

Medisch Centrum Huisartsen



Versijnt maandelijks
Nummer 325
Januari 2017

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	1
Nascholingsprogramma academiejaar 2016-2017	3
Labomailing: Non-HDL cholesterol en de analyse van lipiden op niet-nuchtere stalen	6
Medische artikels	8
Orthopedie / Medische Beeldvorming.....	8
Genetica / Experimentele Geneeskunde	9
Dagelijkse Praktijk / Jeugdpsychiatrie	12
Medische Beeldvorming.....	13
Neonatologie	14
Gynaecologie	15
Dagelijkse Praktijk	17
Dermatologie / Neurologie.....	18
MCH Digest	19
Een persoonlijke keuze	19
Cardiovasculair.....	20
Endocrinologie.....	22
Farmacologie	23
Gastroenterologie	24
Reumatologie.....	26
Urologie	27
Een frisse blik op de huisartsgeneeskunde	29
To Pneumococ or not?	29
Focus.....	31

Patient empowerment? Respect!

Bij de term “patient empowerment“ denken we gemakkelijk aan de patiënt die zelf actief deelneemt aan zijn zorgproces, ondersteund door allerlei tools en technologische snufjes die hem in staat stellen tot zelfmonitoring en inzage in zijn eigen dossier.

Empowerment houdt echter meer in dan dit. Vorige week werden wij in onze praktijk geconfronteerd met twee wraakroepende voorbeelden van patiënten die in ellendige omstandigheden zijn overleden omdat hun professor-oncoloog het blijkbaar niet nodig vond om zijn patiënten, na jarenlange strijd tegen hun ziekte, in te lichten over het nakende einde. Waar staan we daar met onze “patient empowerment”? Nog wel wat werk aan de winkel, lijkt me. En niet met technologische snufjes, maar met de simpele basisregels van de arts-patiënt communicatie.

De term “empowerment” is afkomstig uit de mensenrechtenbeweging en betekent oorspronkelijk *“onderdrukte groepen weerbaarder maken zodat ze zelf voor hun rechten kunnen opkomen ...”*. De patiënten als onderdrukte groep, is dat geen verleden tijd? We hebben toch al vijftien jaar een patiëntenrechtenwet die artsen verplicht hun patiënten in te lichten over hun toestand en met hen te overleggen over alle mogelijke behandelopties? We weten allemaal dat deze basisrechten nog dagelijks geschonden worden. Op dat vlak is er zeker nog marge voor “empowerment”.

Zo moeilijk kan dit toch niet zijn? Een authentieke dialoog, waarbij de arts vanuit zijn expertise zijn inzichten over de toestand van de patiënt met hem deelt. En dit met verregaand respect en echte aandacht voor wat deze man of vrouw belangrijk vindt. Laat dat nu juist dé tool zijn die wij als huisartsen het best beheersen: de respectvolle dialoog met onze patiënt. Uiteindelijk zijn wij als huisartsen de coach die onze patiënt door het labirint van onze gezondheidszorg begeleidt. Wij hebben daarbij nood aan specialisten die betere experts zijn dan wijzelf op hun terrein, maar die wel heel goed beseffen dat de huisarts een onmisbare hulp is bij de coaching van hun patiënt. Zulke specialisten blijven wij hopen vinden in de polikliniek van het MCH!

Ondertussen hebben wij natuurlijk niets tegen de implementatie van moderne technologie en tools voor zelfmonitoring. Liever morgen dan overmorgen.

Dr. Geert Van Boxem
Bestuurslid

Nascholingsprogramma academiejaar 2016-2017

1. Werkgroep Huisartsen Nascholingscyclus (verantwoordelijke dr. Birgitte Schoenmakers) derde donderdag van de maand - Grote vergaderzaal MCH Leuven - Aanvang: 21.00u

- 16.02.2017: Titel: Hoe weerbaar en bevlogen blijven als huisarts
Spreker: Charlotte Haarsma - klinisch psychologe
Moderator: dr. Karel De Koker
- 16.03.2017: Titel: Microbiële resistentie in WZC
Spreker: dr. Johan Vliers - huisarts en dhr. Marc Lontie - klinisch bioloog
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 20.04.2017: Titel: Diabetes update
Spreker: Prof.dr. Chantal Mathieu - endocrinoloog KU Leuven & dr. Geert Goderis - KU Leuven
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 18.05.2017: Titel: Verkorte ligduur: bijdrage van de huisarts
Spreker: dr. Jo Lisaerde - Huisarts
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 15.06.2017: Titel: Evidence based medicine op de werkvloer; durven, doen of waarheid?
Spreker: dr. Mieke Vermandere - Huisarts
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers

2. Werkgroep Huisartsen MIDDAGNASCHOLING M.C.H. (verantwoordelijke dr. Hendrik De Vis) tweede dinsdag van de maand - Brabantal Leuven - Zaal Terra - Aanvang: 12.00u.

- 14.02.2017: Titel: Hoe weerbaar en bevlogen blijven als huisarts
Spreker: Charlotte Haarsma - klinisch psychologe
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 14.03.2017: Titel: (Bij) werking van het ziekteattest
Spreker: dr. Lode Godderis - arbeidsgeneesheer
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 11.04.2017: Titel: (Paasvakantie 03/04 t/m 16/04)
- 09.05.2017: Titel: Verkorte ligduur: bijdrage voor de huisarts

Spreker: dr. Jo Lisaerde - Huisarts
Moderator: dr. Hendrik De Vis

13.06.2017: Titel: Labo anno 2017: het Labo en het EMD
Spreker: te bepalen
Moderator: dr. Hendrik De Vis

3. P.U.K. Wezembeek-Oppem (verantwoordelijke dr. Noël Mortier) - Vierde donderdag van de maand - vergaderzaal (2^{de} verd.) MCH-Wezembeek-Oppem - Aanvang: 21.00u. stipt

23.02.2017: Titel: PSA en prostaatcarcinoom
Spreker: dr. Peter De Wil - uroloog MCH Wezembeek-Oppem + Kliniek St. Jan
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe

23.03.2017: Titel: TBC en ZIKA: alles nieuw?
Spreker: prof. dr. Steven Callens - internist infectioloog UZ Gent
Moderator: dr. Noël Mortier

27.04.2017: Titel: Cognitieve revalidatie en neuropsychologisch onderzoek
Spreker: dr. Astrid Görner - neuroloog MCH Wezembeek-Oppem + H. Hart Leuven
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

18.05.2017: Titel: Evoluties in de organisatie van de 1^{ste} lijns-gezondheidszorg
Spreker: te bepalen
Moderator: dr. Noël Mortier

22.06.2017: Titel: Inhalatietechnieken en toestellen - wat werkt?
Spreker: te bepalen
Moderator: dr. Noël Mortier

4. Nascholing te Neerijse - verantwoordelijke dr. Paul Corty - eerste donderdag om de twee maand cafeteria R.V.T. Ter Meeren - Aanvang: 21.00u

02.02.2017: Titel: EBM in de dagelijkse praktijk
Spreker: te bepalen
Moderator: dr. Paul Corty

27.04.2017: Titel: 'Mythes in de media'

Spreker: Marleen Finoulst, Gezondheid en Wetenschap, Belgisch Centrum voor Evidenced Based Medicine?
Moderator: dr. Paul Corty

01.06.2017:

Titel: Diabetes type 2: het bos en de bomen

Spreker: dr. Greet Vandistel endocrinoloog H. Hartziekenhuis, dr. Katrin Mortelmans en dr. Els Delaunay endocrinologen MCH Leuven en H. Hartziekenhuis

Moderator: dr. Paul Corty

5. PENTALFA (videoconferenties) - verantwoordelijke locatie Leuven, dr. Birgitte Schoenmakers - Auditorium AZK, U.Z. St. Rafaël - 20.30u.
Tweede donderdag van de maand

6. Symposia Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart in samenwerking met MCH en de K.G.K.L. - Verantwoordelijken dr. Lieven Peperstraete, dr. Nancy De Vadder - vijfde donderdag van de maand - Inlichtingen via Heilig Hartziekenhuis - Leuven, nucleaire geneeskunde tel. 016/209664 - 016/209665

Labomailing: Non-HDL cholesterol en de analyse van lipiden op niet-nuchtere stalen

Regelmatig krijgen wij de vraag of een bloedafname strikt nuchter moet zijn. Uiteraard hangt ons antwoord af van de testen die aangevraagd worden. Zo dient een nuchtere glucose uiteraard nuchter geprikt te worden.

Wat echter het lipidenprofiel betreft werd in april 2016 een belangrijke consensus statement gepubliceerd van de EAS (European Atherosclerosis Society) en de EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)¹. In deze richtlijnen wordt het licht op groen gezet voor niet-nuchtere lipidetesten.²

Bloedafnames voor triglyceriden- en cholesteroltesten werden traditioneel genomen in nuchtere toestand van de patiënt, gewoonlijk na overnacht vasten. Dit is gebruikelijk omdat werd aangenomen dat vooral de triglyceridenconcentraties variëren na de maaltijd. Nochtans geeft een nuchtere test geen juiste weerspiegeling van de werkelijke lipidenwaarden, omdat wij het grootste deel van de dag in niet-nuchtere toestand leven³. Onderzoek van de EAS en EFLM joint consensus panel suggereert dat postprandiale effecten de lipidetesten klinisch niet significant beïnvloeden en zelfs hun associatie met het cardiovasculaire risico versterken¹.

Bevindingen van de consensusgroep

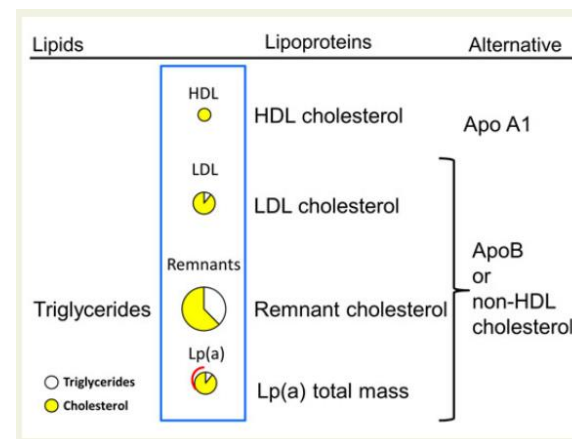
Recente populatiestudies in Denemarken, Canada en de VS van meer dan 300000 personen tonen aan dat **postprandiale effecten de cholesteroltesten slechts minimaal beïnvloeden**. Niet-nuchtere bloedafname resulteert in verwaarloosbare effecten op high-density lipoproteïne (HDL) cholesterol, lichte wijziging (tot 8 mg/dl) van totaal cholesterol en non-HDL-

cholesterol, en een matige toename (tot 25 mg/dl) van triglyceriden¹.

Deze effecten zijn klinisch niet significant. Verschillende studies vonden consistente associaties van niet-nuchtere lipiden met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Studies die zowel nuchtere als niet-nuchtere groepen van personen onderzochten, toonden vergelijkbare - of soms zelfs sterkere - cardio vasculaire risicoassociaties voor niet-nuchtere lipiden, inclusief LDL-cholesterol en triglyceriden, t.o.v. nuchtere lipiden.

Medisch toegevoegde waarde

Niet-nuchtere cholesteroltesten includeren de 'remnant (overblijfsel) cholesterol' fractie, een sterke risicofactor voor cardiovasculaire ziekte onafhankelijk van de LDL-cholesterol^{1,4}. 'Remnant cholesterol' is het cholesterol in alle triglyceridenrijke lipoproteïnapartikels: in nuchtere toestand is dit het cholesterol in very low-density lipoproteïne (VLDL) partikels en hun remnants, in niet-nuchtere toestand is dit inclusief het cholesterol in chylomicronenremnants (zie Figuur 1)



Figuur 1: lipoproteïnen en hun representatieve laboratoriumtesten bij niet-nuchtere bloedafname.

Omdat alle chylomicronen gevormd met de voedingsvetten in de darm, en alle VLDL-partikels geproduceerd door de lever, partieel afgebroken worden door het enzym lipoproteïnolipase wanneer zij in de bloedbaan komen, worden praktisch alle triglyceridenrijke lipoproteïnen in het bloed vertegenwoordigd door hun remnants (overblijfsels). **Postprandiale accumulatie van remnantpartikels in het bloed is een belangrijke factor in de ontwikkeling van atherosclerose^{1,5}.** Dit komt omdat kleine cholesterolrijke remnant partikels gemakkelijk doordringen in de arteriële vaatwand en rechtstreeks worden opgenomen door de macrofagen, zonder voorafgaande oxidatie. Remnants zijn daarom zelfs schadelijker dan LDL-partikels die slechts atherosclerose bevorderen na chemische modificatie van de partikels, door oxidatie. Het atherosclerotisch potentieel van de remnants wordt vaak onderschat bij het klassiek lipidenonderzoek, vooral na nuchtere bloedafname. **Niet-nuchtere**

lipidentesten zijn daarom meer relevant voor het inschatten van het cardiovasculaire risico dan nuchtere lipidentesten.

LDL-cholesterol kan gemeten of berekend worden (zie aanvraagformulier). Voor de berekening gebruikt men de Friedewald-formule: LDL-C = totaal cholesterol - HDL-cholesterol - triglyceriden/5, deze kan niet gebruikt worden bij triglyceriden > 400 mg/dL omdat hierdoor fout lage LDL-C bekomen wordt.

De bepaling van het 'remnant cholesterol' is eenvoudig: het is geïnccludeerd in de berekening van non-HDL-cholesterol. Non-HDL cholesterol wordt eenvoudig en kosteloos berekend als totaal cholesterol - HDL-cholesterol. Het reflecteert alle cholesterol behalve in HDL. **Non-HDL cholesterol is daarom een merker van alle atherosclerotische cholesterolfracties in het bloed, méér dan LDL-cholesterol.** Non-HDL cholesterol is niet afhankelijk van postprandiale variaties in triglyceriden en kan dus perfect in niet-nuchtere toestand berekend worden.

De meeste richtlijnen focussen naar de **behandeling van LDL-cholesterol als primair doelwit** voor de preventie van cardiovasculaire ziekte maar ze erkennen nu ook dat **non-HDL cholesterol** (of apolipoproteïne B, het proteïne aanwezig op alle non-HDL-partikels) **een meer complete predictor is van atherosclerotisch risico.** Het MCH-laboratorium zal om die reden vanaf januari 2017 naast cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden eveneens de berekende waarden: non-HDL cholesterol, LDL-cholesterol (tenzij het gemeten werd) en cholesterol / HDL-C verhouding rapporteren.

Als **streefwaarden voor non-HDL cholesterol** beveelt de EAS-EFLM aan:

- Nuchter: < 145 mg/dL
- Niet-nuchter: < 150 mg/dL

Referenties:

1. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E *et al.* Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: Clinical and Laboratory

implications including flagging at desirable concentration cutpoints-A joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federat. *Clin Chem* 2016; **62**: 930-946.

2. Langlois M. Nuchtere bloednames zijn niet nodig voor cholesteroltesten! *Bloedvaten, Hart, Longen* 2016; **21**: 55-58.
3. Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, Wierzbicki AS, Vesper H, Mora S *et al.* Nonfasting sample for the determination of routine lipid profile: Is it an idea whose time has come? *Clin Chem* 2016; **62**: 428-435.
4. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 427-436.
5. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; **384**: 626-635.

Luc Van Campen, Christophe Indevuyst

Orthopedie / Medische Beeldvorming

Belang van goede beoordeling bij een bifurcatie van een rib

Een congenitale bifurcatie van een rib komt voor bij 0,6% van de gezonde populatie, en is dus eerder zeldzaam.

Casus: omwille van een groeiende zwelling rechts van zijn sternum komt een jongen, 5 jaar oud, met zijn moeder naar de polikliniek.

- (Hetero)anamnese:
 - De zwelling is volgens de moeder hooguit 1 jaar geleden ontstaan.
 - In de afgelopen 12 maanden is de zwelling in omvang toegenomen.
 - Andere zwellingen heeft ze bij haar zoontje niet ontdekt.
 - In de familieanamnese van de moeder vallen er geen ossale ziekten of ossale malformaties te vermelden, maar de vaderlijke kant komt niet in beeld.
- Klinisch onderzoek:
 - De zwelling vertoont een diameter van 3 cm, maar geeft geen klachten zoals pijn of functiebeperking.
 - Men ziet een niet-zieke jongen met een evidente ossale zwelling, iets mediaal en craniaal van de rechterschouder.
 - De zwelling zit vast aan de ribbenkast.
 - Er zijn bij verder lichamelijk onderzoek geen andere ossale zwellingen te vinden.
- Medische beeldvorming:
 - Er zijn geen afwijkingen te vinden op een röntgenfoto van de thorax, dus volgt een CT-scan.

- Deze vertoont een bifurcatie van de vierde rib rechts en een beginnende bifurcatie van de derde rib rechts.
- Diagnosestelling: '**gevorkte rib**'.
- Verder verloop:
 - De röntgenfoto van de thorax wordt nogmaals bekeken, en inderdaad, de bifurcatie is in feite wel zichtbaar, maar tevoren als zodanig niet herkend.
 - Patiëntje heeft geen hinder van de zwelling en dus wordt er gekozen voor een afwachgend beleid.

Beschouwing:

- Er bestaan verschillende oorzaken voor zwellingen van de ribbenkast, en ze kunnen zowel congenitaal als verworven zijn.
- O.a. trauma-gerelateerde afwijkingen, metastasen en primaire neoplasmata van de ribben behoren tot de verworven aandoeningen.

Incidentie:

- In een studie uit 1944 werden thoraxfoto's van 40.000 gezonde, jonge, mannelijke legerrekruten herbeoordeeld, en men vond een prevalentie van congenitale ribafwijkingen van 1,4%:
 - De gevorkte rib ('bifurcated rib') was met een prevalentie van 0,6% de aandoening die het vaakst gevonden werd.
 - Het anterieure deel van de rib is hierbij gevorkt, en meestal gaat het om de vierde rib.
- Bij een maligniteit op de kinderleeftijd zijn er aanwijzingen voor een hogere incidentie van ribafwijkingen:
 - Voornamelijk gaat het dan om de aanwezigheid van een cervicale rib.

- Voor een hogere incidentie van bifurcaties van de ribben bij maligniteiten op kinderleeftijd is er echter geen bewijs.
- Er is omgekeerd ook geen bewijs voor een hogere incidentie van maligniteiten bij kinderen met ribafwijkingen.

Pathogenese: in de literatuur zijn er twee verschillende ontstaanswijzen van een gevorkte rib beschreven:

- Eerste ontstaanswijze:
 - De rib splitst zich aan de voorzijde waardoor deze wijder wordt.
 - Tussen de gesplitste delen ontstaat er soms een lange, slanke ruimte.
- Tweede ontstaanswijze:
 - Meest waarschijnlijk ontstaat er hier een uitstulping van de rib, die zich naar craniaal uitbreidt.
 - Eventueel kan de uitstulping zich meer distaal weer bij de rib voegen, waardoor een complete cirkel gevormd wordt.

Belang van beeldvormend onderzoek:

- Een correcte interpretatie ervan is afhankelijk van 3 factoren:
 - Ten eerste is het schrijven van een goede en volledige onderzoekaanvraag belangrijk:
 - Uit recent gepubliceerd blijkt dat een aanvraag voor beeldvormend onderzoek door de aanvragende arts zelden volledig is.
 - Van belang is het feit dat in de aanvraag de locatie van de verwachte afwijking of afwijkingen goed omschreven wordt.
 - Zo werden in het geval van bovenstaande casus de volgende klinische gegevens vermeld:

- ‘Ossale zwelling rechter ribbenkast net mediaal van de tepel iets hoger hiervan’, met als vraagstelling: ‘Exostose, Anders?’
- In tweede instantie is een goede röntgenfoto uiteraard ook van belang:
 - Wellicht had in geval van de casus het aanbrengen van een markering op de plaats van de afwijking een goed hulpmiddel geweest.
 - Men had bij hem ook een detailopname van de zwelling kunnen maken.
- Tenslotte is een nauwkeurige beoordeling van het beeldvormend onderzoek belangrijk.

- Daarbij is het verstandig om, naast het oordeel van de beoordelende radioloog, zelf ook kritisch te blijven kijken naar de aangevraagde foto of scan vermits evidente afwijkingen gemist kunnen worden.
- In het geval van de casus beoordeelden zowel de radioloog als de orthopeed de thoraxfoto als niet-afwijkend, terwijl er bij lichamelijk onderzoek wel degelijk een ossale zwelling zichtbaar en voelbaar was.
- Hadden de radioloog en de orthopeed de röntgenfoto eerst nog eens gezamenlijk be-

- keken, dan was het verrichten van een CT-scan waarschijnlijk te voorkomen geweest.
- Voor een goede interpretatie van beeldvormend onderzoek zijn dus een volledige onderzoeksvraag, een technisch goed uitgevoerd onderzoek met zo nodig markering van de afwijking en een nauwkeurige beoordeling door zowel de radioloog als de aanvrager zelf van belang.
- Op die manier kan onnodige aanvullende diagnostische setting voorkomen worden.

Ned Tijdschr Geneesk 20 augustus 2016 pag. 30-33.

Genetica / Experimentele Geneeskunde

Is ‘Personalised medicine’ iets innovatief of helemaal niet?

‘Personalized medicine (P.M.) stelt iedere patiënt een compleet op maat gesneden prognose en behandeling in het vooruitzicht en wordt ook gepropageerd om de gezondheidszorg betaalbaar te houden:

- We zouden via een genetisch profiel in staat moeten zijn om te bepalen bij wie een bepaald middel werkt en bij wie niet, en op die manier kunnen we onnodige behandelingen beperken.
- P.M. zou op een vergelijkbare wijze in staat moeten zijn om bijwerkingen beter te voorspellen.
- Het zou dus gaan om een toekomst met perfecte predictie van ziekterisico’s, zonder overbehandeling en zonder bijwerkingen.

Is zo’n ideaal beeld of project dan echt innovatief?

- Neen, en dat kan je aantonen met een casus uit de praktijk:

- Een patiënte, 61 jaar oud, rookster, heeft een BMI van 28 kg/m², een systolische BD van 140 mmHg en een totaal cholesterol: HDL-cholesterol-ratio van 5,3.
- Ze komt bij haar huisarts voor advies aangaande haar overgewicht.
- Ze heeft geen cardiovasculaire voorgeschiedenis.
- Volgens protocol maakt de huisarts een inschatting van het cardiovasculaire risico op basis van de Framingham-risicoscore.
- Er komt uit deze score een 10-jaarsrisico van 12% op hart- en vaatziekten.
- Aan de hand van de score bepaalt de huisarts dus zo goed mogelijk een prognose en eventuele behandeling voor de individuele patiënt.
- Gaat dus om geneeskunde gericht op de persoon, rekening houdend met individuele risicofactoren.
- Maar welk is dan de (mogelijke) meerwaarde van personalized medicine?

- De vermeende additionele waarde ligt in de soort en de hoeveelheid informatie die in beleidsbeslissingen wordt meegewogen.
- Routinematig verkregen medische informatie wordt gecombineerd met additionele, veelal epi- of farmacogenetische informatie om nog betere zorg te kunnen leveren.

Voorspelling van ziekten:

- Om een prognose op maat te kunnen leveren is genetica een veelgenoemde bron van informatie:
 - Veronderstel dat bovengenoemde patiënte bij genetische analyse een heterozygote variant op chromosoom 9p21.3 blijkt te hebben, dan is de klinische informatie nu aangevuld met de kennis van een risicovariant, gaat dus om P.M.
 - Vraag is of de huisarts nu beter in staat is om bij de patiënte de prognose te bepalen en de behandeling daarop toe te snijden.
 - De genetische variant van patiënte gaat dus gepaard met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, maar de kennis hiervan -

- naast de reeds bekende parameters - blijkt de risicopredictie niet te verbeteren.
- Vraag is dan ook waarom dit met hart- en vaatziekten geassocieerde genotype, zie de casus, niets toevoegt aan de risicopredictie, m.a.w. hoe kan dat nu en wat is dan het nut ervan?
 - Eerst en vooral is de risicotoename bij deze variant klein.
 - Maakt dat de variant het risico voor een individu slechts in beperkte mate zal voorspellen.
 - Met deze genetische kennis kan men m.a.w. simpelweg geen goed onderscheid maken tussen personen die wél en personen die geen hart- en vaatziekten gaan krijgen.
 - Ten tweede zijn de klinische risicofactoren aanzienlijk sterkere voorspellers.
 - Er is nog een derde punt: een genetische variant kan soms ook tot uitdrukking komen in de medische standaardinformatie die al meegenomen is in de risicovoorspelling.
 - Een genetische variant zou zich o.a. kunnen uiten via een ongunstig lipidenprofiel.
 - Zou ook kunnen gebeuren in een positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten.
- Er zijn anderzijds wel sommige genetische aandoeningen die wel gepaard gaan met een groot ziekterisico:
 - Deze zijn zo sterk geassocieerd met ziekte dat zelfs profylactische ingrepen, zoals thyreoïdectomie bij patiënten met multipele endocriene neoplasie type 2 (MEN2) gerechtvaardigd zijn.
 - Genetische aandoeningen met een zeer grote kans op ziekte voorspellen dus wel dege-lijk goed voor een individu.

- Zulke varianten zijn wegens hun sterk verhoogde kans op ernstige ziekte per definitie zeldzaam.

Beperkt het gezichtsveld van P.M. zich enkel tot genetische factoren of is er meer?

- Zo kunnen we kijken naar een grote set van genen om op die manier de risicopredictie te verbeteren.
- Men kan bovendien naast genen ook eiwitten (o.a. interleukines), metaboliëten (o.a. aminozuren) en het microbiom meten.
- Naarmate er meer variabelen onderzocht en gecombineerd worden, zal de predictie preciezer worden.
- Er zijn echter ook inherente beperkingen aan onderzoek naar de combinatie van heel veel verschillende variabelen:
 - Voor ieder individu is de combinatie van alle informatie - genetica, eiwitten, metaboliëten en het microbiom - uniek.
 - Vraag is hoe men de prognose van een uniek persoon kan bepalen:
 - We bepalen de prognose door een individu te vergelijken met een groep waarbij de prognose onderzocht is, zoals het Framingham-cohort voor de prognose van cardiovasculaire ziekte.
 - Maar hoe sterker de nadruk ligt op het uniek-zijn, des te lastiger het is om een vergelijking te maken met een groep die gebruikt kan worden om de prognose te bepalen.

Behandeling op maat naast predictie:

- Vormt een tweede belangrijke poot van de P.M., en vaak wordt hierbij gerefereerd aan farmacogenetica:
 - ALK-fusiegenen voorspellen bvb. het effect van crizotinib bij patiënten met niet-kleincellige longkanker.

- Hopelijk biedt een genetisch profiel of biomarkerprofiel hulp om behandel-effecten van andere geneesmiddelen te voorspellen.
- Voorlopig echter is het aantal ziekten waarbij de farmacogenetica voor de behandeling richtinggevend is nog beperkt.

Randomiseren van informatie:

- Gerandomiseerd onderzoek is voor het aantonen van het effect van interventies de standaard:
 - Dit geldt, hoewel niet misschien niet direct intuïtief, ook voor onderzoek naar het effect van biomarkers of genetica.
 - De interventie is dan niet de biomarker of de genetica zelf, maar het meten ervan.
 - Randomisatie van patiënten gebeurt tussen wel of niet meten van bvb. een genetisch polymorfisme.
 - Nadien is het aan de behandelaars om de uitslagen van deze tests in te zetten voor beleidsbeslissingen.
- Men kan op deze manier de vraag beantwoorden of het meten van een genetische variant of een biometer leidt tot gezondheidswinst.
- Misschien een verduidelijking met een voorbeeld:
 - Bij het bereiken van een adequate INR spelen genetische varianten in 2 genen (VKORC1 en CYP2C9) een rol.
 - Bij een randomisatie tussen het wel of niet meten van bovengenoemde varianten werd nagezien of kennis van de aan- of afwezigheid van de varianten zorgt voor een betere INR.
 - In deze studie leidde het meten en weten van genetische informatie voor de behandeling met anticoagulantia niet tot betere klinische uitkomsten.

- Tweede mogelijkheid:
 - De kennis van een genetisch profiel geeft aanleiding om bepaalde patiënten niet te behandelen.
 - Maar hoe zou een studie naar zo'n toepassing van genetische kennis er dan uitzien?
 - Men zou hier ook kunnen randomiseren:
 - In de experimentele arm hangt het wel of niet behandelen af van een genetische variant.
 - In de controlearm daarentegen wordt iedereen behandeld.
 - Op die manier zullen de onderzoekers moeten kunnen aantonen dat het meten van de genetische variant leidt tot reductie van het aantal behandelde patiënten zonder dat de gehele groep het slechter doet.
- In een dergelijk studieopzet is de keuze van de uitkomstmaat relevant:
 - Het volstaat niet dat men alleen maar aantoonst dat er minder of een lagere dosis medicatie gebruikt wordt.
 - Deze reductie mag immers niet ten koste van effectiviteit gebeuren.

Kan men de genetische variant eventueel ook achteraf bepalen?

- Om vast te stellen of kennis van een genetisch variant of biomarker meewaarde heeft voor behandelingen van patiënten bestaat er nog een derde mogelijkheid:
 - Een experimenteel middel wordt hierbij in een standaardtrial vergeleken met placebo of een gebruikelijk middel.
 - De genetische variant wordt na afloop van de studie bepaald in de gehele studiepopulatie.
 - De studiepopulatie wordt in een groep met en een groep zonder de genetische variant of biomarker ingedeeld.

- Vervolgens wordt er gekeken of er een vergelijkbaar effect is in beide subgroepen.
- Omdat ook binnen de twee genetisch gedefinieerde groepen de behandeling door randomisatie is toegewezen, speelt confounding geen rol.

Het is echter niet waarschijnlijk dat zo'n standaardtrial een antwoord kan geven op de vraag of het effect in beide groepen hetzelfde is, want daarvoor zitten er te weinig mensen in de studie:

- De studie was opgezet om een effect in een hele groep aan te tonen, het aantal te includeren personen was daarop berekend.
- Tussen 2 genetische groepen zijn er 2-4 keer zo veel patiënten nodig om aan te tonen dat er een verschil in behandelingseffect bestaat.

Onderzoek is niet altijd nodig:

- Twee situaties zijn er denkbaar waarbij de meerwaarde voor een behandeling van een biomarker of genetische test niet in een gerandomiseerd onderzoek hoeft te worden aangetoond:
 - Wanneer de biomarker een perfecte voorspeller is van een parameter die de eigenlijke indicatie is voor de behandeling.
 - Wanneer de biomarker een unieke maat is voor het aangrijpingspunt van een therapie.
- Voorbeeld van het eerste geval: als een combinatie van genetische factoren perfect de kans op metastasen kan voorspellen, en daarmee de indicatie voor chemotherapie.
- In het tweede geval zou men met zekerheid kunnen vaststellen bij wie een therapie niet werkt.

Beschouwing:

- Algemeen wordt het concept 'personalized medicine' wel degelijk omarmd, maar in feite verwijst het naar een oud behandelingsprincipe:
 - Zo veel mogelijk individuele factoren laten meewegen bij het vaststellen van de prognose en de therapie.
 - P.M. is vanuit deze optiek niet revolutionair.
 - De hoeveelheid informatie die gebruikt kan worden markeert wel een nieuwe fase in de geneeskunde.
- Men moet gelijktijdig vaststellen dat er nog een grote discrepantie bestaat tussen belofte en realiteit:
 - Ligt deels aan een gebrek aan kennis, want we kennen nog niet de prognostische betekenis van alle genetische tests en biomarkers.
 - Wijst ook op een aantal fundamenteelere problemen, besproken in dit artikel:
 - Gaat o.a. om de beperkte prognostische betekenis van kleine effecten.
 - Gaat ook om de noodzaak van grote gerandomiseerde studies.
- Daarnaast is er een belangrijk gezichtspunt dat het niet om één enkele genetische variant en één enkele behandeling gaat:
 - Voor eenzelfde ziekte zijn er verschillende genetische varianten en verschillende behandelingen te onderzoeken.
 - Ze vragen allemaal om hun eigen heel grote gerandomiseerde studie.
- Verder blijkt dat het meten van veelbelovende genetische varianten soms niet tot gezondheidswinst leidt.
- Het is ook nog niet aangetoond dat P.M. de kosten van de gezondheidszorg reduceert.

Kort besluit: er is voor P.M. die zich op goede evidence wil baseren en die een brede scala aan ziekten en behandelingen wil evalueren, nog een lange weg te gaan.

Ned Tijdschr Geneesk 27 augustus 2016 pag. 11-13.

Dagelijkse Praktijk / Jeugdpsychiatrie

Jongeren en gebruik van antidepressiva: acceptabel en effectief?

Welke antidepressiva zijn op basis van de tot nu toe beschikbare gegevens effectief en veilig voor jongeren met een depressieve stoornis?

Vanwaar deze vraagstelling?

- Komt omdat 2-8% van de schoolgaande kinderen (6-12 jaar) en 5-6% van de adolescenten (12-18 jaar) een depressieve stoornis heeft.
- Waarschijnlijk liggen deze cijfers nog hoger omdat depressieve symptomen niet onderkend worden:
 - Symptomen zoals geïrriteerd gedrag, agressieve uitbarstingen of spijbelen zijn namelijk minder specifiek dan bij volwassenen.
 - De voorkeur gaat sterk naar een psychologische aanpak, maar ook antidepressiva worden aan deze groep frequent voorgeschreven, hoewel dit controversieel is.

Onderzoeksmethode: gebeurde via een netwerkmeta-analyse:

- Er worden hier niet alleen directe vergelijkingen gemaakt tussen middelen.
- In tegenstelling tot in traditionele meta-analyses worden er ook indirecte analyses meegenomen.

- Het resultaat is een rangorde van antidepressiva in effectiviteit en veiligheid.

Welke zijn de belangrijkste resultaten?

- 34 gepubliceerde en niet-gepubliceerde RCT's werden geïncludeerd.
 - Het ging in totaal om 5260 jongeren met een matige tot ernstige depressieve stoornis.
 - 14 verschillende antidepressiva werden hierbij vergeleken.
- Er was een 'zeer lage' beoordeling van de kwaliteit van de meeste vergelijkende studies:
 - Het enige antidepressivum dat significant effectiever werkte dan placebo was **Fluoxetine**.
 - Bovendien werd het product het best getolereerd.
 - Gebruik van **Venlafaxine** was aan significant meer suïcidale uitingen gerelateerd in vergelijking met placebo of andere antidepressiva.

Gevolgen voor de praktijk:

- Vorig jaar werd de controverse over het gebruik van antidepressiva nog eens duidelijk toen de heranalyse van 'Study 329' verscheen:
 - Deze liet zien dat Paroxetine en Imipramine niet effectief, maar ook niet veilig zijn voor

de behandeling van jongeren met een depressieve stoornis.

- In de media speelde deze controverse meer mee dan bij klinici.
- Die zijn al veel langer op hun hoede voor de negatieve effecten van antidepressiva bij jongeren.
- Conclusie van de auteurs van deze studie is dat enkel **Fluoxetine** effectief en veilig kan voorgeschreven worden, terwijl **Venlafaxine** vermeden moet worden.
- De resultaten van deze netwerkmeta-analyse staan of vallen bij de kwaliteit van de geïncludeerde studies:
 - Hier zijn zeker een aantal kanttekeningen bij te plaatsen, o.a. omdat verschillen tussen onderzoekspopulaties belangrijke verschillen kunnen geven in dergelijke analyses.
 - Daarom behouden niet-farmacologische interventies, zoals cognitieve gedragstherapie of interpersoonlijke psychotherapie de voorkeur.

Ned Tijdschr Geneesk 3 september 2016 pag. 43.

Medische Beeldvorming

Niet-invasieve bepaling van levervet

Proton-MR-spectroscopie (= H-MRS) is een niet-invasief alternatief voor leverbiopsie om de vetfractie in de lever (= 'proton density fat fraction', PDFF) te bepalen.

- Men kan met deze meting de graad van leververvetting vaststellen, en deze is vergelijkbaar met de histopathologische gradering:
 - Men kan dit bvb. uitvoeren bij patiënten met een niet-alcoholische vetleverziekte (= 'non-alcoholic fatty liver disease', NAFLD).
 - Met MRS-PDFF is het ook mogelijk om, nauwkeuriger dan met leverbiopten, de veranderingen in de hoeveelheid levervet te bepalen bij patiënten die behandeld worden of die hun levensstijl veranderd hebben.
- De analyse is niet gebaseerd op schattingen van de betrokken aantallen hepatocyten zoals bij het histologisch leverbiopt, maar wel op exacte berekeningen van MRI-siginaalfracties.

Wat weet men intussen over de effectiviteit en de veiligheid?

- MRS-PDFF heeft voor het vaststellen van leververvetting (> graad S1 op biopt) bij patiënten met de werkdiagnose 'NAFLD' t.o.v. het leverbiopt als referentiemethode een sensitiviteit en een specificiteit van respectievelijk 90 en 93%, met een positieve en negatieve voorspellende waarde van respectievelijk 89 en 52%.
- Afgezien van het kortdurend liggen in de MRI-tunnel is MRS-PDFF, in tegenstelling tot het leverbiopt, veilig, niet-invasief en niet-belastend.

Bestaan van RCT's of grote series ter zake:

- MRS-PDFF wordt in recente RCT's over nieuwe behandelingen voor patiënten met NAFLD als

referentiestandaard voor leververvetting meer en meer vervangen door MRI-PDFF:

- Gaat om een MRI-scan van circa 18 s.
- De signaalintensiteit loopt van 0-100% van het MRI-siginaal dat afkomstig is van vet.
- MRI-PDFF beslaat de ganse lever, en niet slechts één specifieke plek in de lever, zoals met MRS-PDFF.

- MRI-PDFF bleek in een longitudinale studie bij 50 patiënten met NAFLD die herhaaldelijk een leverbiopsie hadden ondergaan zelfs gevoeliger in het meten van levervetveranderingen dan histologisch onderzoek.

Kosteneffectiviteit?

- Ter zake zijn er geen studies verricht met een vergelijking van leverbiopsie en MRS- of MRI-PDFF.
- Als de patiënt toch al een MRI van de lever krijgt, kunnen de laatste twee vernoemde metingen zonder bijkomende kosten eenvoudig worden toegevoegd, vermits het scanprotocol slechts weinig langer duurt (18 s).

Bestaan er inmiddels indicaties voor gebruik?

- MRS- en MRI-PDFF worden in wetenschappelijke studies en geneesmiddelenonderzoek als standaardmethode gehanteerd voor de niet-invasieve bepaling van de hoeveelheid levervet.
- Men bepaalt in het AMC niet allen de MRS- en MRI-PDFF, maar men gebruikt ook 'H-MRS' voor de bepaling van levercholesterolesters bij patiënten met overerfbare cholesterolstapelingsziekten.

Zijn de verwachtingen uitgekomen?

- In Nederland heeft MRS-PDFF tot op heden geen rol van betekenis gekregen in de dagelijkse praktijk:

- Het feit dat de techniek weinig bekendheid geniet bij klinici en radiologen speelt een rol.
- MRS wordt hierbij gezien als een complexere techniek dan MRI.
- MRI-PDFF heeft dit nadeel niet, want het gaat om een MRI-sequentie zoals elke andere MRI-sequentie.

- De belangrijkste reden is waarschijnlijk het feit dat onder andere hepatologen steeds meer varen op een andere, op echogolven gebaseerde, niet-invasieve techniek die men direct bij een patiënt kan toepassen:

- Het gaat om de 'controlled attenuation parameter' (CAP)-meting met de fibroscan.
- De fibroscan heeft als beperking dat een postprandiaal toegenomen bloedtoevoer via de V. portae de metingen minder betrouwbaar maakt en dat patiënten daarom nuchter op het spreekuur moeten komen.
- MRS-PDFF wordt ook bij voorkeur bij nuchtere patiënten verricht, maar dat is bij een MRI van de lever standaard.

- De CAP-meting blijkt verder minder accuraat dan MRS- of MRI-PDFF voor het graderen van de leververvetting.

- Informatie over inflammatie ontbreekt bij alle 3 de technieken, en dat is wel te bepalen met een biopt.

- Na de introductie van de niet-invasieve metingen, namelijk die van de fibroscan, is het aantal leverbiopsieën afgenomen, en dat is een positieve ontwikkeling.

Besluit: men kan MRS- en MRI-PDFF bepalen met MRI-scanners van alle fabrikanten, waarbij de voorkeur uitgaat naar MRI-PDFF, omwille van de eenvoudige implementatie en interpretatie van de beelden. Eén scan van 18 s volstaat en de

Neonatologie

SUPC bij de neonaat

Direct na de bevalling worden huid-op-huidcontact en borstvoeding sterk gepropageerd als één van de factoren die borstvoeding en moeder-kindbinding bevorderen:

- De pasgeborene wordt bij huid-op-huidcontact direct na de geboorte in buikligging op de blote borst van de moeder gelegd en toegedekt zolang als moeder en kind op de verloskamer blijven.
- Tegelijkertijd wordt hierbij de borstvoeding ingezet.
- Er zouden van dit contact geen nadelige effecten bestaan, maar toch bestaan er potentieel ernstige gevaren voor de pasgeborene.

Enkele overwegingen:

- Er worden voor deze levensbedreigende gebeurtenis in de literatuur verschillende termen gebruikt, zoals 'very early neonatal apparent life-threatening events' of ook nog 'sudden unexpected postnatal collapse' (*SUPC*).
- Met een 'apparent life threatening event' ('ALTE') bij oudere zuigelingen bestaan er parallellen:
 - Wordt gedefinieerd als een episode die beangstigend is voor de waarnemer.
 - Wordt gekenmerkt door een combinatie van centrale of obstructieve apneu, kleurverandering, cyanotisch of bleek, duidelijke verandering in de spiertonus (meestal slapheid) en kokhalzen of verstikking.
 - Hierbij heeft de waarnemer de indruk dat het kind doodgaat en vaak wordt reanimatie toegepast.

- In de eerste dagen na de geboorte is zo'n ALTE-achtig incident echter zeldzaam.
- Waarschijnlijk zijn de incidenten, type SUPC, anders dan de ALTE op oudere leeftijd:
 - Er zijn inmiddels in de Engelstalige literatuur diverse gevalsbeschrijvingen van SUPC verschenen, waarvan sommige zelfs met dodelijke afloop.
 - Er worden voor de definitie van SUPC verschillende criteria gehanteerd, wat maakt dat de opgegeven incidentie in de literatuur uiteenloopt.
 - Men hanteert hierbij leeftijdsgrenzen die variëren van binnen 2 h tot binnen 24 of 72 h of zelfs 1 week postnataal.
 - Er zijn studies die alleen incidenten zonder duidelijke oorzaak tot SUPC rekenden, terwijl er andere zijn die ook incidenten met een duidelijke verklaring tot SUPC rekenden.

Incidentie:

- Deze bedroeg bij landelijke epidemiologische studies in 2009 uit Duitsland en Groot-Brittannië bij a term geboren neonaten 2,6 respectievelijk 3,5 per 100.000 levendgeborenen:
 - Neonaten bij wie een duidelijke oorzaak was gevonden werden uitgesloten.
 - In Nederland is de incidentie onbekend, maar vermoedelijk is die niet anders dan in Duitsland en Groot-Brittannië.
 - Als men zich baseert op het geboortecijfer van 180.000 levendgeborenen per jaar zouden er in Nederland jaarlijks gemiddeld 5 à 6 pasgeborenen met SUPC moeten zijn.

- De incidentie van ALTE ligt bij oudere zuigelingen in Nederland hoger:
 - Betreft 58 per 100.000 levendgeborenen.
 - De gemiddelde leeftijd bij optreden bedraagt 11,4 weken.

Risicofactoren:

- Er kwamen bij een patiëntcontrole-onderzoek in Duitsland voor SUPC 2 risicofactoren naar voren:
 - Enerzijds is er het feit dat de moeder primipara is.
 - Anderzijds is er een risicovolle positie van de neonaat, gedefinieerd als buikligging op de borst of buik van de moeder of in zijligging dicht bij de moeder.
- Primiparae waren ook in andere studies en gevalsbeschrijvingen bij SUPC sterk oververtegenwoordigd, maar er is hiervoor geen duidelijke verklaring te geven:
 - Feit is dat primiparae nog weinig ervaring hebben met het verzorgen van pasgeborenen.
 - Hierdoor is het goed denkbaar dat ze de signalen van een neonaat in nood niet snel herkennen.
 - Ze denken dan eerder dat hun kind slaapt, terwijl het kind eigenlijk een SUPC doormaakt.
 - Vermoeidheid t.g.v. de partus kan ook een rol spelen, waardoor moeders niet alert genoeg zijn om signalen te herkennen en daardoor onvoldoende snel hulp geven aan hun kind.
 - Dit gebeurt o.a. wanneer moeder en kind op de verloskamer alleen gelaten worden of

- wanneer er op de kraamafdeling toezicht ontbreekt van een zorgverlener.
- De neonaat wordt bij huid-op-huidcontact meestal in buikligging op de borst gelegd:
 - Dit gebeurt vaak tussen de mammae van de moeder en afdekking gebeurt met een laken of deken.
 - Een belangrijke oorzaak voor wiegendood of 'sudden infant death syndrome' (SIDS) is juist buikligging.
 - Kan goed zijn dat dit ook een risicofactor vormt voor SUPC:
 - In het zachte weefsel van de mammae kan het hoofd van het kind gemakkelijk 'be-graven' worden, waardoor de ademhaling belemmerd kan worden.
 - Deze toestand is vergelijkbaar met het slapen op een zachte matras, ook een risicofactor voor SIDS.
 - Inademing van de eigen uitademingslucht zou kunnen ontstaan doordat het kind op de buik tussen de mammae ligt en afgedekt is met een laken of deken, iets wat tevens een risicofactor is voor SIDS.
 - Vaak hebben moeders met een hoge BMI ook grote mammae, waardoor dit risico alleen maar toeneemt, maar de BMI van de moeders werd in de hiervoor genoemde epidemiologische studies echter niet vermeld.

- Tijdens huid-op-huid-contact kan het toedekken van de neonaat met deken of laken ook leiden tot hyperthermie, en dat is ook een risicofactor voor SIDS.
- De gevolgen van SUPC kunnen heel ernstig zijn:
 - Het risico op sterfte varieert tussen 27 en 80%.
 - 0 tot 80% van de overlevenden houdt een neurologische stoornis over aan SUPC.

Welke maatregelen kan men nemen?

- Ter bevordering van de borstvoeding en de moeder-kindbinding is huid-op-huidcontact nuttig.
- Wegens het lage risico op SUPC en mogelijk schadelijke moet dit contact zeker niet verboden worden.
- Er dienen bij huid-op-huidcontact en borstvoeding wel voorzorgsmaatregelen genomen te worden om de veiligheid van de neonaat te verbeteren en hierbij kan men denken aan de volgende stappen:
 - De eerste uren na de bevalling moet er bij primiparae die huid-op-huidcontact hebben een ervaren verpleegkundige of verloskundige in dezelfde ruimte aanwezig zijn.
 - Misschien is het wat overdreven om alle neonaten met huid-op-huidcontact bij primiparae te bewaken met een cardiorespiratoire monitor, maar het is wel een overweging waard.

- Verder moet men bij huid-op-huidcontact en borstvoeding ervoor zorgen dat de neonaat een vrije ademweg heeft, vooral dan bij moeders met een hoge BMI en moeders met grote mammae.
- Het is ook aangewezen om alle zwangeren goede informatie te verstrekken over de mogelijke gevaren van huid-op-huidcontact:
 - Zo moet men een neonaat in buikligging bij de moeder altijd bewaken.
 - De neonaat moet ook op zijn rug in de eigen wieg gelegd worden als de moeder in slaap valt of dreigt te vallen.
- Men moet vooral bij primiparae voor de bevalling voorlichting geven over de mogelijke signalen van een neonaat in nood.
- Voor ontslag moet een arts bij elke neonaat die een SUPC doorgemaakt heeft in alle rust met de ouders nog eens de voorschriften voor veilig slapen doornemen.

Besluit:

- Preventieve maatregelen zijn van belang om de veiligheid van de neonaat tijdens huid-op-huidcontact en borstvoeding te garanderen.
- Denk er ook steeds aan dat buikligging niet veilig is en uitsluitend onder bewaking of toezicht oog mag plaatsvinden.

Ned Tijdschr Geneeskd 17 september 2016 pag. 19-22.

Gynaecologie

Een eerder zeldzame presentatie van endometriose

Vooraf bij subfertiele vrouwen is endometriose een veelvoorkomend ziektebeeld.

Incidentie:

- In bovenstaande groep bedraagt de prevalentie zo'n 30%.
- 1-12% van alle vrouwen met endometriose vertoont 'extragenitale endometriose':
 - Kan optreden zonder zichtbare endometriose in het kleine bekken.

- Meest voorkomende lokalisaties zijn gastro-intestinale stelsel en urinewegen.
- Aanwezigheid van endometriose is echter in bijna alle weefsels beschreven.

Ontstaansmechanisme van thoracale endometriose:

- Is een zeldzame lokalisatie waarbij er functioneel endometriumweefsel aanwezig is in of rond de longen.
- Klachten hangen samen met de hormonale cyclus, en dat is karakteristiek voor endometriose, maar ook voor thoracale endometriose.
- De klachten zijn echter niet bij alle patiënten catameniaal, en dat kan het stellen van de diagnose bemoeilijken:
 - Een catameniale pneumothorax is een aan de menstruatie gerelateerde klaplong.
 - Is tegelijk het meest voorkomende symptoom van thorax-endometriose.
 - Wordt meestal veroorzaakt door de pleurale vorm.
- Bij 90-95% van de patiënten is de rechterhemithorax aangedaan:
 - Een opvallende zaak, want bij een niet-catameniale, spontane pneumothorax is de verdeling over linkszijdig en rechtszijdig gelijkmatiger.
 - Deze verdeling is evenredig met de mate waarin de linker of rechterlong bijdraagt aan de totale longinhoud.
- Mogelijke verklaring voor de rechtszijdigheid is het feit dat endometriumweefsel retrograad door de tubae in de buikholte terecht komt:
 - Door diafragmadefecten zou het zich daar richting de pleura kunnen verplaatsen, en deze defecten komen vaker rechtszijdig voor.
 - Laparoscopische ingrepen versnellen mogelijk dit proces, omdat de intra-abdominale druk hierbij verhoogd is.
- Kan ook zijn dat thoracale endometriose ontstaat uit lymfatische of hematogene microembolieën:
 - Deze embolieën zouden namelijk in de longen kunnen neerslaan.

- Heeft te maken met het feit dat te grote embolieën door het netwerk van kleine haarvaatjes daar tegengehouden worden, een soort zeefwerking dus.
- Nog een mogelijke verklaring is de zogenaamde 'coelomische metaplasie':
 - Pleurale of peritoneale cellen zouden zich hierbij differentiëren tot endometriumcellen.
 - Dit is mogelijk door de gemeenschappelijke embryologische origine van endometrium en mesothel.

Klinisch beeld:

- Vaak gaat thoracale endometriose gepaard met catameniale pneumothorax, hematothorax en pulmonale noduli.
- Omgekeerd is bij catameniale pneumothorax zelden endometriose van de long of de pleura aantoonbaar.
- Wanneer 2 of meer van deze klinische kenmerken gecombineerd voorkomen, noemt men dit het 'thoracale-endometriose-syndroom'.

De rol van medische beeldvorming:

- Bij patiënten met een catameniale pneumothorax bestaat de eerste stap in het beeldvormend onderzoek uit het maken van een CT-scan van de thorax en het abdomen:
 - Is niet noodzakelijk voor het opsporen van pleuravocht en weinig specifiek voor het opsporen van thoracale endometriose.
 - Is wel de aangewezen methode om eventuele andere afwijkingen op te sporen, dan wel uit te sluiten.
- Men kan daarnaast een MRI verrichten, want hiermee kan men hemorragische afwijkingen beter aantonen.
- Meest geschikt om thoracale endometriose aan te tonen is een thoracoscopie.

Behandeling:

- Hormonale behandeling is bij een groot deel van de patiënten effectief:
 - Dit dient zeker in de vruchtbare levensfase de eerstekeuzebehandeling te zijn.
 - Men kan hierbij denken aan continue orale anticonceptie, gonadotrofine-'releasing'-hormoon(GnRH)-analogen of progestagenen of antiprogestagenen.
 - Add-back'therapie' is vereist bij langdurig premenstrueel gebruik van GnRH-analogen.
 - Men geeft hierbij lage doseringen oestrogenen om bijwerkingen, namelijk osteoporose, te voorkomen.
- In geval van pneumo- of hematothorax is directe behandeling met thoracoscopie en drainage aangewezen.
- Pleurodese of pleurectomie bieden uitkomst bij een recidiverende pneumo- of hematothorax.
- Men kan een lobectomie, segmentectomie of laserablatie overwegen bij persisterende hemoptoë door parenchymale afwijkingen.

Besluit:

- De etiologie van thoracale endometriose blijft dus nog onduidelijk, alhoewel, zoals boven gemeld, er een aantal theorieën over bestaan.
- Het gaat om een zeldzaam ziektebeeld, is soms moeilijk te diagnosticeren, en kan veel klachten geven.

Ned Tijdschr Geneeskd 24 september 2016 pag. 25-28.

Dagelijkse Praktijk

Impact van groene thee op hypertensie: welles, nietes?

Casus: een obese patiënt met HT is sinds enkele maanden ingesteld op antihypertensiva, en wenst verder advies:

- Heeft gelezen dat groene thee een bloeddrukverlagend effect heeft.
- Wil weten of het voor hem zinvol is om groene thee te gaan drinken.

Samenstelling van groene thee:

- Bevat catechines, o.a. epigallocatechin-3-gallate, EGCG.
- Catechines zijn bekend als antioxidant, maar ze beïnvloeden meerdere processen in het lichaam.
- Naast cafeïne en EGCG bevat groene thee ook andere bioactieve stoffen.
- Het zou kunnen dat deze een interactie geven met antihypertensiva of wel een eigen effect op de BD hebben.

Vraagstelling: kan de inname van groene thee de BD beïnvloeden bij patiënten die antihypertensiva innemen?

Evaluatie:

- Twee recente meta-analyses die iets zeggen, over het effect van groene thee op de BD bij (pre)hypertensieve worden hier overlopen.
- Na het verschijnen van deze systematische reviews zijn er geen relevante RCT's meer gemaakt.

Resultaten:

- **De meta-analyse van Yarmolinsky et al.:** hier werden tien RCT's geïncludeerd:

- Het effect van groene thee (negen onderzoeken) of zwarte thee (één onderzoek) werd vergeleken t.o.v. placebo.
- Dit gebeurde bij 834 gerandomiseerde patiënten met een systolische BD >120 mmHg en diastolisch >80 mmHg op baseline met een follow-up van minimaal acht weken.
- Van comorbiditeit mocht sprake zijn, wat maakte dat de populaties klinisch heterogeen waren.
- Zowel patiënten met obesitas, HT (één onderzoek), glucose-intolerantie, DM type 2 als gezonde personen werden geïncludeerd.
- De dosering van catechines varieerde van 142 mg tot 800 mg daags.
 - Het effect op de systolische BD was -2,36 mmHg en diastolisch -1,77 mmHg.
 - Na sensitiviteitsanalyse waarbij zes onderzoeken met het grootste risico op bias geëxcludeerd werden, bleef de significante verlaging van de BD bestaan.
 - Een metaregressie liet geen dosis responsrelatie zien.
- **De meta-analyse van Li et al.:** hier werden 14 RCT's bestudeerd:
 - Hier werd het effect van groene thee vergeleken met placebo bij patiënten met overgewicht en obesitas (BMI >25 kg/m²) en hiermee een risico op HT.
 - 971 patiënten waren hierbij betrokken met een follow-up van minimaal 6 weken.
 - Vier RCT's maakten ook deel uit van de review van Yarmolinsky.
 - De thee of capsules bevatten in de interventiegroep 320 tot 1207 mg catechines.

- De bloeddrukdaling was significant conform het onderzoek van Yarmolinsky
- Een hoge dosis van meer dan vijf koppen groene thee (= 450 mg catechines) bleek in een subgroepanalyse geen significant effect op de BD te hebben.
- Bij vijf koppen of minder bleek er wel een significant effect op de systolische BD te zijn, namelijk -2,75 mmHg.

Beschouwing:

- Er werden in de meta-analyse heterogene groepen gepooled:
 - Maakt dat het moeilijk is om over de hypertensieve patiënt een uitspraak te doen.
 - Er bleek bij screening van de geïncludeerde onderzoeken maar één RTC te zijn met (obese) hypertensieve patiënten.
- Nergens werd er ook specifiek gekeken naar het effect bij antihypertensieve gebruik.
- In een aantal onderzoeken is de dosering aanzienlijk, soms een equivalent van meer dan vijf koppen groene thee per dag.
- Er is geen verschil gevonden tussen de groep die groene thee kreeg en de placebogroep in de RCT's die bijwerkingen noemden.

Besluit:

- Het effect van groene thee op de BD is onvoldoende eenduidig aangetoond bij hypertensieve patiënten.
- Betekent dat er te weinig bewijs is om als huisarts aan patiënten het advies te geven om groene thee te drinken met als doel de BD te verlagen.

Huisarts & Wetenschap 59(9) september 2016 pag. 418.

Dermatologie / Neurologie

Een niet-genezend wondje op de neusvleugel

Casus: een dame, 37 jaar oud, wordt naar de polikliniek Dermatologie verwezen omwille van een sinds enkele maanden bestaand, niet-genezend wondje aan de linkerneusvleugel.

- Anamnese:
 - Ze vertelt dat het wondje regelmatig bloedt en jeukt, maar verder pijnloos is.
 - Blijkt bij navraag dat ze er vaak zit aan te krabben of er over te wrijven.
 - Voorgeschiedenis: ze vermeldt een gecompliceerde resectie van een acusticus neurinoom links een jaar tevoren.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Men ziet hemorragische crustae op de rand van de linkerneusvleugel.
 - Aan de laterale zijde is er een ulcus met een diameter van 5 mm.

- Histopathologisch onderzoek: de bipten tonen een specifiek beeld.
- Verdere aanpak:
 - Er volgt een gerichte antibiotische behandeling na het afnemen van kweken.
 - Deze therapie geeft echter geen verbetering van de klachten.
- Diagnosestelling: is dan finaal '**trigeminus trofisch syndroom**'.
- Vervolgbehandeling: in feite wordt patiënte louter geïnformeerd over het zelfonderhoudende aspect van de aandoening, naast een goede wondbehandeling.

Beschouwing:

- Trigeminus trofisch syndroom wordt veroorzaakt door beschadiging van de N. trigeminus en is een zeldzame aandoening.
- Het letsel was bij patiënte ontstaan na de operatie voor een acusticus neurinoom.
- Dergelijke patiënten hebben een pijnloos, vaak halvemaanvormig ulcus, meestal gelokaliseerd op de neusvleugel.
- Behandeling van het ulcus valt moeilijk.
- Belangrijkste oorzaak voor het ontstaan van een ulceratie lijkt bewuste of onbewuste manipulatie:
 - Deze wordt uitgelokt door lokale paresthesieën bij de trigeminusschade.
 - Manipulatie van het ulcus moet voorkomen worden omdat de aandoening zichzelf in stand houdt.

Ned Tijdschr Geneeskd 1 oktober 2016 pag. 37.

Met dank aan dr. Willy Storms

Een persoonlijke keuze

Volgens LANCET neemt burn-out onder artsen epidemische proporties aan. Mag een scepticus herinneren aan neurasthenie, myalgische encefalopathie, CVS, chlorose, hysterie. Semantiek, realiteit, mode?

Na plaatsing van drug eluting stents is dubbele antico standaard, maar moet het 12 maanden zijn of zijn 6 voldoende? Een antwoord in BMJ.

In Annals of Internal Medicine een standpunt betreffende de al dan niet verhoogde kans op cardiovasculaire pathologie bij calciumsupplementen al dan niet met Vit D: het lijkt safe binnen de grenzen van 2000 tot 2500 mg per dag.

Semaglutide, een langwerkende GLP-1 analoog (zover ik weet niet op onze markt) is volgens een

artikel in NEJM bij hoog risico diabetes patiënten veilig qua cardiovasculaire events.

Uit Prescrire twee standpunten: gebruik geen medicatie voor Alzheimer, de nadelen zijn groter dan de onbewezen voordelen, en wees spaarzaam met neuroleptica.

Om even bij stil te staan en het scepticisme te koesteren dat de basis van onze 'wetenschap' zou moeten zijn: ongeveer de helft van alle gesponsorde studies worden nooit gepubliceerd. Dank u, BMJ.

In Taiwan zit men blijkbaar ook met een *H pylori* eradicaatie probleem, een studie in LANCET vergeleek verschillende regimes. Best lijkt een 4-voudige therapie met bismuth, een PPI, Metroni-

dazole en tetracycline, gedurende 10 dagen. Een hele boterham, dus..

Moet men studies die een duidelijk resultaat (positief of negatief) herhalen, vraagt men zich af in BMJ. Het antwoord is me niet onmiddellijk duidelijk.

In Annals of Internal Medicine een samenvatting van de ACP guidelines voor behandeling van acuut en recidiverend jicht. Vrij conservatief, eigenlijk.

Tenslotte, uit BMJ, voor alle mannen die ooit een vasectomie ondergingen of er een plannen: neen, u loopt geen hoger risico op prostaatkanker!

Een mode verschijnsel of realiteit? Semantiek of neologisme? Wie is nog niet burn-out?

Background:

Physician burnout has reached epidemic levels, as documented in national studies of both physicians in training and practising physicians. The consequences are negative effects on patient care, professionalism, physicians' own care and safety, and the viability of health-care systems. A more complete understanding than at present of the quality and outcomes of the literature on approaches to prevent and reduce burnout is necessary.

Methods:

In this systematic review and meta-analysis, we searched MEDLINE, Embase, PsycINFO, Scopus, Web of Science, and the Education Resources Information Center from inception to Jan 15, 2016, for studies of interventions to prevent and reduce physician burnout, including single-arm pre-post comparison studies. We required studies to provide physician-specific burnout data using burnout measures with validity support from commonly accepted sources of evidence. We excluded studies of medical students and non-physician health-care providers. We considered potential eligibility of the abstracts and extracted data from eligible studies using a standardised form. Outcomes were changes in overall burnout, emotional exhaustion score (and high emotional exhaustion), and depersonalisation score (and high depersonalisation).

We used random-effects models to calculate pooled mean difference estimates for changes in each outcome.

Findings:

We identified 2617 articles, of which 15 randomised trials including 716 physicians and 37 cohort studies including 2914 physicians met inclusion criteria. Overall burnout decreased from 54% to 44% (difference 10% [95% CI 5-14]; $p < 0.0001$; $I^2 = 15\%$; 14 studies), emotional exhaustion score decreased from 23.82 points to 21.17 points (2.65 points [1.67-3.64]; $p < 0.0001$; $I^2 = 82\%$; 40 studies), and depersonalisation score decreased from 9.05 to 8.41 (0.64 points [0.15-1.14]; $p = 0.01$; $I^2 = 58\%$; 36 studies). High emotional exhaustion decreased from 38% to 24% (14% [11-18]; $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$; 21 studies) and high depersonalisation decreased

from 38% to 34% (4% [0-8]; $p=0.04$; $I^2=0\%$; 16 studies).

Interpretation:

The literature indicates that both individual-focused and structural or organisational strategies can result in clinically meaningful reductions in

burnout among physicians. Further research is needed to establish which interventions are most effective in specific populations, as well as how individual and organisational solutions might be combined to deliver even greater improvements in physician wellbeing than those achieved with individual solutions.

Funding:

Arnold P Gold Foundation Research Institute.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31279-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31279-X/fulltext)

Cardiovascular

Na plaatsing van drug eluting stents: 6 maanden of 12 maanden dubbele antico?

Abstract

Objective:

To compare clinical outcomes between short term (up to 6 months) and long term (12 months) dual antiplatelet therapy (DAPT) after placement of a drug eluting stent in patients with and without diabetes.

Design:

Individual participant data meta-analysis. Cox proportional regression models stratified by trial were used to assess the impact of diabetes on outcomes.

Data source:

Medline, Embase, and Cochrane databases and proceedings of international meetings searched for randomised controlled trials comparing durations of DAPT after placement of a drug eluting stent. Individual patient data pooled from six DAPT trials.

Primary outcome:

Primary study outcome was one year risk of major adverse cardiac events (MACE), defined as cardiac death, myocardial infarction, or definite/probable stent thrombosis. All analyses were conducted by intention to treat.

Results:

Six trials including 11 473 randomised patients were pooled. Of these patients, 3681 (32.1%) had diabetes and 7708 (67.2%) did not (mean age 63.7 (SD 9.9) and 62.8 (SD 10.1), respectively), and in 84 (0.7%) the information was missing. Diabetes was an independent predictor of MACE (hazard ratio 2.30, 95% confidence interval 1.01 to 5.27; $P=0.048$). At one year follow-up, long term DAPT was not associated with a decreased risk of MACE compared with short term DAPT in patients with (1.05, 0.62 to 1.76; $P=0.86$) or without (0.97, 0.67 to 1.39; $P=0.85$) diabetes ($P=0.33$ for interaction). The risk of myocardial infarction did not differ between the two DAPT regimens (0.95, 0.58 to 1.54; $P=0.82$; for those with diabetes and 1.15, 0.68 to 1.94; $P=0.60$; for those without diabetes ($P=0.84$ for interaction). There was a lower risk of definite/probable stent thrombosis with long term DAPT among patients with (0.26, 0.09 to 0.80; $P=0.02$) than without (1.42, 0.68 to 2.98; $P=0.35$) diabetes, with positive interaction testing ($P=0.04$ for interaction), although the landmark analysis showed a trend towards benefit in both groups. Long term DAPT was associated with higher rates of major or minor bleeding, irrespective of diabetes ($P=0.37$ for interaction).

Conclusions:

Although the presence of diabetes emerged as an independent predictor of MACE after implantation of a drug eluting stent, compared with short term DAPT, long term DAPT did not reduce the risk of MACE but increased the risk of bleeding among patients with stents with and without diabetes

What is already known on this topic

Dual antiplatelet therapy (DAPT) is the standard of care among patients undergoing percutaneous coronary intervention, but its optimal duration is debated, particularly after implantation of a drug eluting stent

Some trials have shown that short term (up to 6 months) DAPT is not inferior to 12 months of treatment

As diabetes is a well-known risk factor for cardiovascular disease as well as for disease progression and ischaemic complications after percutaneous coronary intervention, patients might benefit from prolonged DAPT

What this study adds

After percutaneous coronary intervention with implantation of a drug eluting stent, patients with diabetes, including those receiving treatment with insulin, were confirmed to be at higher risk of ischaemic events compared with patients without diabetes, though long term compared with

short term DAPT did not reduce ischaemic or composite endpoints and slightly increased the risk of bleeding in patients with and without diabetes

Short term DAPT after implantation of a drug eluting stent is as effective as long term DAPT in patients with or without diabetes and might reduce risks and costs of prolonged treatment

<http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5483>

Calcium supplementen met of zonder Vit D en cardiovasculaire pathologie

Description:

Calcium is the dominant mineral present in bone and a shortfall nutrient in the American diet. Supplements have been recommended for persons who do not consume adequate calcium from their diet as a standard strategy for the prevention of osteoporosis and related fractures. Whether calcium with or without vitamin D supplementation is beneficial or detrimental to vascular health is not known.

Methods:

The National Osteoporosis Foundation and American Society for Preventive Cardiology convened an expert panel to evaluate the effects of dietary and supplemental calcium on cardiovascular disease based on the existing peer-reviewed scientific literature. The panel considered the findings of the accompanying updated evidence report provided by an independent evidence review team at Tufts University.

Recommendation:

The National Osteoporosis Foundation and American Society for Preventive Cardiology adopt the position that there is moderate-quality evidence (B level) that calcium with or without vitamin D intake from food or supplements has no relationship (beneficial or harmful) to the risk for cardiovascular and cerebrovascular disease, mortality, or all-cause mortality in generally healthy adults at this time. In light of the evidence available to

date, calcium intake from food and supplements that does not exceed the tolerable upper level of intake (defined by the National Academy of Medicine as 2000 to 2500 mg/d) should be considered safe from a cardiovascular standpoint.

Calcium is a component of the dominant mineral (hydroxyapatite) present in bone and a shortfall nutrient in the American diet. Supplements have been recommended for persons who do not consume adequate calcium from their diet as a standard strategy for the prevention of osteoporosis and related fractures. The U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Evidence-based Practice Center at Tufts University published an evidence report in 2009

reviewing the existing data on the effect of both vitamin D and calcium on health outcomes, including cardiovascular disease. Since then, conflicting reports have suggested that calcium intake, particularly from supplements, may have either beneficial or harmful effects on cardiovascular outcomes. The National Osteoporosis Foundation (NOF) contracted an independent evidence review team at Tufts University to update the 2009 AHRQ evidence report on cardiovascular disease outcomes and end points. The expert panel, informed by the updated report, was assembled by the NOF and American Society for Preventive Cardiology (ASPC) and was ultimately responsible for writing this clinical guideline.

Guideline Focus:

The focus of this guideline is to provide clinicians and health professionals with an evidence-based

recommendation about the health risks and benefits of calcium intake from food or supplements on cardiovascular and cerebrovascular disease incidence, mortality, and all-cause mortality in generally healthy adults.

Guideline Development Process:

To develop this guideline, the NOF and ASPC adhered to the methods previously published by the NOF. The authors served as the expert panel tasked with evaluating and grading the strength of evidence based on an externally developed evidence report. The evidence report was developed by the evidence review team at Tufts University and reflects the peer-reviewed scientific literature as of 1 July 2016. All members of the panel and evidence review team have disclosed their relationships in the prior 2 years (available at www.nof.org/news/nof-and-aspc-position-statement-on-calcium-and-cardiovascular-disease), and disclosures were verbally affirmed during the project. The guideline is based largely on the findings of the evidence report. The evidence review team presented their findings to the expert panel via Webcast. Expert panel members were able to ask questions specific to the evidence report but were not permitted to influence the final study design or outcomes. An animal and mechanistic study, and comments submitted by scientists and other scientific bodies during a 14-day public comment period ending on 21 June 2016, were considered during the development of the final guideline. The expert panel and authors of the evidence report were blinded to the funding source for the evidence report (no corporate

funds were accepted for development of the guideline) until both manuscripts were approved by both societies' boards and submitted for publication.

Recommendation

The NOF and ASPC adopt the position that there is moderate-quality evidence (B level) that calcium with or without vitamin D intake from food or supplements has no relationship (beneficial or harmful) with the risk for cardiovascular and cerebrovascular disease, mortality, or all-cause mortality in generally healthy adults at this time. In light of the evidence available to date, calcium intake from food and supplements that does not

exceed the tolerable upper level of intake (defined by the National Academy of Medicine as 2000 to 2500 mg/d should be considered safe from a cardiovascular standpoint.

Obtaining calcium from food sources is preferred. Supplemental calcium can be safely used to correct any shortfalls in intake. Discontinuation of supplemental calcium for safety reasons is not necessary and may be harmful to bone health when intake from food is suboptimal. This guideline is based on the peer-reviewed scientific literature as of 1 July 2016 and supports the findings of the accompanying evidence report. In addition to the evidence report, the panel considered a

recent animal and mechanistic study, which found no detectable effect of high-calcium diets (for example, dairy or calcium carbonate) on coronary artery calcium phosphate deposition in swine with diet-induced metabolic syndrome. Currently, no established biological mechanism supports an association between calcium and cardiovascular disease. This official guideline was adopted by the boards of directors of both societies on 22 July 2016.

<http://annals.org/aim/article/2571714/lack-evidence-linking-calcium-without-vitamin-d-supplementation-cardiovascular-disease>

Endocrinologie

Een GLP-1 analoog lijkt cardiovasculair safe

Background:

Regulatory guidance specifies the need to establish cardiovascular safety of new diabetes therapies in patients with type 2 diabetes in order to rule out excess cardiovascular risk. The cardiovascular effects of semaglutide, a glucagon-like peptide 1 analogue with an extended half-life of approximately 1 week, in type 2 diabetes are unknown.

Methods:

We randomly assigned 3297 patients with type 2 diabetes who were on a standard-care regimen to receive once-weekly semaglutide (0.5 mg or 1.0 mg) or placebo for 104 weeks. The primary composite outcome was the first occurrence of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. We hypothesized that semaglutide would be noninferior to placebo for the primary outcome. The noninferiority margin was

1.8 for the upper boundary of the 95% confidence interval of the hazard ratio.

Results:

At baseline, 2735 of the patients (83.0%) had established cardiovascular disease, chronic kidney disease, or both. The primary outcome occurred in 108 of 1648 patients (6.6%) in the semaglutide group and in 146 of 1649 patients (8.9%) in the placebo group (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.58 to 0.95; $P < 0.001$ for noninferiority). Nonfatal myocardial infarction occurred in 2.9% of the patients receiving semaglutide and in 3.9% of those receiving placebo (hazard ratio, 0.74; 95% CI, 0.51 to 1.08; $P = 0.12$); nonfatal stroke occurred in 1.6% and 2.7%, respectively (hazard ratio, 0.61; 95% CI, 0.38 to 0.99; $P = 0.04$). Rates of death from cardiovascular causes were similar in the two groups. Rates of new or worsening nephropathy were lower in the semaglutide group, but rates of retinopathy complications (vitreous hemorrhage, blindness, or conditions

requiring treatment with an intravitreal agent or photocoagulation) were significantly higher (hazard ratio, 1.76; 95% CI, 1.11 to 2.78; $P = 0.02$). Fewer serious adverse events occurred in the semaglutide group, although more patients discontinued treatment because of adverse events, mainly gastrointestinal.

Conclusions:

In patients with type 2 diabetes who were at high cardiovascular risk, the rate of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was significantly lower among patients receiving semaglutide than among those receiving placebo, an outcome that confirmed the noninferiority of semaglutide. (Funded by Novo Nordisk; SUSTAIN-6 ClinicalTrials.gov number, NCT01720446.)

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607141>

Farmacologie

Medicatie voor Alzheimer? Neen, dank u.

Maladie d'Alzheimer : se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles en 2016 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniabiles en raison d'effets indésirables disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions. Il vaut mieux éviter d'exposer les patients.

Les premiers médicaments autorisés dans la maladie d'Alzheimer sont apparus dans la deuxième moitié des années 1990. Ils ont suscité un réel espoir. En 1998, au vu de son dossier d'évaluation, Prescrire avait conclu à un effet symptomatique modeste éventuellement utile du donépézil (Aricept° ou autre).

Les données d'évaluation clinique se sont ensuite accumulées. Depuis des années, elles permettent de conclure que les médicaments de la maladie d'Alzheimer disponibles en 2016 ont une efficacité minime et transitoire. Ils sont peu maniabiles en raison d'effets indésirables disproportionnés et exposent à de nombreuses interactions.

Aucun de ces médicaments n'a d'efficacité démontrée pour ralentir l'évolution vers la dépendance et ils exposent à des effets indésirables graves, parfois mortels. Or ils sont utilisés en traitement prolongé et impliqués dans des interactions dangereuses.

Le donépézil (Aricept° ou autre), la galantamine (Reminyl° ou autre), la rivastigmine

(Exelon° ou autre), des anticholinestérasiques, exposent entre autres à : des troubles digestifs dont des vomissements parfois graves ; des

troubles neuropsychiques ; des troubles cardiaques, dont des bradycardies, des malaises et des syncopes, et des troubles de la conduction cardiaque.

La mémantine (Ebixa° ou autre), un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate, expose à des troubles neuropsychiques tels qu'hallucinations, confusions, sensations vertigineuses, céphalées, conduisant parfois à des comportements violents, des convulsions ; des insuffisances cardiaques.

Mieux vaut se concentrer sur l'aide à l'organisation du quotidien, le maintien d'activité, l'accompagnement et l'aide de l'entourage. Et éviter d'exposer les patients aux dangers de ces médicaments.

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/52394/0/NewsDetails.aspx>

Opletten met neuroleptica!

Neuroleptiques: trop banalisés

Les neuroleptiques dits de seconde génération ne sont pas aussi anodins qu'annoncé.

La prescription des neuroleptiques (alias antipsychotiques) s'est développée rapidement à partir des années 1980, depuis la mise sur le marché des neuroleptiques dits de seconde génération (ou "atypiques", amisulpride, aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine, rispéridone), au motif d'un profil d'effets indésirables annoncé meilleur que celui des neuroleptiques dits de première génération.

Une équipe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) constate

cependant que, s'ils exposent à moins d'effets indésirables neurologiques à court terme que des neuroleptiques de première génération tels que l'halopéridol, ils ont des effets indésirables métaboliques plus marqués,

tels que des diabètes et des dyslipidémies. D'une manière générale, les neuroleptiques exposent aussi à une surmortalité.

Leur prescription a pourtant continué d'augmenter, notamment hors autorisation de mise sur le marché (AMM), comme dans des troubles anxieux et des démences. Y compris chez les enfants et adolescents, comme par exemple

dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et l'autisme.

Cette utilisation large de neuroleptiques est préoccupante notamment en raison des troubles cardiaques et de la surmortalité auxquels ils exposent. Leur banalisation chez les enfants et adolescents pose problème, en l'absence de données sur leur impact potentiel sur des cerveaux en développement.

Ainsi, comme dans d'autres cas, de nouveaux médicaments présentés, par les firmes, comme ayant un meilleur profil d'effets indésirables, supplantent des médicaments plus anciens, dont l'efficacité est avérée et les effets indésirables plutôt mieux connus.

Aux soignants de fonder leurs décisions sur des données solides plutôt que sur des espoirs

et des messages commerciaux.

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/52273/0/NewsDetails.aspx>

Bijna de helft van alle gesponsorde studies worden nooit gepubliceerd. Wie is bang van de boze wolf?

The drug company Sanofi has failed to publish results for almost two thirds of the clinical trials it has conducted in the past decade, a major new tracking service has disclosed.

TrialsTracker, a new automated service launched to shine a spotlight on drug companies and universities, found that nearly half of all trials run by major sponsors in the past 10 years were missing results.

Sanofi, the multinational drug company based in France, had the highest number of missing results (285 missing results, 65.5% of those conducted). The next highest number of missing results was from Novartis Pharmaceuticals (201, 37.6%), followed by the US National Cancer Institute (194, 34.8%), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (186, 63.7%), and GlaxoSmithKline (183, 22.6%).

One trial sponsor—Ranbaxy Laboratories Limited, a multinational drug company based in India—has published no results at all for any of the 35 trials it has run in the past 10 years. At the other end of the scale, Shire, a multinational drug company based in Ireland, has published results for all of the 96 trials it has run in the same period.

The tracker service—developed by academics at the University of Oxford—showed that major trial sponsors had completed 25 927 eligible trials in total since January 2006, and had not published results for 11 714 of these (45.2%). The researchers estimated that 8.7 million patients were enrolled in the trials missing results.

The tracker operates by identifying trials on the world's largest clinical trials register, ClinicalTrials.gov, that hadn't published results two years after the

end of the trial. It is automatically updated when new information is added to the register. The information supplied was correct as at 2 November 2016.

The AllTrials campaign, which has called for the results of all clinical trials to be published before they are lost forever, said that it hoped the tracker would lead to greater clinical trial transparency from trial sponsors.

Sile Lane, director of campaigns at Sense about Science, which runs AllTrials, said, "We should all be outraged that in the past 10 years 8.7 million patients have taken part in trials that haven't published results. These people volunteered for a clinical trial trusting that whatever was found out in the trial would be shared with doctors and re

searchers and used to make life better for patients like them. When results from trials are never shared and never used, that's an enormous betrayal of their trust.

"I hope this new tracker will focus trial sponsors' minds on the information they haven't shared. The situation is urgent. When researchers retire, when computers break, when notebooks get lost we lose more knowledge about our medicines. Every day that passes means more information is lost forever. Trial funders need to ensure that missing results are shared, now, before it's too late."

Ben Goldacre, one of the founders of AllTrials and one of the academics behind TrialsTracker said, "Everyone has been talking about this problem for far too long. We hope that increasing accountability will help to drive change forward. TrialsTracker helps to identify the individual universities and companies with the most overdue trials. If any institution is concerned that it is doing badly in our league tables, then there is one simple thing they can do: publish their trial results, using their trial registry number, so that this information can be accessed and read by doctors, researchers, and patients."

<http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5955>

Gastroenterologie

De behandeling van *H pylori* wordt ingewikkelder.. toch in Taiwan

Summary

Background:

Whether concomitant therapy is superior to bismuth quadruple therapy or 14-day triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*

infection remains poorly understood. We aimed to compare the efficacy and safety of 10-day concomitant therapy, 10-day bismuth quadruple

therapy, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of H pylori.

Methods:

In this multicentre, open-label, randomised trial, we recruited adult patients (aged >20 years) with H pylori infection from nine medical centres in Taiwan. Patients who had at least two positive tests from the rapid urease test, histology, culture, or serology or who had a single positive 13C-urea breath test for gastric cancer screening were eligible for enrolment. Patients were randomly assigned (1:1:1) to either concomitant therapy (lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1 g, clarithromycin 500 mg, and metronidazole 500 mg, all given twice daily) for 10 days; bismuth quadruple therapy (bismuth tripotassium dicitrate 300 mg four times a day, lansoprazole 30 mg twice daily, tetracycline 500 mg four times a day, and metronidazole 500 mg three times a day) for 10 days; or triple therapy (lansoprazole 30 mg, amoxicillin 1 g, and clarithromycin 500 mg, all given twice daily) for 14 days. A computer-generated permuted

block randomisation sequence with a block size of 6 was used for randomisation, and the sequence was concealed in an opaque envelope until the intervention was assigned. Investigators were masked to treatment allocation. The primary outcome was the eradication frequency of H pylori with first-line therapy assessed in the intention-to-treat population. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01906879.

Findings:

Between July 17, 2013, and April 20, 2016, 5454 patients were screened for eligibility. Of these, 1620 patients were randomly assigned in this study. The eradication frequencies were 90·4% (488/540 [95% CI 87·6-92·6]) for 10-day bismuth quadruple therapy, 85·9% (464/540 [82·7-88·6]) for 10-day concomitant therapy, and 83·7% (452/540 [80·4-86·6]) for 14-day triple therapy in the intention-to-treat analysis. 10-day bismuth quadruple therapy was superior to 14-day triple therapy (difference 6·7% [95% CI 2·7-10·7, p=0·001), but not 10-day concomitant therapy.

10-day concomitant therapy was not superior to 14-day triple therapy. The frequency of adverse events was 67% (358/533) in patients treated with 10-day bismuth quadruple therapy, 58% (309/535) in patients treated with 10-day concomitant therapy, and 47% (252/535) in patients treated with 14-day triple therapy.

Interpretation:

Bismuth quadruple therapy is preferable to 14-day triple therapy in the first-line treatment in the face of rising prevalence of clarithromycin resistance. Concomitant therapy given for 10 days might not be optimum and a longer treatment length should be considered.

Funding:

National Taiwan University Hospital and Ministry of Science and Technology of Taiwan.

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31409-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31409-X/fulltext)

Methodiek: studies met duidelijke resultaten herhalen of niet?

Abstract

Objective:

To examine whether a very large effect (VLE; defined as a relative risk of ≤ 0.2 or ≥ 5) in a randomised trial could be an empirical marker that subsequent trials are unnecessary.

Design:

Meta-epidemiological assessment of existing published data on randomised trials.

Data sources:

Cochrane Database of Systematic Reviews (2010, issue 7) with data on subsequent large trials updated to 2015, issue 12.

Eligibility criteria:

All binary outcome forest plots were selected, which contained an index randomised trial with a VLE that was nominally statistically significant ($P < 0.05$), included a subsequent large randomised trial (≥ 200 events and ≥ 200 non-events) for validation of the effect, assessed a primary outcome of the review, and was not a subgroup or sensitivity analysis.

Results:

Of 3082 reviews yielding 85 002 forest plots, only 44 (0.05%) satisfied the inclusion criteria. Index trials were generally small, with a median sample of 99 (median 14 events). Few index trials were rated at low risk of bias (9 of 44; 20%). The relative risk was closer to the null in the subsequent large trials in 43 of 44 cases. Subsequent large trial data failed to find a statistically significant ($P < 0.05$) effect in the same direction in 19 cases (43%, 95% confidence interval 29% to 58%). Even when the subsequent large trials did find a significant effect in the same direction, the additional primary outcomes in most of these trials would have to be considered before deciding in favour of using the intervention. Subsequent large trial data found a statistically significant effect in the same

direction in 19 of 21 cases when the index trial also had a value of $P < 0.001$.

Conclusions:

The frequency of VLEs followed by a large trial is vanishingly small, and where they occur they do not appear to be a reliable marker for a benefit that is reproducible and directly actionable. An empirical rule using a VLE in a randomised controlled trial as a marker that further trials are unnecessary would be neither practical nor useful. Caution should be taken when interpreting small studies with very large treatment effects

What is already known on this topic

Most healthcare interventions provide modest benefits, but randomised trials occasionally report very large improvements over existing treatments or inactive controls; this often leads to speculation that further trials might be unnecessary

The use of very large treatment effects as an empirical marker could highlight where resources might be wasted on unnecessary follow-up trials

However, large effect estimates are usually downgraded in subsequent trials, and the profile of their appearance and shift suggests regression to the mean as the cause

What this study adds

There does not appear to be an effect size large enough to be confident that future large (reliable) trials will always show a significant effect rather than one that could be due to chance

Most very large effect estimates come from small trials with large confidence intervals that should be interpreted with caution

These findings are highly relevant to fields such as surgery, where the average size of trials is usually much smaller than for drug trials, for logistical reasons

<http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5432>

Reumatologie

De behandeling van jicht

Summary of the American College of Physicians guideline on management of acute and recurrent gout.

Recommendation 1:

ACP recommends that clinicians choose corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or colchicine to treat patients with acute gout. (Grade: strong recommendation, high-quality evidence)

High-quality evidence showed that corticosteroids, NSAIDs, and colchicine are effective treatments to reduce pain in patients with acute gout. Gout symptoms are mostly caused by inflammatory reaction to the deposition of urate crystals, which results from an increase in serum urate level above its saturation point in the blood. Hence, most medications that are used to target anti-inflammatory responses help to reduce the

symptoms. Contraindications, harms, and costs vary among treatments.

Corticosteroids should be considered as first-line therapy in patients without contraindications because they are generally safer and a low-cost treatment option. Steroids are among the most effective anti-inflammatory medications available and have been shown to be as effective as NSAIDs for managing gout,

with fewer adverse effects. Prednisolone at a dose of 35 mg for 5 days has been successfully used to treat acute gout (15). Adverse effects associated with long-term use of corticosteroids include dysphoria, mood disorders, elevation of blood glucose levels, immune suppression, and fluid retention. Corticosteroids are contraindicated in patients with systemic fungal infections or known contraindications.

Moderate-quality evidence showed no difference between different types of NSAIDs, including in

domethacin. Adverse effects associated with NSAIDs include dyspepsia and potential gastrointestinal perforations, ulcers, and bleeding. Patients in whom NSAIDs may be contraindicated include those with renal disease, heart failure, or cirrhosis. Although indomethacin is commonly considered as the first-line NSAID for treatment of acute gout, there is no evidence that it is more efficacious than other NSAIDs, such as naproxen and ibuprofen.

A generic formulation of colchicine is now available for gout treatment, but it is still more expensive than NSAIDs or corticosteroids. Adverse effects associated with colchicine include gastrointestinal issues (such as diarrhea, nausea, vomiting, cramps, and pain) and, infrequently, headache and fatigue. Colchicine is contraindicated in patients with renal or hepatic impairment who

are using potent cytochrome P450 3A4 inhibitors or P-glycoprotein inhibitors.

Recommendation 2:

ACP recommends that clinicians use low-dose colchicine when using colchicine to treat acute gout. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)

Moderate-quality evidence suggests that lower doses of colchicine (1.2 mg followed by 0.6 mg 1 hour later) are as effective as higher doses (1.2 mg followed by 0.6 mg/h for 6 hours) at reducing pain and are associated with fewer gastrointestinal adverse effects.

Recommendation 3:

ACP recommends against initiating long-term urate-lowering therapy in most patients after a first gout attack or in patients with infrequent attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)

Although evidence supports the benefits of using urate-lowering therapy for shorter durations to reduce gout flares, the benefits of long-term use (≥ 12 months) in patients with a single or infrequent gout attacks (< 2 per year) have not been studied. Urate-lowering therapy is not necessary

in cases where the patient would have no or infrequent recurrences. In cases of recurrent gout (≥ 2 episodes per year) or problematic gout (for example, gout associated with tophi, chronic renal disease, or urolithiasis), shared decision making with the patient is warranted to review possible harms and benefits of urate-lowering therapy.

Recommendation 4:

ACP recommends that clinicians discuss benefits, harms, costs, and individual preferences with patients before initiating urate-lowering therapy, including concomitant prophylaxis, in patients with recurrent gout attacks. (Grade: strong recommendation, moderate-quality evidence)

After resolution of acute gout, some patients may have recurrent episodes. Some patients have no or few attacks over many years, whereas others have more frequent attacks. Although evidence is inadequate to predict which patients will have more problems, those with higher serum urate levels (especially $> 476 \mu\text{mol/L}$ [$> 8 \text{ mg/dL}$]) are at greater risk. Some may prefer to initiate long-term therapy to prevent future gout attacks, whereas others may prefer to treat flares if they occur. Patients who decide not to initiate urate-lowering therapy can revisit their decision if they have multiple recurrences of acute gout.

Febuxostat (40 mg/d) and allopurinol (300 mg/d) are equally effective at decreasing serum urate levels. However, these drugs are associated with adverse effects, including rash with allopurinol and abdominal pain, diarrhea, and musculoskeletal pain with febuxostat.

Data on the most appropriate duration of urate-lowering therapy are insufficient. Moderate- to high-quality evidence suggests that urate-lowering therapy reduces the risk for acute gout attacks after 1 year, but not within the first 6 months of treatment.

High-quality evidence showed that prophylactic therapy with low-dose colchicine or low-dose NSAIDs reduces the risk for acute gout attacks in patients initiating urate-lowering therapy. Moderate-quality evidence also showed that continuing prophylactic treatment for more than 8 weeks was more effective than shorter durations to help prevent gout flares in patients initiating urate-lowering therapy.

<http://annals.org/aim/article/2578528/management-acute-recurrent-gout-clinical-practice-guideline-from-american-college>

Urologie

Vasectomie en risico op prostaatkanker

Abstract

Objective:

To determine the association between vasectomy and prostate cancer, adjusting for measures of health seeking behaviour.

Design:

Population based matched cohort study.

Setting:

Multiple validated healthcare databases in Ontario, Canada, 1994-2012.

Participants:

326 607 men aged 20 to 65 who had undergone vasectomy were identified through physician billing codes and matched 1:1 on age (within two years), year of cohort entry, comorbidity score,

and geographical region to men who did not undergo a vasectomy.

Main outcomes measures:

The primary outcome was incident prostate cancer. Secondary outcomes were prostate cancer related grade, stage, and mortality.

Results:

3462 incident cases of prostate cancer were identified after a median follow-up of 10.9 years: 1843 (53.2%) in the vasectomy group and 1619

(46.8%) in the non-vasectomy group. In unadjusted analysis, vasectomy was associated with a slightly increased risk of incident prostate cancer (hazard ratio 1.13, 95% confidence interval 1.05 to 1.20). After adjustment for measures of health seeking behaviour, however, no association remained (adjusted hazard ratio 1.02, 95% confi-

dence interval 0.95 to 1.09). Moreover, no association was found between vasectomy and high grade prostate cancer (adjusted odds ratio 1.05, 95% confidence interval 0.67 to 1.66), advanced stage prostate cancer (adjusted odds ratio 1.04, 0.81 to 1.34), or mortality (adjusted hazard ratio 1.06, 0.60 to 1.85).

Conclusions:

The findings do not support an independent association between vasectomy and prostate cancer.

<http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5546>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

To Pneumococ or not?

Persbericht Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

Naar aanleiding van de griepvaccinatie, stelt zich ook de kwestie van de vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen. Deze vaccinatie wordt bij ons vrij weinig uitgevoerd, terwijl de agressiviteit van de pneumokok nochtans niet mag worden onderschat: ze kan zorgen voor long - en hersenvliesontstekingen en bloedvergiftigingen, en ze veroorzaakt het overlijden van meer dan 20% van de ernstig zieke patiënten. Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) en de Universiteit Antwerpen vergeleken de kosten en baten (kosteneffectiviteit) van de twee pneumokkovaccins die in België op de markt zijn, om na te gaan welk vaccinatieschema onze senioren optimaal zou beschermen, daarbij rekening houdend met de huidige budgettaire uitdagingen.

Een vaak voorkomende en ernstige ziekte

De pneumokok (*Streptococcus pneumoniae*) is een geduchte bacterie die vooral bij zuigelingen en ouderen long - en hersenvliesontstekingen en bloedvergiftigingen kan veroorzaken. Bij de ouderen was ze in 2015 verantwoordelijk voor ongeveer 5800 hospitalisaties en 430 sterfgevallen. In de meest ernstige gevallen kan de mortaliteit meer dan 20% bedragen. De pneumokok kan ook schadelijke gevolgen hebben, zoals gehoorverlies en neurologische stoornissen na een hersenvliesontsteking.

Er zijn meer dan 90 verschillende soorten (of serotypes) van pneumokokken, en sommigen komen veel meer voor dan andere en/of zijn

ook agressiever. Het is dus belangrijk dat de vaccins beschermen tegen de meest voorkomende serotypes.

Twee verschillende vaccins

In ons land zijn er voor ouderen twee vaccins tegen pneumokokken beschikbaar: PPV23 (Pneumovax 23®), dat sinds de jaren 1980 bestaat en dat beschermt tegen 23 serotypes (31,93 €) en het meer recente PCV13 (Prévenar 13®), dat 13 serotypes dekt (74,55 €). Dit laatste vaccin werd tussen 2011 en 2015 al toegediend aan zuigelingen, en werd daar nu vervangen door PCV10. Beide vaccins verschillen van elkaar door hun beschermingsmechanismen en door de serotypes waartegen ze beschermen. PPV23 beschermt tegen serotypes die in België 66% van alle ernstige pneumokokkenziekten veroorzaken, tegenover PCV13, dat maar ongeveer 25% van de serotypes dekt (gegevens 2015).

In 2014 adviseerde de Hoge Gezondheidsraad om PCV13 te gebruiken en vervolgens, na 8 weken interval, PPV23, bij iedereen ouder dan 65 jaar en bij personen met een hoog risico op ziekte. Geen van beide vaccins wordt echter in België terugbetaald, en in tegenstelling tot bij de zuigelingen (voor wie het vaccin gratis is), had de pneumokokkenvaccinatie bij de seniors nooit veel succes. Geschat wordt dat in 2013 slechts 10% van de 65plussers werd gevaccineerd.

Uitslag match: gelijkspel

Aan het KCE werd gevraagd om na te gaan hoeveel ziekten en sterfgevallen de vaccins kunnen

voorkomen bij de ouderen als ze op grotere schaal zouden worden toegediend. Daarnaast moest het KCE, in het licht van de gekende budgettaire uitdagingen, hun kosteneffectiviteit ('zijn ze hun prijs waard?') en hun impact op het gezondheidsbudget berekenen.

Na alle beschikbare gegevens te hebben bestudeerd, kwamen de onderzoekers van het KCE en van Universiteit Antwerpen tot de conclusie dat PPV23 en PCV13 allebei het aantal gevallen van pneumokokkenziekte en overlijdens kunnen verminderen bij personen tussen 50 en 84 jaar. Er kan echter niet met zekerheid worden bepaald welk vaccin meer impact heeft dan het andere, door de verschillende mogelijke evoluties van de epidemiologie, en de beschikbare wetenschappelijke gegevens over de werkzaamheid van beide vaccins.

Bovendien heeft geen van beide vaccins zijn doeltreffendheid aangetoond bij 85-plussers. De keuze om al dan niet te vaccineren moet voor deze leeftijdsgroep daarom geval per geval worden bekeken.

Vaccinatie zuigelingen schudt kaarten stevig door elkaar

Bij de keuze van het pneumokokkenvaccin moeten we ook rekening houden met een andere, toch wel verrassende factor: het effect van de vaccinatie van de zuigelingen. In een land zoals België, waar alle baby's bijna allemaal tegen pneumokokken worden gevaccineerd, wordt de 'natuurlijke' overdracht van de bacterie daarvoor aanzienlijk gewijzigd. De serotypes waartegen het vaccin beschermt, komen minder voor, terwijl de andere serotypes, die niet ge-

dekt worden door het zuigelingenvaccin, net frequenter worden.

Het resultaat: doordat de Belgische zuigelingen gedurende enkele jaren met PCV13 werden gevaccineerd, komen de serotypes waartegen dit vaccin beschermt, ook steeds minder voor bij de oudere bevolking, en vermindert de impact van het vaccin steeds meer.

Anderzijds veroorzaken de 11 bijkomende serotypes, waartegen enkel PPV23 beschermt, vandaag meer dan 40% van de meest ernstige pneumokokkenziekten. Dit is ook de reden waarom de Hoge Gezondheidsraad in 2014 had aanbevolen om een vaccinatie met PCV13 te laten volgen door één met PPV23, om zo de mensen ook te beschermen tegen de serotypes die niet worden gedekt door PCV13.

PPV23 is meer kosteneffectief dan PCV13

Een gecombineerde vaccinatie, die trouwens ook zeer duur is voor de burger (+ 100 €, zolang er geen terugbetaling is), kan echter ‘alleen maar’ enkele extra hospitalisaties en overlijdens voorkomen, aan een zeer hoge kost: meer dan 500.000 € per (gewonnen) gezond levensjaar. Dat maakt ze dus veel duurder dan enkel een vaccinatie met PPV23 (zie kader).

Het KCE en de Universiteit Antwerpen menen daarom dat een vaccinatie met PPV23 van de personen van 75 tot 84 jaar de meest kosteneffectieve strategie is.

Enkele cijfers:

Een vaccinatie met PPV23 zou gemiddeld 83.000 €, 60.000 € en 52.000 € per QALY kosten, voor de respectievelijke leeftijdsgroepen van 50-64, 65-74 en 75-84 jaar (rekening houdend met de

vaccinatiekost en ook met de kost van de vermeden behandelingen).

Kiezen voor PCV13 zou een significantief hogere kost per QALY betekenen: respectievelijk ongeveer 201.000 €, 171.000 € en 338.000 €, voor dezelfde leeftijdsgroepen.

Een bijkomende vaccinatie met PCV13 na PPV23 (aanbeveling Hoge Gezondheidsraad), i.p.v. enkel een vaccinatie met PPV23, zou alleen maar enkele bijkomende hospitalisaties en overlijdens voorkomen. Voor de leeftijdsgroep 75-84 jaar zou de kost per QALY ook hoger liggen dan 500.000 €.

Een QALY (Quality-adjusted Life-Years) komt overeen met een gewonnen levensjaar, gecorrigeerd voor kwaliteit van leven. Het is een **meeteenheid voor gezondheidswinst**. Ze heeft zowel betrekking op het “aantal” als op de “kwaliteit” van de levensjaren.

Met dank aan dr. Gijs Van Pottelbergh

Focus

Om tegemoet te komen aan de vragen van onze huisartsen in verband met dringende vervangingen in de praktijk/associatie gezocht/overname huisartsenpraktijk..., creëert MCH een "Inbox voor de huisarts".

In de rubriek "werkaanbod" komen alle werkaanbiedingen voor huisartsen en kan u zich ook aanbieden als werkzoekende.

Wenst u van dit nieuw initiatief gebruik te maken, neem dan contact op met het secretariaat MCH Focus op 016/310 178 of via focus@mchlvwo.be. De aankondigingen blijven maximum 2 maanden op de site gepubliceerd. Gelieve ons te verwittigen als de vacature ingevuld is.

Werkaanbod

Woonzorgcentrum Annutiaten Heverlee zoekt een Coördinerende en raadgevende arts. [CRA](#).

Met het oog op het opvolgen van onze huidige CRA vanaf 1 januari 2017, zijn wij op zoek naar een Coördinerend en Raadgevend arts die aan de volgende criteria voldoet: Huisarts zijn, Uiterlijk 4 jaar na de aanwijzing als CRA beschikken over het attest verkregen na het volgen van de specifieke opleidingscyclus erkend door het Agentschap Zorg en Gezondheid. Voor meer info: lees de bijlage en neem contact op met directeur Laurence Degreef via Laurence.degreef@wzc.annutiaten.be

Zorg KU Leuven zoekt voor zijn Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven een: [HUISARTS \(m/v\) 19u/week](#)

Het Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven, uitgebaat door Z.org KU Leuven, heeft een dienst voor kinder- en jeugdpsychiatrie, voor volwassenenpsychiatrie en voor ouderenpsychiatrie. Duizend medewerkers zetten zich er dagelijks in om het academisch psychiatrisch ziekenhuis te laten uitblinken in zorg, onderzoek en opleiding. Het ziekenhuis heeft campussen in Leuven (Gasthuisberg) en in Kortenberg. www.upckuleuven.be

"VERVANGING MEI/JUNI/JULI 2017 - REGIO KAMPENHOUT - vanwege dokter Tine Bosmans

"Wil je een vervanging doen van minstens 3 maanden vanaf 8 mei 2017? Wij zoeken jou! Aangename werksfeer, werk verzekerd, secretariaat en telesecretariaat, alle raadplegingen na afspraak, uurrooster te bespreken, eigen kabinet, ..., voor meer info, neem contact met ons op via info@huisartsenpraktijkkampenhout.be of 016/65 08 70"

"ENTHOUSIASTE COLLEGA GEZOCHT - REGIO LEUVEN" - vanwege dr. Alexandra Thienpont

Onze dynamische en groeiende huisartsengroepspraktijk te Kortenberg zoekt een nieuwe enthousiaste collega! Je zal samenwerken met 2 vrouwelijke artsen en 1 HAI0. Verder werken we samen met een voltijdse secretaresse en een online agenda-systeem. Tijdens de week werken we enkel op afspraak waardoor het werk goed te plannen is. Alle artsen hebben een vaste vrije namiddag/dag naar keuze. 's Nachts en tijdens het weekend werken we met een goed georganiseerde wachtkring en wachtpost te Leuven. Startdatum overeen te komen. Ben je geïnteresseerd, neem dan contact met ons op via Alexa@skynet.be