wil je meer weten, ga dan naar [www.vbga.nl](http://www.vbga.nl).



## Opleidingsklimaat? Thermostaat omhoog!

Esther Hamoen, LUMC, Leiden

Niemand kijkt ervan op als een dokter met wapperende witte jas komt aanrennen om even, tussen de poli's door, onderwijs te geven. Opleiden doen we er van oudsher een beetje 'naast'. Veel formulieren worden afgevinkt, maar zelden

wordt de aios ook werkelijk geobserveerd. Moet dat zo? Het is tijd dat we opleiden gaan beschouwen als een serieuze zaak en daar werken we aan in het LUMC. Eén van de verpleegafdelingen interne geneeskunde is omgebouwd tot Clinical Teaching

Unit (CTU): een afdeling waar opleiding en interactie centraal staan, naast de patiëntenzorg.

Na herinrichting van de afdeling wordt de interne geneeskunde nu bijna over de volle breedte uitgeoefend waarbij deelspecialistische teams direct betrokken zijn bij de patiëntenzorg. Er zijn nieuwe opleidingsmomenten op de afdeling geïntroduceerd, zoals een multidisciplinaire grote visite en klinische lessen voor verpleegkundigen. Internisten met passie én tijd voor opleiden zijn aanwezig op de afdeling en beschikken over een onderwijsruimte met apparatuur om diagnostische- of pathofysiologische processen te verduidelijken. Zij coachen de aios





om hun talenten te ontwikkelen. Verpleegkundigen zijn betrokken bij het aanleren van verrichtingen. Het opleiden op de CTU is dus individueel, multidisciplinair en inter-

professioneel. Wij zien in de praktijk dat dit niet alleen leidt tot een betere opleiding, maar ook tot ontschotting van de zorg en betere samenwerking. Is dat niet wat we willen? Want jonge

dokters zijn de toekomst, maar wij zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van de opleiding én de dokters die we afleveren. De opleidings-thermostaat moet daarom omhoog!

## Vitaliteit is onderdeel van professionaliteit

Tjitske van Engelen, AMC, Amsterdam



Burn-out is hot. De kranten staan er vol van. Meer dan de helft van de artsen heeft tekenen van een burn-out, zoals emotionele uitputting, cynisme en een lager zelfbeeld. Als jij als arts minder vitaal bent, dan is dat niet alleen een probleem voor jezelf, maar ook voor de patiënt.

Er worden meer medische fouten gemaakt en men toont minder compassie. Ook de tevredenheid onder patiënten neemt af.

Kiki Lombarts, hoogleraar Professional Performance, noemt drie redenen voor een verminderde vitaliteit.

- 1) De verzakelijking. Er is een hoge registratiedruk met talrijke pop-ups en vinkjes. Een aios staat slechts 13% van zijn tijd aan het bed en medisch specialisten zijn 40% van hun tijd kwijt aan administratie.
- 2) De versnelling. Tijd is een product: we moeten steeds meer in minder tijd.
- 3) De verharding. De focus ligt op eigen verantwoordelijkheid. Succes heb je aan jezelf te danken, maar

in het verlengde daarvan is falen je eigen schuld.

Zowel het individu als de organisatie draagt bij aan vitaliteit. Oplossingen om vitaal te blijven moeten dus ook van beide kanten komen.

Ons streven is om de best mogelijke zorg te leveren. We neigen ernaar om dat boven onze eigen prioriteiten te plaatsen. Echter, je kunt alleen goed voor een ander zorgen, als je eerst goed voor jezelf zorgt. Laten we beginnen om ons welzijn centraler te stellen. Door dit niet te doen, laten we een verantwoordelijkheid liggen. Vitaliteit is onderdeel van onze professionaliteit. Daar moeten we ook naar handelen.

## Diagnostiek, de internist centraal

Maarten van Aken, HagaZiekenhuis, Den Haag

Diagnoses stellen: belangrijk, maar het gaat helaas niet altijd goed. Recent vond de Inspectie (IGJ) dat diagnosefouten de tweede oorzaak zijn van vermijdbare sterfte. Diagnostiek blijkt daarmee riskanter dan het medicatieproces. Het NIVEL kwam onlangs tot een zelfde conclusie: in 11% van de gevallen met zorggerelateerde schade bleek sprake van een diagnosefout. En maar liefst 79% van deze gebeurtenissen zou potentieel vermijdbaar zijn. Tot slot: van de gerapporteerde calamiteiten in ziekenhuizen is in ruim 40% sprake van een diagnosefout.

De oorzaken van diagnosefouten zijn divers: het diagnostisch proces is complex, met risico's op incomplete gegevensverzameling, interpretatiefouten door gebrek aan kennis en ervaring en cognitieve biases. Zulke

'fouten' zijn inherent aan de beperkingen van diagnostische tests. Ook organisatorische factoren spelen een rol: coördinatie ontbreekt en patiënten worden regelmatig van de ene naar de andere specialist verwezen. Diagnostiek zou daarom moeten worden toegepast in een team met daarin meerdere specialismen, onder aanvoering van een internist. De inbreng van een internist is vooral van belang als het onduidelijk is wat er aan de hand is met de patiënt. Het diagnostisch proces wordt daarom herontworpen, met strategieën van follow-up en zo nodig bijstellen van de diagnose. Rapportage en feedback bieden het team een leerproces dat nodig is voor een optimaal resultaat, namelijk de juiste diagnose. Dat zal er toe leiden dat er minder overdiagnostiek gedaan wordt en bovenal

de kans op schade bij de patiënt, door het stellen van de juiste diagnose, verkleinen. De rol van de internist in de 21e eeuw krijgt hiermee een duidelijk profiel van generalist-specialist: expert op het gebied van diagnostiek.

De huidige internisten in opleiding zullen deze rol waar moeten maken. De patiënt en de verwijzend huisarts zullen de internist zo ook in de toekomst weten te vinden.



# De geschiedenis van immuunsuppressiva

## deel 2

Veel artsen hebben uitgebreide praktische kennis over immuunsuppressiva, maar beperkte kennis over de geschiedenis ervan. In twee delen bespreek ik daarom de geschiedenis van de meest gebruikte middelen, met in dit tweede deel: ciclosporine, tacrolimus en mycofenolaat mofetil.

### Ciclosporine

Eind jaren '60 van de vorige eeuw bestond immuunsuppressie (bij orgaantransplantatie) voornamelijk uit de middelen cortison, azathioprine en methotrexaat met daarbij lichaamsbestraling. De komst van ciclosporine zou het landschap totaal veranderen, ondanks het feit dat de ontwikkeling meerdere malen aan een zijden draadje hing. De ontdekking begint met het voorname van Sandoz (later Novartis) om nieuwe antifungale middelen op de markt te brengen. Hiertoe gaf het bedrijf vanaf 1958 zijn werknemers de opdracht om tijdens vakanties of zakenreizen verschillende bodemonsters mee terug te nemen voor de analyse van nieuwe micro-organismen. In 1962 werd uit deze monsters de schimmel *Pseudeurotium ovalis* geïsoleerd, en uit diens metabolieten werd later het middel ovalacine gemaakt. Ondanks dat het 600 maal sterker was dan (het later ontwikkelde) ciclosporine, bleek het uiteindelijk te toxisch om verder te ontwikkelen.<sup>1</sup>

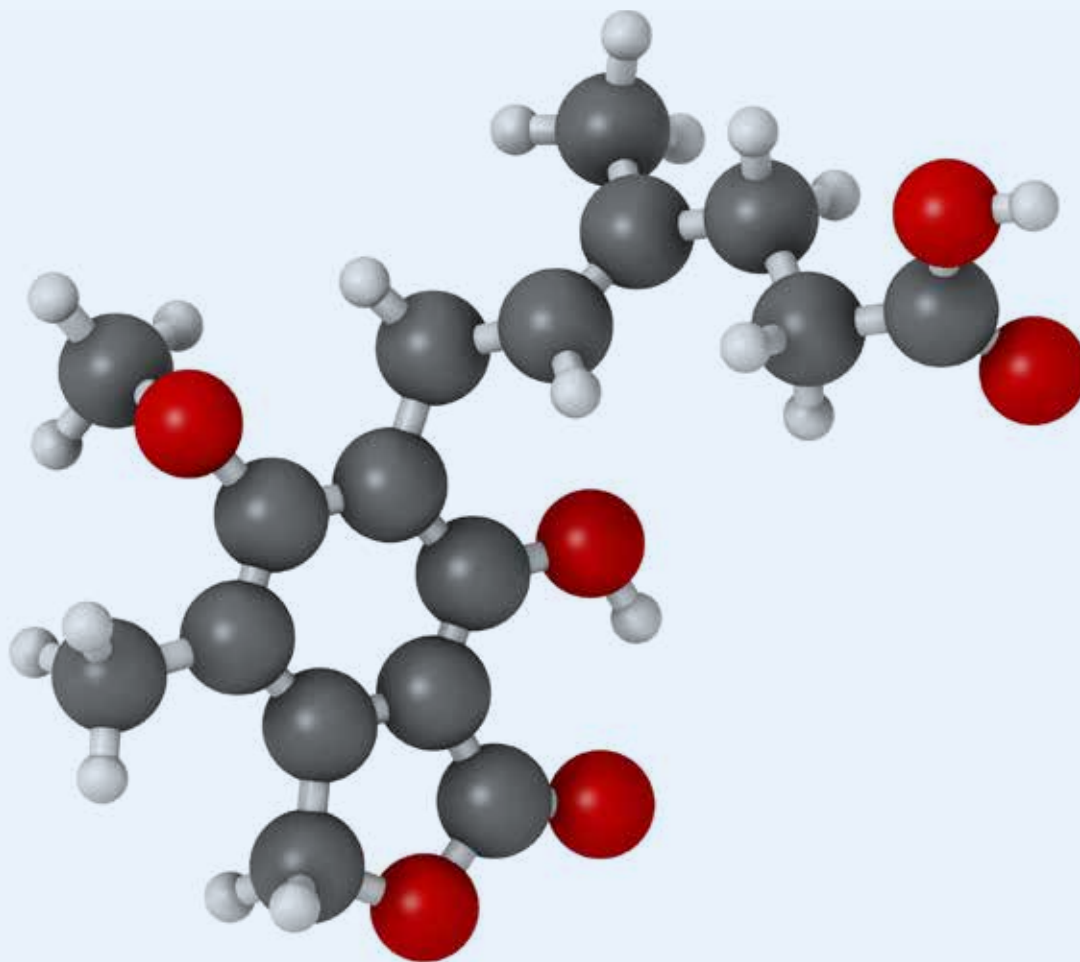
Begin jaren '70 werd binnen Sandoz het *general screening programma* in het leven geroepen: een batterij aan biologische testen waarin de potentiële klinische toepasbaarheid van nieuwe middelen systematisch werd getest. Een van de geteste middelen was schimmel-extract 24-557, afkomstig van de schimmel *Tolypocladium inflatum*, gevonden in bodemonsters uit Hardangervidda in Noorwegen. Dit extract bevatte diverse cyclische peptiden, waarvan de belangrijkste ciclosporine A en B werden genoemd. De eerste testen door Jean Francois Borel en Hartmann Stähelin lieten weinig antifungale en antibacteriële activiteit zien. Er was echter wel duidelijke immuunsuppressieve activiteit zichtbaar, zonder ernstige cytotoxiciteit, vooral bij ciclosporine A. Een tweede batch met schimmel-extract met 24-557 toonde echter tegenvallende effectiviteit en er werd getwijfeld of verdere ontwikkeling van dit middel nog zinvol was. Achteraf bleek de slechte resorptie

(door de sterk lipofiele eigenschappen van ciclosporine) een grote rol te hebben gespeeld bij de tegenvallende resultaten.

Overtuigd van de resultaten in de eerste test, bleef Borel doorwerken aan de ontwikkeling van ciclosporine, tot zowel voorraad als geld oprakten. De verdere ontwikkelkosten van ciclosporine werden geschat op 250 miljoen dollar en met de teleurstelling van ovalacine dreigde nu vanuit financiële hoek het doek te vallen. Borel zou dit persoonlijk hebben tegengehouden.

Na enkele jaren van aanvullende in-vitro- en dierexperimentele studies werden de data over ciclosporine in 1976 door Jean Francois Borel wereldkundig gemaakt. Ze werden direct opgepikt door diverse medici, waaronder chirurg Roy Calne in Cambridge en hematoloog Ray Powles in Londen.<sup>2</sup> In twee gelijktijdig verschenen artikelen in *The Lancet* in 1978 presenteerden zij de eerste humane data van ciclosporine bij niertransplantaties en graft-

In de beginjaren bleef  
de orale resorptie een  
groot probleem



versus-host-ziekte.<sup>3,4</sup> Ciclosporine bleek buitengewoon effectief, maar het gebruik ging gepaard met ernstige hepato- en nefrotoxiciteit en een hoge incidentie van lymfomen. De ernstige bijwerkingen en dientengevolge een verhoogde mortaliteit werden veroorzaakt door de toegepaste zeer hoge doseringen ciclosporine, soms tot wel 2000 mg/dag (10-20 maal de huidige gangbare dosis).

Ciclosporine is uiteindelijk in 1983 in Nederland geregistreerd (Sandimmune, refererend naar Sandoz). In de beginjaren bleef echter de resorptie een groot probleem en werden, vanwege de lipofiele eigenschap van het middel en adhesie aan plastic, patiënten geadviseerd de medicatie met een glas chocolademelk in te nemen. Met de komst van de micro-emulsie formulering (Neoral) in de jaren '90 verdween dit probleem. In de decennia die hierop volgden bleek ciclosporine de resultaten bij niertransplantaties inderdaad sterk te verbeteren

en succesvolle transplantatie van andere organen mogelijk te maken. Ook bij auto-immuunaandoeningen en de preventie van graft-versus-host-ziekte zorgde het middel voor een sprong voorwaarts in zowel behandeling als het ontrafelen van onderliggende pathologische processen. Overigens is er jarenlang een dispuut geweest tussen Borel en Stähelin over wie de ware ontdekker van ciclosporine was. In 2001 kwam Novartis na uitgebreid intern onderzoek tot de conclusie dat de publicaties over de ontdekking en ontwikkeling van ciclosporine in de internationale literatuur ongebalanceerd waren en Borels rol hierin te veel op de voorgrond stond.<sup>5</sup> Momenteel wordt ciclosporine nog maar weinig gebruikt, vooral vanwege de komst van tacrolimus.

### Tacrolimus

Tot de komst van tacrolimus was ciclosporine de enige metaboliet van een micro-organisme dat in de kliniek gebruikt werd om de functie en

groei van menselijke cellen te beïnvloeden. De behoefte aan een nieuw immuunsuppressivum werd ingegeven door het enorme (commerciële) succes van ciclosporine, maar ook door de beperkingen van ciclosporine, namelijk de slechte resorptie, diverse bijwerkingen en de wens voor een nog krachtiger immuunsuppressivum. De Japanse farmacoloog en chemicus Toru Kino van Fujisawa Pharmaceuticals (later Astellas) vond na het systematisch screenen van duizenden kandidaatstoffen in 1984 een bacteriestam met sterke immuunsuppressieve eigenschappen. Het ging om de bacterie *Streptomyces tsukubaensis*, gevonden in de bodem van de berg Tsukuba bij de gelijknamige stad in de Japanse prefectuur Ibaraki. Onder de werknaam FK506 of fujimycine werd het middel verder ontwikkeld. De uiteindelijke naam tacrolimus verwijst dan ook naar Tsukuba macrolide immunosuppressant. Na een groot aantal succesvolle dierexperimentele studies werd tacrolimus in 1989

voor het eerst door de groep van Tom Starzl gebruikt bij levertransplantaties en kort daarop ook bij niertransplantaties. Sinds 1994 is het wereldwijd geregistreerd en inmiddels heeft het bij de meeste aandoeningen de plek van ciclosporine ingenomen.

Al is beschrijving van het onderliggende werkingsmechanisme niet het doel van dit artikel, is het wel bijzonder te noemen dat de cellulaire target van ciclosporine en tacrolimus dezelfde is (calcineurine fosfatase), terwijl de middelen een compleet verschillende microbiële origine hebben. Sommige collegae vinden dat zo uniek en intrigerend dat ze tacrolimus beschouwen als een van de vijf medicijnen die meegenomen dienen te worden naar een onbewoond eiland.<sup>6</sup>

### Mycofenolaat mofetil

Van alle hier besproken immuunsuppressiva, gaat de ontdekking van mycofenolzuur (en de prodrug mycofenolaat mofetil) het verst terug, en wel tot 1896, het jaar waarin de Italiaanse arts Bartolomeo Gosio het voor het eerst geïsoleerd heeft uit een brouwsel van maïs.<sup>7</sup> Hij deed toen onderzoek naar de ziekte pellagra (vitamine B3-deficiëntie), waarvan hij vermoedde dat de aandoening veroorzaakt werd door microbiële contaminatie van maïs. Hij isoleerde uit de vergiste maïs inderdaad een schimmel, *penicillium brevicompactum*. Deze schimmel produceert een kristallijn materiaal met een blauwe tot paarse kleur, waarvan Gosio dacht dat het een al bekende stof was (p-hydroxyhydrocinnamaat). In 1913 werd echter door twee Amerikaanse onderzoekers (Carl Alsberg en Otis Black) aangetoond dat het om een nieuwe stof ging en zij gaven het de naam mycofenolzuur. Gosio had te weinig mycofenolzuur om uitgebreide klinische testen te doen, maar hij merkte wel op dat het 'enige effectiviteit had tegen anthrax-bacillen'. Het was in feite het eerste antibioticum, decennia voor Alexander Fleming de eigenschappen van *penicillium rubrum* beschreef.<sup>8</sup>

Opvallend in de ontwikkeling van mycofenolzuur is dat het minstens

twee keer opnieuw ontdekt is. De eerste herontdekking was kort na de komst van penicilline, in een zoektocht naar nieuwe antibiotica en de tweede herontdekking was in eind jaren '60 door twee onafhankelijke Amerikaanse onderzoeksgroepen. In de jaren '80 werd ook duidelijk dat het middel effectief was bij de behandeling van psoriasis en kort daarop werd gestart met de ontwikkeling van mycofenolaat mofetil.<sup>9</sup> Deze prodrug brak uiteindelijk pas begin jaren '90 door als immuunsuppressivum bij orgaantransplantatie. Sinds 1996 is het middel geregistreerd in Nederland. Aanvankelijk werd het alleen vergoed als het ziekenfonds vooraf toestemming had verleend (regeling farmaceutische hulp 1996). Van pellagra-therapie op het Italiaanse platteland tot *state-of-the-art*-immuunsuppressie, de reis van mycofenolzuur is de meest bijzondere van de hierboven genoemde immuunsuppressiva.

### Samenvatting

Aan de ontdekking van zowel ciclosporine, tacrolimus als mycofenolaat mofetil liggen micro-organismen ten grondslag. Ciclosporine is een metaboliet van de schimmel *Tolypocladium inflatum*, afkomstig uit de Noorse grond. Ondanks de haperende ontwikkeling, heeft het dankzij Borel en Stähelin vanaf 1976 voor een ware revolutie gezorgd bij orgaantransplantatie, graft-versus-host-ziekte en tal van immunologische aandoeningen. Tacrolimus is een metaboliet van de bacterie *Streptomyces tsukubaensis*, gevonden in 1984 in de Japanse bodem en heeft dankzij de Japanse farmacoloog en chemicus Kino sinds midden

# Mycofenolzuur was in feite het eerste antibioticum

jaren '90 de rol van ciclosporine als belangrijkste immuunsuppressivum langzaam maar zeker overgenomen. Tot slot leidde de speurtocht van de Italiaanse arts Gosio in 1896 naar de oorzaak en behandeling van pellagra tot de ontdekking van mycofenolzuur, afkomstig van de schimmel *penicillium brevicompactum*. Tot tweemaal toe raakt het middel in de vergetelheid om uiteindelijk begin jaren '90 zijn plek te vinden als immuunsuppressivum.

### Dankwoord

Ik dank Bob van Es en Andries Hoitsma voor hun bijdragen. ■

### Referenties

1. Tribe HT. The Discovery and Development of Cyclosporin. *Mycologist* 1998;12:20-2.
2. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976;6:468-75.
3. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978;2:1323-7.
4. Powles RL, Barrett AJ, Clink H, Kay HE, Sloane J, McElwain TJ. Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet* 1978;2:1327-31.
5. Heusler K, Pletscher A. The controversial early history of cyclosporin. *Swiss Med Wkly* 2001;131:299-302.
6. Mayer TU, Marx A. Five molecules we would take to a remote island. *Chem Biol* 2010;17:556-60.
7. Bentley R. Bartolomeo Gosio, 1863-1944: an appreciation. *Adv Appl Microbiol* 2001;48:229-50.
8. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of B. influenzae. *Br J Exp Pathol* 1929;10:226-36.
9. Allison AC. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63-83.

# De Alles-arts

Patiënten verwachten een empathische, communicatief goede arts die op het hoogste kennis- en technisch niveau functioneert. Oftewel: de lat voor artsen ligt hoog, en dat is al lang niet meer alleen voor vakinhoudelijke kennis en kunde. Het boek *De Alles-Arts – Communicatie in complexe situaties* is een handleiding voor lastige situaties die je in de dagelijkse praktijk van het ziekenhuis tegenkomt.

De redactie van het boek bestaat uit auteurs van verschillende disciplines, zoals de interne geneeskunde, anesthesie en kindergeneeskunde, maar ook uit een consultant en een psycholoog/trainer. Dat levert een werk op dat voor veel verschillende artsen bruikbaar is. Het boek oogt als een wat saai naslagwerk, maar wekt bij het doorbladeren al gauw de nieuwsgierigheid. Situaties die als voorbeeld worden geschetst zijn namelijk een feest van herkenning: ontevreden patiënten met SOLK die aandringen op nader onderzoek, lastige gesprekken over behandelbeperkingen, ontredde bij calamiteiten. De zoon van een patiënt die te keer gaat omdat de behandeling niet doorgaat en vervolgens dreigt: “Anders weet ik je te vinden”. De auteurs geven je vervolgens een paar simpele handvatten om de situatie te analyseren en weer ten goede te keren. En dat is belangrijk, want: “Wie de vorm beheerst, is de inhoud meester”.

*De Alles-Arts* gaat niet alleen over arts- patiëntcommunicatie, maar ook over het speelveld binnen het ziekenhuis, met de hiërarchische arena, op de loer liggende kritiek en het ellebogenwerk. Hiermee heeft het boek grote meerwaarde boven vergelijkbare naslagwerken. We hebben immers allemaal te maken met soms maligne collega's, lastige managers en leergierige aios die om uitleg vragen terwijl je het al razend druk hebt. Bovendien worden vakgroepvergaderingen voortaan een stuk leuker, omdat je het zandbakgedrag herkent, waarbij de ene collega steevast zijn schepje afgeeft om discussie te voorkomen terwijl een ander het altijd op een schreeuwen zet.

Een kritische noot: de teksten zijn hier en daar wel wat lang en je krijgt niet in één oogopslag een goede indruk van de kernpunten. Je zult dus de hele tekst moeten lezen, en dat past juist niet goed in de drukke dagelijkse praktijk van het ziekenhuis, waar het fijn is om een tekst even te kunnen scannen.

Kortom, *De Alles-Arts* is een boek dat je handvatten geeft voor allerlei veelvoorkomende lastige momenten in het ziekenhuis met patiënten en collega's. Het boek kan ons

internisten helpen om deze situaties systematischer te bekijken en met beproefde strategieën op te lossen, en deze kennis ook op onze co- en arts-assistenten over te brengen. Een medisch student of A(N)IOS die deze problemen nog niet is tegengekomen, zal wellicht hiervan nog wat minder opsteken, maar kan het boek maar beter in de kast hebben voor als ze zich wel voordoen (wat onherroepelijk gaat gebeuren!). De hoofdstukken over de ziekenhuishiërarchie met haar ongeschreven regels zijn overigens ook voor de minder ervaren clinicus van harte aan te bevelen, net als de tips voor de loopbaan binnen het ziekenhuis.

Hopelijk helpt dit boek ons om het zandbakgedrag om te zetten in een door onze neocortex aangestuurde strategische vorm van communicatie, die minder conflicten oplevert en ons werkplezier vergroot. En wie weet, het zou zomaar kunnen dat de situaties die wij nu als lastig en vervelend beschouwen, na het lezen van het boek een ware uitdaging worden waar we zin in krijgen. Zoals ze immers afsluiten in *De Alles-arts*: alles is een spel. Gebruik humor waar het kan. ■

Waardering:  (5/5)





## De medicus in de schilderkunst

George Chicotot

# Een schilderende dokter of een dokterende schilder?

De Franse medicus en radioloog Georges Chicotot behoorde begin twintigste eeuw tot de voorlopers van het gebruik van röntgenstraling bij de behandeling van kanker. Maar naast een vooruitstrevend medicus was hij ook een talentvol kunstschilder. Het 'zelfportret' dat hij maakte van zijn *premiers essais* tot het behandelen van kanker door het gebruik van stralen, getuigt van zijn kunstenaarschap op het canvas. Dat was ook niet zo gek, want hij was eerst kunstschilder en werd pas later arts.

Georges-Alexandre Chicotot werd geboren in Parijs in 1868. Er is weinig bekend over zijn jeugdijaren, maar waarschijnlijk was hij al op jonge leeftijd geïnteresseerd in de schilderkunst én de wetenschap. Hij had militaire ambities en op 18-jarige leeftijd trad hij vrijwillig in militaire dienst. Hij diende twee jaar in het Franse leger. Vervolgens schrijft Chicotot zich in aan de kunstacademie in Parijs, *l'École nationale supérieure des Beaux-Arts*, met als hoofdvak schilderen. Zijn eerste werken zijn vooral religieuze genrestukken en portretten. Maar al tijdens zijn tijd op de kunstacademie ontwikkelt hij een grote interesse voor de menselijke anatomie. Na drie jaar lukt het hem om in de leer te gaan bij anatoom en neuroloog Paul Richer. Richer is, net als Chicotot, ook kunstenaar. Chicotot assisteert Richer bij obducties, waardoor zijn nieuwsgierigheid naar het menselijk lichaam volop bevredigd wordt. Zijn dorst naar kennis wakkert ook

zijn wetenschappelijke aspiraties aan en in 1892 gaat hij medicijnen studeren.

### Pionier in de radiologie

Na het behalen van zijn artsdiploma in 1899 gaat Chicotot werken in het Broca ziekenhuis in Parijs. Niet lang daarvoor, in 1895, ontdekte Wilhelm Röntgen de elektromagnetische straling (nu bekend als röntgenstraling). Nog geen jaar later volgde de toepassing van deze x-stralen (x, omdat men nog niet wist wat deze onzichtbare straling precies was) voor de behandeling van kanker. Emile Herman Grubbe, een tweedejaars student geneeskunde in Chicago, paste in 1896 de ioniserende straling voor het eerst toe bij de behandeling van een patiënte met borstkanker. Negen jaar later doet Chicotot hetzelfde bij een van zijn patiënten. In 1907 legt hij zich helemaal toe op de radiologie en radiotherapie en een jaar later wordt hij hoofd van het radiologisch laboratorium van het Broca ziekenhuis.

### Premiers essais

Op het schilderij *Premiers essais de traitement du cancer par rayons* (1907) portretteert George Chicotot zichzelf in zijn rol als arts. Hij is gekleed in een lange witte doktersjas tot de enkels met lange mouwen: de kleding die sinds het einde van de 19e eeuw in de medische wereld werd gedragen. Deze 'totale' bedekking van het lichaam achtte men noodzakelijk sinds Louis Pasteur zijn microbe-theorie had gepubliceerd, waarin hij terecht stelde dat de microbe een

ziekteverwekker kan zijn en infecties kan veroorzaken. Men was in die tijd in de veronderstelling dat voldoende bedekking van het lichaam ook voldoende bescherming gaf tegen infecties met micro-organismen van buitenaf. De zwarte hoed is meer koketterie: het opvallende hoge hoofddeksel stond symbool voor de grandeur die bij een hoofd van een medische afdeling paste.

Op het schilderij ligt de patiënte met gesloten ogen en ontbloot bovenlijf op de behandeltafel en ondergaat ogenschijnlijk gelaten de behandeling. Haar kleding en korset liggen op de kruk naast het bed. Boven op de aangedane borst van de vrouw is een verticale buis geplaatst met daarboven gekoppeld een buis van Crookes, een vacuümbuis waarin elektrodes zijn geplaatst. Het geheel is gekoppeld aan een draaibaar en scharnierend statief waardoor de buis manoeuvreerbaar is naar de juiste plaats en positie, in dit geval een tumor in de rechterborst. In de buis van Crookes is duidelijk een groengele gloed te zien: dit was de karakteristieke kleur die vrijkwam wanneer de elektrodes onder hoge spanning kwamen te staan. De behandeling vindt plaats in een verduisterde kamer met op de achtergrond, boven de schouw, de elektrische apparatuur van Jacques-Arsène d'Arsonval, die de hoogspanning genereert die over de elektrodes wordt gevoerd. Chicotot houdt in zijn rechterhand een gasbrander en reguleert hiermee de hoogspanningsstroom die door de buis loopt. In zijn linkerhand een klokje, waarmee hij de secondes telt van de benodigde spanningstijd, meestal zo'n 10 seconden. Wat niet te verbeelden is op het schilderij is het knetterende geluid van de elektrodes (die als elektronenkanon dienen en zo de elektromagnetische straling veroorzaken), en de misselijkmakende zure stank die de kamer vulde, waarbij patiënt en behandelaar niet zelden kokhalzend de behandelsessies doorstonden.

Chicotot zag zijn schilderij niet als een kunstwerk, maar meer als document voor de volgende generaties, een geschilderd handboek met de precieze beschrijvingen van patiënt, behandelaar en de benodigde apparatuur voor de behandeling van kanker met röntgenstraling. Het schilderij is uiterst precies en gedetailleerd en is de enige beeldende getuigenis van een radiotherapeutische behandeling in het eerste decennium van de 20e eeuw.

## Radioactiviteit en de dood

Hoewel bekend was dat de ioniserende straling weefsel-schade kon veroorzaken, waren er in de eerste twee decennia van de radiotherapeutische behandelingen geen voorzorgsmaatregelen ter bescherming. Dat betekende een continue blootstelling aan hoge doseringen elektromagnetische en andere straling, waarbij de 'belichtingstijd' in de eerste jaren vaak meer dan 30 seconden was. In de loop der jaren begon men zich te realiseren dat de collaterale schade aan behandelaar (en patiënt) aanzienlijk kon zijn en uiteindelijk levensbedreigend en zelfs dodelijk was. De grondlegger van de radiotherapie in Frankrijk, Antoine Béclère, pleitte al in 1904 voor het gebruik van lood ter bescherming tegen de *mal des rayons*, die *radiodermite* kon veroorzaken. Met *radiodermite* doelde men op de directe stralingschade op weefsels. Dat begon vrijwel zonder uit-



Premiers essais de traitement du cancer par rayons

zondering aan vingers en handen, met chronische, niet helende (brand)wonden, waarbij uiteindelijke amputaties geen uitzondering waren. Op middellange en lange termijn ontstond kanker bij de radiotherapeuten van het eerste uur, waarbij leukemie de hoogste incidentie had.

Pas in 1922 werd in Duitsland voor het eerst verplichte bescherming voorgeschreven: met lood beklede schermen, cabines en schorten en beschermende handschoenen en bril. Ook de afstand van de behandelaar tot de apparatuur kwam in de voorschriften terecht, maar hoewel de intensiteit van de straling afneemt met het kwadraat van de afstand, bracht dat nauwelijks enige soelaas.

Voor Chicotot kwamen deze voorschriften sowieso te laat. Hij had de Eerste Wereldoorlog als opgeroepen reservist overleefd, maar onderging hetzelfde lot als zo veel radiologen die zich in die eerste twee decennia bezighielden met behandelingen en experimenten waarbij radioactiviteit vrijkwam. Chicotot stierf in 1921 aan de gevolgen van complicaties van de jarenlange blootstelling aan deze onzichtbare straling. ■

## STRALING EN RADIOACTIVITEIT

Nog geen jaar na de publicatie van Röntgen ontdekten Antoine Henri Becquerel en Marie en Pierre Curie de spontane radioactiviteit van de isotopen uranium en polonium. Het zou nog jaren duren voordat werd ontrafeld wat deze stralingen en radioactiviteit precies waren. Ernest Rutherford, de grondlegger van het klassieke atoommodel dat bestaat uit een kern van protonen en neutronen met daaromheen schillen van elektronen, ontdekte aan het begin van de 20e eeuw dat er drie soorten stralingen zijn:

1. Alfastraling, die bestaat uit deeltjes die opgebouwd zijn uit twee protonen en twee neutronen, ofwel heliumkernen.
2. Betastraling, die bestaat uit elektronen of positronen.
3. Gammastraling, de hoog energetische elektromagnetische straling.



# ORCA

## netwerk als succesfactor

Sinds 2013 zijn internisten en onderzoekers binnen de acute interne geneeskunde in Nederland vertegenwoordigd in het onderzoeksconsortium acute geneeskunde (ORCA). Internisten uit alle regio's van Nederland, zowel academisch als niet-academisch werkend, bundelen hun krachten en leggen een solide basis voor het uitvoeren van onderzoek over de gehele breedte van de acute geneeskunde. Een samenwerking die al tot verschillende successen heeft geleid. En er staat nog veel meer op de planning.

Eén van de eerste wapenfeiten van ORCA was de landelijke uitvoering van de PHANTASi-trial. Deze trial richtte zich op het geven van antibiotica in de ambulance bij volwassen patiënten bij wie het vermoeden was dat er sprake was van een sepsis. Aan de trial werkten 35 ziekenhuizen en gekoppelde ambulanceregio's mee. De resultaten werden gepubliceerd in de *Lancet Respiratory Medicine*, een bekroning van het harde werk van alle deelnemende ziekenhuizen en ambulanceregio's.

### Doelstelling

ORCA gelooft dat samenwerking in onderzoek de sleutel tot succes

is en heeft zich als doel gesteld onderzoeksstructuren te optimaliseren door onderzoek te coördineren vanuit het netwerk. Het delen van kosten, maar ook het delen van bestaande onderzoeksresultaten en inzichten dragen bij aan verbetering van onderzoek binnen de acute interne zorg. Een onderzoeksagenda wordt geactualiseerd tijdens bijeenkomsten van het consortium, waarbij de leden nieuwe onderwerpen kunnen aandragen. Onderwerpen dienen relevant te zijn voor de acute zorg, maar hoeven niet specifiek te zijn voor de acute differentiatie. Vervolgens wordt binnen het netwerk gebruikgemaakt van de exper-

tise van de verschillende internisten en onderzoekers voor het richting geven aan de onderzoeksvraag en onderzoeksopzet van de verschillende studies. Bovendien kunnen internisten aangeven al dan niet te participeren in de studie.

Uiteindelijk is de missie de kwaliteit van de acute zorg te optimaliseren door de opgedane kennis uit onderzoek te gebruiken voor het opstellen of aanpassen van protocollen en beleid. De verspreiding van deze kennis is geborgd doordat leden van het consortium werkzaam zijn in verschillende regio's en ziekenhuizen.

Met samenwerking als succesfactor binnen het landelijke onderzoeksnetwerk, werd het tijd voor het gebruik van een internationaal netwerk voor een nieuwe studie. Tijdens het laatste Europese congres voor acute interne geneeskunde (SAMsterDAM) werd een oproep voor deelname gedaan en is er samenwerking gezocht



# “Internisten uit alle regio’s van Nederland **bundelen hun krachten**”

met de Europese onderzoeksgroep Safer@home. Dit leidde tot aanmeldingen vanuit o.a. Engeland, Denemarken, Zwitserland, Hong Kong en Singapore. De studie is getiteld *Giving Patients a Say for directions of Acute Care (GPS)*. Het doel is om te inzicht verkrijgen in wat patiënten het belangrijkste vinden tijdens een acute opname en in hoeverre hun behandelend arts daarvan op de hoogte is. Wij verwachten een groot succes tijdens de onderzoeksdagen in november 2018 en hopen hiermee inzicht te krijgen in wat patiënten echt belangrijk vinden, zodat we onze zorg daarop kunnen aanpassen.

## Nieuwe uitdagingen

Binnen de acute zorg staan ons de nodige uitdagingen te wachten. Nationaal en internationaal staat de kwaliteit van de acute zorg onder druk door de toegenomen en meer complexe zorgvraag. Het afgelopen griepseizoen waren de problemen extreem zichtbaar: het gebrek aan personele capaciteit, een toegenomen werkdruk en situaties met meer patiënten dan behandelkamers – het zogenaamde *crowding* – op de SEH. ORCA vindt het belangrijk dat er ook wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan naar de organisatie en kwaliteit van de acute interne zorg.

In september 2017 startte Marjolein Kremers, fellow acute interne geneeskunde, als promovenda aan Maastricht University een onderzoek om meer inzicht te krijgen in organisatorische en kwaliteitsvraagstukken. Inmiddels heeft zij een landelijke inventarisatie uitgevoerd naar de organisatie van de acute zorg. Daarbij zijn patiëntenstromen op de SEH geïnventariseerd, en daarnaast de aanwezigheid van internisten en SEH-artsen en hun verantwoordelijkheden. Ook hier speelde het netwerk van ORCA een grote rol in het verkrijgen van voldoende respons.

Daarnaast richt Kremers zich op het beantwoorden van een lastige vraag: wat is kwaliteit van acute zorg? Als eerste stap hierin is er aandacht voor het centraal stellen van patiënten. Wat zijn voor hen belangrijke uitkomsten? Wat vinden zij belangrijk? Momenteel wordt bij patiënten die op de SEH komen voor de interne geneeskunde, voor welke differentiatie dan ook, geïnventariseerd wat zij belangrijke uitkomsten van hun SEH-bezoek vinden. Zo worden de zogeheten relevante *Patient Reported Outcomes* (PROs) vastgesteld. Deze kunnen vervolgens gebruikt worden als basis voor de ontwikkeling van vragenlijsten, om daarmee de kwaliteit van de geleverde zorg vanuit patiëntperspectief te kunnen evalueren en verbeteren.

## Hoop en dromen

We denken dat deze onderzoeken een eerste stap zijn in het inzetten van een kwaliteitsslag binnen de acute interne geneeskunde. De komende jaren hopen we onderzoek naar de kwaliteit van de acute zorg te kunnen uitbreiden, kwaliteit te kunnen monitoren en vooral te verbeteren. Hiervoor zijn we al gestart met een database, waarin we patiëntendata en zowel harde uitkomsten van zorg, zoals mortaliteit en heropname, als zachte uitkomsten van zorg, zoals *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs), opnemen. De ambitie is om deze database in de komende twee jaar op te bouwen in enkele ziekenhuizen, om vervolgens uit te breiden naar meerdere ziekenhuizen en andere specialismen. In dit project is er samenwerking tussen alle differentiaties van de interne geneeskunde. Gezamenlijk willen we komen tot een kwaliteitsregistratie van de acute zorg, gedragen door alle internisten. Zoals gesteld in de strategische visie van de NIV, is de internist het eerste

aanspreekpunt in de acute zorg voor patiënten met een beschouwend probleem, multimorbiditeit of polyfarmacie. Een valide en betrouwbare kwaliteitsregistratie zorgt voor informatie die de inrichting en logistiek van de acutezorgketen kan beïnvloeden en de internist handvatten geeft om zijn/haar rol te verstevigen. Door in deze kwaliteitsregistratie de door de patiënt ervaren kwaliteit van zorg (PROMs) te gebruiken, past het ook in de doelstelling om binnen iedere differentiatie een *Value based health care* (VBHC)-project te starten, in dit geval in de acute interne geneeskunde. Op termijn hopen we deze registratie uit te breiden naar andere specialismen die betrokken zijn bij de acute zorg, zoals neurologie en heilkunde.

## Samenwerking

Het benutten van uitkomsten van onderzoeken voor het verbeteren van de kwaliteit van zorg vergt samenwerking. ORCA onderhoudt dan ook nauw contact met de vereniging van internisten acute geneeskunde (DAM), de sectie acute geneeskunde en zeker ook met de NIV. Uiteindelijk heeft vrijwel iedere internist te maken met acute zorg en delen we een gezamenlijk doel: de beste, meest passende zorg voor onze patiënten. ■

## FLASHMOB

Hoe een georganiseerd netwerk en samenwerking optimaal benut kunnen worden, ondervond ook Jelmer Alsma, internist acute geneeskunde in het Erasmus MC. Hij introduceerde een nieuwe manier van onderzoek doen: in een Flashmob-opzet. Daarbij wordt gedurende een korte periode (1-2 dagen) gelijktijdig in verschillende ziekenhuizen dezelfde onderzoeksvraag gesteld. Zo wordt maximaal gebruikgemaakt van de inzet van de verschillende deelnemers. Velen waren enthousiast en sloten zich aan bij de eerst studie volgens deze Flashmob-opzet, de Famous-studie. Hierin werd het centraal meten van *capillary refill* vergeleken met een perifere meting. De studie was meteen een test naar uitvoerbaarheid van onderzoek in Flashmob-opzet. Het bleek geslaagd en er kwam een vervolg met de INSOMNIA-studie. Hierin werd de kwaliteit van de nachtrust van opgenomen patiënten onderzocht. De resultaten zijn zeer recent gepubliceerd in *JAMA Internal Medicine*.

# Yvo Smulders



## Verappendectomiseert nu de opleiding?

Generaties internisten, waaronder het gros van de huidige opleiders, zijn vooral opgeleid door (heel) hard te werken. De supervisor kuierde af en toe – soms pas in de vroege avond – langs, bromde en gromde wat, maar liet het delicate proces van zelfredzaamheid en amorfe kennisdiffusie verder ongemoeid.

Na een periode van spontane en geleidelijke transitie naar een meer twintigste-eeuwse stijl van kennisoverdracht deed een jaar of 10 geleden het competentiegerichte opleiden haar intrede. Desgevraagd gaven Canadese patiënten aan welke kwaliteiten ze vonden dat een goede dokter moest hebben. Die kwaliteiten werden competenties en vonden hun weg in talloze leerdoelen, leermiddelen en (zelf)beoordelingen. Deze sprong in het abstracte is nooit een succes geworden, alhoewel ik denk dat we wat onderschatten hoe het de modernisering van de opleidingsmindset versneld heeft. Hoe dan ook, de eerste competentiegerichte opleidingsplannen waren gedrochten. Vooruit is achteruit als je eigenlijk een andere kant op moet.

Die andere kant is nu wellicht gevonden. Alhoewel het weer met nieuw lingo en veel onderwijskundig geleuter gepaard gaat, is de introductie van EPA's misschien net de stap die we nodig hadden. EPA-gericht opleiden gaat in op de simpele vragen: “Wat wil ik die guppen nou eigenlijk leren?”, “Hoe doe ik dat?” en: “Geef ik ze daarbij af en toe een indicatie van *hoe goed* ze er inmiddels in zijn?”.

Met die EPA's kun je nog heel verschillende kanten op, bijvoorbeeld in hoe gedetailleerd het allemaal moet zijn. Neem de polikliniekstage, waarbij je enerzijds een aparte EPA voor de nieuwe patiënt, controlepatiënt, onbegrepen-klachten-patiënt, slecht-nieuws-ontvangende patiënt en polyfarmaciepatiënt kunt invoeren, maar anderzijds kunt zeggen: “Ik wil ze leren poli te doen.” Ook in de toekenning van zelfstandigheid bestaan veel uitvoeringsvarianten. Je kunt voor elke handeling het superviseniveau tot 5 cijfers achter de komma vastleggen, of je aios gaandeweg meer vrijheid bieden om naar eigen inzicht supervisie te vragen en kennis over te dragen aan bijvoorbeeld co-assistenten of jongere aios.

Deze keuzes rondom EPA's zijn relatief makkelijk bij bijvoorbeeld chirurgische handelingen. Een appendectomie moet je leren en de chirurg trekt er gaandeweg zijn handen steeds meer vanaf. Totdat 'ie in de koffiekamer van het OK-complex – en later thuis – koffie drinkt terwijl jij die blindedarm eruit haalt. Ons vak daarentegen is *fuzzy*. Wij hebben geen appendectomieën, snappen nauwelijks de helft van wat we doen en ons collegiaal overleg is toch vooral lotgenotencontact. Hoe we de opleiding aanpakken moet daarmee overeenstemmen, en dus ook de keuzes die we in het komende EPA-tijdperk gaan maken. Kom dus niet in de verleiding om voor iedere wind die een aios laat een superviseniveau toe te kennen.

Omarm die EPA's maar, het is heus goed. Maar doe het met een beetje verstand. Hou het beschouwend, generiek, een beetje *fuzzy*...