



# WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks – December 2020 

nr 364

Two vertical blue bars of different heights are positioned at the bottom right of the page. The shorter bar is on the left, and the taller bar is on the right.

# Inhoudsopgave

Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021 .....	2
Medische artikels .....	6
Rubriek Dagelijkse Praktijk / Cardiovasculair .....	6
Rubriek Levensstijl / Genetica .....	9
Rubriek Oogziekten .....	11
Rubriek Virologie / SARS-CoV-2 .....	15
Rubriek O.R.L. ....	<b>Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.</b>
Rubriek Virologie .....	24
MCH Digest .....	27
Een persoonlijke keuze .....	27
NEJM is zeer kritisch over de volledig in de mist gegane aanpak in de VS van de corona crisis (lees de Trump administratie)- de vraag is of wij het zoveel beter hebben gedaan? .....	27
Een heldere en korte bijdrage in BMJ over Covid-19: waarom loopt het uit de hand- omdat het virus zeer slim is, in Darwinistische termen zeer goed geadapteerd is om ons het leven zuur te maken en waarom obesitas en oudere leeftijd risicofactoren zijn. ....	27
In NEJM een optimistische kijk op het bariatrische heelkunde: het verlengt het leven van de obesen. ....	27
Uit australian prescriber: alles wat je moet weten over SGLT2 inhibitoren. ....	27
Uit BMJ: hormonale substitutie en borstkanker: er is een verband maar blijkbaar niet zo indrukwekkend, afhankelijk van de moleculen en de duur van gebruik. .	27
Wat is de levenskwaliteit tot 15 jaar na de diagnose van gelokaliseerde prostaatkanker? Welke therapie (of geen) ook, er is een invloed, maar radicale prostatectomie heeft het meest negatieve inpakt (BMJ) .Een kritische kijk van NEJM op de aanpak van de Trump administratie van de corona pandemie .....	27

# Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021

✓ **IN FUNCTIE VAN DE COVID-19 PANDEMIE KUNNEN ER WIJZIGINGEN AAN HET PROGRAMMA OPTREDEN EN KUNNEN FYSIEKE NASCHOLINGEN VERVANGEN WORDEN DOOR WEBINARS.**

## **1. WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS (VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS)**

DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND – GROTE VERGADERZAAL MCH EN VIA WEBINAR - **AANVANG: 20.00U**

17.12.2020 Titel: **Webinar:** Borstkanker traject na therapie: hoe gebeurt de opvolging door huisarts en team?

Spreker: Prof. dr. Patrick Neven

Moderator:

21.01.2021 Titel: Orgaandonatie.

Sprekers: Prof. dr. Arne Neyrinck, Prof. dr. Em Patrick Ferdinande, Prof. dr. Diethard Monbaliu

Moderator:

18.02.2021 Titel: Voedingsintoleranties

Spreker: Prof. dr. Martin Hiele, gastro-enteroloog UZ Leuven

Moderator:

18.03.2021 Titel: Euthanasie in de praktijk.

Spreker: dr. Michel Libert, huisarts, LEIF-arts

Moderator:

22.04.2021 Titel: Klinische navormingsavond Leuven

20.05.2021 Titel: Pediatrische pitfalls.

Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H.Hartziekenhuis Leuven

Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

17.06.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.

Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven

Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

## 2. **WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH (VERANTWOORDELIJKE DR. KAREL DE KOKER & DR. JACQUELINE VAN DE WALLE)** TWEDE DINSDAG VAN DE MAAND – BRABANTHAL - **AANVANG: 12.00U**

- 08.12.2020 Titel: **Webinar:** Voedingsintoleranties  
Spreker: Prof. dr. Martin Hiele, gastro-enteroloog UZ Leuven  
Moderator: dr.
- 12.01.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.  
Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven  
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 09.02.2021 Titel: Halitose: casuïstiek voor de huisarts.  
Spreker: Prof. dr. Marc Quiryne, parodontologie KU Leuven  
Moderator: dr.
- 09.03.2021 Titel: De behandeling van cholesterol op basis van casuïstiek: toepassing van de nieuwe richtlijnen in de klinische praktijk.  
Spreker: Prof. dr. Ann Mertens, endocrinologie UZ Leuven  
Moderator: dr.
- 11.05.2021 Titel: Stapelingsziekten  
Spreker: Prof. dr. Wouter Meersseman, internist UZ Leuven  
Moderator: dr.
- 08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.  
Spreker: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH  
Moderator: dr.

---

### **KLINISCHE NAVORMINGAVONDEN 2021 SPECIALISTEN - HUISARTSEN MCH**

*Specialisten stellen hun discipline voor aan de hand van een demonstratie van klinische of technische vaardigheden, een casusbeschrijving,...*

01.04.2021 (MCH Wezembeek-Oppem)

22.04.2021 (MCH Leuven)

*(Volledige programma van deze klinische navormingsavonden volgt op website MCH).*

---

### 3. P.U.K. WEZEMBEEK-OPPEM (VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER)

VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND - AANVANG: 21.00U. STIPT

- 17.12.2020 Titel: **Webinar:** Kinderen en jongeren met psychische kwetsbaarheid; een greep uit het aanbod in onze regio. **(uitzonderlijk start om 20u30)**  
Sprekers: Anja Jacobs, psychotherapeut, Ann Van der Speeten, netwerkcoördinator Yuneco GGZ Vlaams Brabant, Nathalie Jacquet, coördinator ELZ Druivenstreek.  
Moderator: dr. Noël Mortier
- 28.01.2021 Titel: Arteriële hypertensie. Huidige richtlijnen: zin en onzin.  
Spreker: prof. dr. Thomas Vanassche, UZ Leuven  
Moderator: dr. Noël Mortier
- 25.02.2021 Titel: Courante orthopedische problemen van het bovenste lidmaat.  
Spreker: dr. Tom De Baere, orthopedie MCH  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 25.03.2021 Titel: Dermatologische letsels als teken van onderliggende pathologie.  
Sprekers: dr. Heleen Poot, dr. De Wulf Caroline, dermatologie MCH Wezembeek-Oppem  
Moderator: dr. Jan Walraet
- 22.04.2021 Titel: Top 5 van de urgenties in de 1ste lijn.  
Spreker: prof. dr. Ives Hubloue, UZ Brussel  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.05.2021 Titel: (On)nuttige medicatie bij geriatrische patiënten.  
Spreker: dr. Annke Nelden, geriatrie H.Hartziekenhuis Leuven  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 24.06.2021 Titel: TBD –Dagdromen over geneeskunde.  
Spreker: prof. Ignaas Devisch, professor in medische filosofie en ethiek, U Gent  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
-

**4. NASCHOLINGSCYCLUS “ RESIDENTIËLE OUDERENZORG”, VERANTWOORDELIJKE DR.URSULA SEGAERT, VOORZITTER INTERVISIEGROEP WZC/CRA** LOCATIES: AFWISSELEND IN WOONZORGCENTRA IN DE REGIO

2020 Titel:  
Spreker:  
Moderator:  
Locatie:

2021 Titel:  
Spreker:  
Moderator:  
Locatie:

---

**5. PENTALFA (VIDEOCONFERENTIES) VERANTWOORDELIJKE LOCATIE LEUVEN, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS - AUDITORIUM AZK, U.Z. ST. RAFAËL** AANVANG: 20.30U. STIPT

**6. LEUVENSE EBM-SEMINARIES – A.C.H.G. VERANTWOORDELIJKEN DR. BERT AERTGEERTS (CEBAM), DR. JAN DEGRYSE, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS**  
WOENSDAGAVOND (2 À 3X/JAAR) – GROTE ZAAL MCH - AANVANG: 21.00U.

LEUVENSE DAGEN “ .....

Data: NOG TE BEPALEN  
(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat  
Academisch Centrum voor HA-Geneskunde, mevr. Monique Smets,  
tel. 016/33.74.68).  
Uitnodiging volgt.

---

**7. SYMPOSIA REGIONAAL ZIEKENHUIS HEILIG HART IN SAMENWERKING MET MCH EN DE K.G.K.L. VERANTWOORDELIJ-  
KEN DR. LIEVEN PEPPERSTRAETE – DR. NANCY DE VADDER**

VIJFDE DONDERDAG VAN DE MAAND - INLICHTINGEN VIA HEILIG HARTZIEKENHUIS – LEUVEN, NUCLEAIRE GENEESKUNDE -  
TEL. 016/209664 - 016 20 96 65

# Medische artikels

## RUBRIEK DAGELIJKSE PRAKTIJK / CARDIOVASCULAIR

### AMBULANTE GEVOELEN OVER LANGDURIG GEBRUIK VAN ANTIHYPERTENSIVA BIJ OUDEREN: WAT KAN MEN ERAAN DOEN ?

*De recent herziene NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement benadrukt het belang van gezamenlijke besluitvorming bij oudere patiënten, maar waarom ?*

#### Beschouwing:

Hypertensie (HT) ziet men bij meer dan de helft van de ouderen.

Over de noodzaak om HT te behandelen bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar en geen hart- en vaatziekten hebben, is er echter geen consensus.

Men zou juist bij deze patiënten rekening moeten houden met hun wensen en voorkeuren:

- Men weet uit eerder onderzoek dat huisartsen wel meer aan gezamenlijke besluitvorming willen doen, maar juist bij ouderen daar minder aan toekomen.
- Over de vraag in hoeverre ouderen momenteel al bij hun hypertensiebehandeling betrokken worden en wat hun voorkeuren zijn, is er actueel weinig bekend.

Daarom volgt nu een exploratie over de visie van ouderen op HT, hun redenen om deze al dan niet te laten behandelen, welke rol de huisarts daarbij speelt en welke rol zijzelf spelen in de besluitvorming.

#### Methode:

Er werden thuiswonende ouderen (70+) met HT en zonder hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis via hun huisarts in de provincies Noord-Holland, Drenthe en Utrecht uitgenodigd om aan het onderzoek mee te doen:

- Maximaal twee deelnemers per praktijk werden door de desbetreffende huisartsen aangeworven.
- Kandidaten werden geselecteerd op basis van leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, geografische regio, urbanisatie, mate van zelfstandigheid in algemene dagelijkse levensverrichtingen en ervaring met bijwerkingen van antihypertensiva.
- Dit gebeurde om de diversiteit tijdens het onderzoek te waarborgen.

De onderzoekers hielden met deelnemers die erin toestemden om hun contactgegevens te delen bij hen thuis een semigestructureerd interview:

- Dit vond plaats tussen januari en maart 2018.
- De interviews duurden twintig tot negentig minuten en werden opgenomen en uitgeschreven.

- Datasaturatie werd bereikt na vijftien interviews en op dat ogenblik werd de werving gestaakt.

Er werd op deze data een kwalitatieve thematische analyse uitgevoerd volgens de methode van Braun en Clarke.

#### Resultaten:

15 thuiswonende ouderen van 74 tot 93 jaar uit elf huisartsenpraktijken werden geïnterviewd. Het opleidingsniveau varieerde van lagere school tot universiteit:

- Er waren twee deelnemers bij die in seniorenwoningen woonden.
- Er waren er drie die hulp ontvingen bij het doen van boodschappen en gebruik maakten van loophulpmiddelen.

Ze gebruikten dagelijks drie tot acht medicijnen, waarvan een tot drie antihypertensiva en twee deelnemers hadden relevante bijwerkingen ondervonden van antihypertensiva.

#### Waren de opvattingen over hypertensiebehandeling bespreekbaar of juist niet ?

Er was bij de deelnemers op zijn minst een drempel voelbaar om hun zorgen en voorkeuren betreffende de behandeling van hun HT met de

huisarts aan te halen. De behandeling werd door de meesten helemaal niet ter sprake gebracht en in de hoop (en verwachting) dat de huisarts er zelf zou over beginnen namen ze een afwachtende houding aan.

Er kwamen uit de thematische analyse 4 redenen naar voren waarom de deelnemers het gesprek niet aangingen en 4 waarom ze dat wel zouden willen.

#### Redenen om hypertensiebehandeling niet te bespreken:

- Eerste reden: de HT had voor sommige deelnemers geen hoge prioriteit:
  - Voor hen was het iets dat als het ware hoort bij het ouder worden.
  - Ervoeren ze geen symptomen van HT of bijwerkingen van de behandeling, dan vonden ze andere zaken en ziekten belangrijker.
- Tweede reden: er waren deelnemers die zich afhankelijk voelden:
  - Er was de relatie met hun huisarts, op wie ze vertrouwden voor andere medische problemen.
  - Ze wilden deze relatie niet verstoren door het uiten van hun zorgen over de voorgeschreven antihypertensiva.
- Derde reden: het vertrouwen in de eigen huisarts:

- Er heerste de overtuiging dat de huisarts hun behandeling regelmatig controleerde en medicatieverandering zou aankakten als hij dat nodig achtte.
- Ze vonden het ook lastig om het risico voor hen persoonlijk te overzien en te interpreteren, waardoor ze dit liever overlieten aan hun huisarts, immers de expert.

- Vierde reden: en dat was één van de sterkste motieven om de eigen zorgen rondom antihypertensiva te negeren:
  - Ging om de vrees om spijt te krijgen van een eventueel besluit om met de medicatie te stoppen.
  - Ze waren zich er immers van bewust dat HT kan leiden tot harten vaatziekten, en daarna tot beperkingen, verlies van onafhankelijkheid en verlies van sociale contacten.
  - Ze voelden een besluit om te stoppen of de behandeling aan te passen als een verantwoordelijkheid die ze liever uit de weg gingen.

#### Redenen om hypertensiebehandeling wel te bespreken:

- Eerste reden: de wens om af te bouwen:

- Er waren er bij die hun medicatiegebruik wilden minimaliseren.
- Ze vroegen zich ook af of het mogelijk zou zijn om minder medicatie te gebruiken na een periode van adequaat gecontroleerde BD.
- Zou de BD opnieuw stijgen na het staken van de medicatie, dat wilden ze uitvinden.

- Tweede reden: zou de huisarts meer rekening kunnen houden met de leeftijd en de situatie van de patiënt:
  - Zo maakte een deelnemer zich ongerust omdat de huisarts onvoldoende de streefwaarde voor zijn BD aanpaste aan zijn leeftijd.
  - Hoge stressniveaus hadden volgens anderen bijgedragen aan hun hoge bloeddrukwaarden.
  - Omdat de stress inmiddels minder geworden was, vroegen ze zich af of de antihypertensiva niet konden afgebouwd worden.
- Derde reden: het ervaren van bijwerkingen:
  - Het ging o. a. om moeheid, wazigheid, duizeligheid, vaak plassen, misselijkheid en verminderde inspanningstolerantie.



- De wens ontstond om de voor- en nadelen van antihypertensiva opnieuw te evalueren bij deelnemers die deze bijwerkingen ondervonden.
- Voor enkelen was het een reden om een gesprek ter zake met hun huisarts aan te gaan.
- Vierde reden: de wens tot transparantie:
  - Dat de huisarts soms onzeker was over de hypertensiebehandeling werd door bepaalde deelnemers opgemerkt.
  - Hun verlangen was dat de huisarts deze onzekerheid gedeeld had en meer ruimte gemaakt had om de voor- en nadelen van de behandeling te bespreken.

#### Overkoepelend thema:

Betrof de onzekerheid over de implicatie van potentiële keuzes.

Over het belang van hun soms tegengestelde zorgen en voorkeuren over de hypertensiebehandeling waren deelnemers ambivalent.

#### Bespreking van de bevindingen van bovenstaand onderzoek:

Huisartsen en oudere patiënten zetten een eenmaal ingezette behandeling voor HT stilzwijgend voort, zo lijkt het toch, en dit gebeurt dus zonder hun wensen en zorgen verder te bespreken. Huisartsen hebben zelf het gevoel dat ze ouderen te weinig betrekken bij beslissingen over

cardiovasculair risicomanagement, een gegeven dat bekend is uit eerder onderzoek:

- Tijdgebrek, geautomatiseerde herhaalrecepten, de vrees dat na het stoppen met preventieve medicatie alsnog hart- en vaatziekten optreden en de vrees dat van een stopvoorstel het signaal uitgaat dat de patiënt opgegeven is, werden als redenen aangehaald.
- Daaraan kan men toevoegen dat ouderen zelf zich ook niet erg betrokken voelen bij hun bloeddrukbehandeling.

Dit alles contrasteert met de wens tot meer gezamenlijke besluitvorming bij zowel huisartsen als patiënten.

Sterk punt van het onderzoek: de interviews werden bij de deelnemers thuis afgenomen, onafhankelijk van de huisarts:

- Zo kregen de deelnemers de mogelijkheid om vrijuit te spreken over hun ervaringen, wensen en zorgen.
- In termen van leeftijd, geslacht, comorbiditeit, opleidingsniveau en woonplaats was de onderzoekspopulatie uiteenlopend.
- Op het gebied van algemene dagelijkse levensverrichtingen waren de deelnemers grotendeels onafhankelijk en ze gebruikten meerdere medicijnen.

Mogelijke beperking van het onderzoek: slechts enkele deelnemers ondervonden substantiële bijwerkingen.

Het includeren van mensen met bijwerkingen van antihypertensiva bleek moeilijk te zijn en dit om verschillende redenen:

De meesten gebruikten hun medicatie al lange tijd zonder problemen. Ze hadden moeite om zich bijwerkingen te herinneren of ze waren terughoudend om die bijwerkingen met hun huisarts te bespreken.

Kan zijn dat volgende generaties ouderen minder ontzag zullen hebben voor de huisarts en zich vrijer zullen voelen om hun wensen en zorgen te uiten.

Beslissingen rondom de behandeling van HT zullen daarom niet minder complex uitvallen, immers de afwegingen zullen per individu blijven verschillen.

#### Besluit:

Ouderen voelen zich weinig betrokken bij de behandeling, als ze al langdurig antihypertensiva gebruiken.

Onuitgesproken behoeften en voorkeuren hebben ze wel degelijk, maar ze vinden het moeilijk om daar bij en met de huisarts over te praten.

De meeste barrières voor gezamenlijke besluitvorming over dit onderwerp hebben te maken met de huisarts, en dus geldt het advies voor de huisarts om een meer proactieve houding aan te nemen.

Zij kunnen immers gepersonaliseerde zorg bevorderen door het stilzwijgen te verbreken en oudere patiënten beter te begeleiden in hun

ambivalente gevoelens over een langdurige behandeling met antihypertensiva.

*Huisarts & Wetenschap april 2020 pag. 29-32.*

## RUBRIEK LEVENSTIJL / GENETICA

### KUNNEN LEEFSTIJL EN GENETICA ELKAAR BEÏNVLOEDEN BIJ HET RISICO OP DEMENTIE ?

Naast leefstijlfactoren, zoals roken, te weinig bewegen en een ongezond dieet, bestaan er ook genetische risicofactoren voor dementie, maar het is niet duidelijk of leefstijlfactoren en genetisch risico elkaar beïnvloeden.

Er verschenen ter zake recent twee onderzoeken met een ogenschijnlijk tegengesteld resultaat:

- Gegevens uit de UK Biobank (UKB) toonden aan dat een ongezonde levensstijl gepaard gaat met een hoger risico op dementie dan een gezonde levensstijl, ongeacht het genetisch risico.
- Anderzijds liet analyse van gegevens uit de Rotterdam Study (RS) zien dat een ongezonde levensstijl geen verhoging gaf van het risico op dementie in de groep met een hoog genetisch risico.

Voor deze tegenstrijdige resultaten zijn er verschillende verklaringen mogelijk, die grotendeels samenhangen met verschillen in onderzoeksmethoden.

#### Leeftijd:

In het UKB-onderzoek waren de deelnemers jonger, voor een groot deel tussen de 60 en 70 jaar, en de follow-upduur was aanzienlijk korter:

- Er is hierdoor een groot verschil in de incidentie van dementie gedurende de follow-up (0,9 vs. 14%).
- Hierbij is het ook van belang dat risicofactoren bij jongere mensen een andere betekenis hebben dan risicofactoren op hogere leeftijd.

In de RS werd in de subgroep van mensen onder de 70 j wél een verband gevonden tussen leefstijl en het risico op dementie in de groep met het hoogste genetisch risico.

#### Leefstijl:

In het UKB-onderzoek werd dit geïnterpreteerd op basis van de factoren beweging, dieet, roken en alcoholconsumptie.

Als leefstijlfactoren in de RS telden beweging, dieet, roken, diabetes, depressie en sociale activiteit:

- Geen van beide manieren is gevalideerd.
- Toch heeft eenvoudigweg risicofactoren tellen, wat in beide onderzoeken gebeurde, wellicht toch een zekere validiteit ('race validity') voor de praktijk.

Het verschil in de resultaten van de studies wordt mogelijk verklaard door de inclusie van depressie

en gebrek aan sociale activiteit als leefstijlfactoren.

Het interpreteren van deze kenmerken als modificeerbare risicofactoren ligt complex:

- Juist bij deze factoren is er immers op hoge leeftijd mogelijk deels sprake van omgekeerde causaliteit.
- Depressie en gebrek aan sociale activiteit kunnen daarbij een vroegtijdige uitgang zijn van cognitieve achteruitgang.

#### Genetisch risico:

In de twee onderzoeken werd dit op verschillende manieren bepaald:

Men koos in het UKB-onderzoek voor een polygenetische risicoscore op basis van bijna 250.000 kleine variaties in het DNA (SNP's) en het APOE-genotype.

In de RS werd primair gekeken naar het APOE-4-allel, het bekendste risico-allel voor de ziekte van Alzheimer.

De resultaten uit Rotterdam werden niet gewijzigd door een aanvullende analyse met een polygenetische risicoscore van 27 genen, maar een combinatie van de polygenetische score en APOE-genotype werd niet onderzocht:

- Alle groepen werden in het UKB-onderzoek vergeleken met de groep met een

gezonde levensstijl en een laag genetisch risico.

- Men vergeleek in de RS steeds met de mensen met een gezonde levensstijl **binnen dezelfde** genetisch-risicogroep en dit draagt ook bij aan het verschil in de resultaten.

In de RS was de incidentie van dementie onder APOE-4-dragers (21%) overigens ongeveer even groot als onder mensen zonder APOE-4 maar met een ongezonde levensstijl (19%).

Men zou hieruit kunnen veronderstellen dat een genetische predispositie bij mensen met een ongunstige levensstijl geen verdere verhoging geeft van het risico.

#### Van observaties naar interventies:

M. a.w. wat betekenen deze bevindingen nu voor onderzoek en praktijk ?

Tot 30% van alle dementie is toe te schrijven aan modifierende risicofactoren, maar toch is het niet zeker dat dit verband causaal is.

Het verband tussen risicofactoren en dementie wordt daarnaast minder sterk naarmate de leeftijd toeneemt of keert zelfs gewoon om.

Men kan dan ook op basis van de bevindingen van de twee observationele onderzoeken, waarin de risicofactoren eenmalig gemeten werden, niet concluderen dat het zinvol is om een behandeling te geven die gericht is op risicofactoren, met of zonder meewegen van het

genetisch profiel, iets wat de auteurs ook zelf aangeven.

Er bestaat maar één gerandomiseerde trial waarin onderzocht werd wat het effect was van een interventie gericht op verbetering van risicofactoren op het ontstaan van dementie:

- Hierin kon niet aangetoond worden dat dementie voorkomen kan worden.
- In dit onderzoek was er ook geen significante interactie tussen de interventie en het APOE-genotype.

Men zou mensen kunnen selecteren met een laag genetisch risico voor onderzoek naar leefstijlinterventies:

- Het effect van een interventie zou dan groter zijn.
- Heeft echter als nadeel dat de incidentie van dementie bij deze groep lager is.
- Interventie-effecten zijn hierdoor juist weer moeilijker vast te stellen.

#### Praktische en ethische implicaties:

Laat ons stellen dat de bevindingen uit de RS bevestigd worden in een onafhankelijke cohort of zelfs een RCT:

Moet men dan bij iedereen met een ongezonde leefstijl in de eerste lijn het genetisch risico op dementie bepalen om te kunnen adviseren of leefstijlverbetering zinvol is ? Dit wordt wellicht een ingewikkelde boodschap, zo in de zin van 'U hebt een verhoogd risico op basis van uw genen,

maar gezonder leven zal voor dit risico geen verschil maken'.

Voor een ziekte waarvoor geen causale behandeling bestaat, zoals dementie, is het nut van screening op het genetisch risico ervoor twijfelachtig.

Er zijn sommige andere aandoeningen waarvoor ontwikkelingen op het gebied van genetica wel geleid hebben tot echt gepersonaliseerde geneeskunde, zoals in de oncologie, waar bepaalde chemotherapeutica enkel effect hebben bij patiënten met een bepaald genotype.

Het ligt niet voor de hand om gepersonaliseerde leefstijladviezen te geven op basis van een genetisch risicoprofiel voor een specifieke ziekte, juist omwille van de vele andere redenen om een gezonde levensstijl na te streven, zoals het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten en kanker.

#### Besluit:

Dat het verband tussen leefstijl en het risico op dementie beïnvloed wordt door genetische risicofactoren voor dementie is onzeker.

Uit interventieonderzoek is er tot op heden nog geen bewijs dat het effect van leefstijlverbetering op het risico op dementie beïnvloed wordt door genetische predispositie.

Adviezen over leefstijl zijn belangrijk, ongeacht het genetisch risico op dementie.

*Ned Tijdschr Geneeskd 27 maart 2020 pag. 29-31.*

## RUBRIEK OOGZIEKTEN

### DE RELATIE TUSSEN MYOPIE BIJ KINDEREN EN (TEVEEL) BEELDSCHERMGEBRUIK

Myopie is wereldwijd de snelst toenemende oogandoening en de toename bij kinderen lijkt samen te hangen met overmatig beeldschermgebruik, een actueel probleem dat ook andere effecten heeft op de gezondheid.

#### Enkele cijfers:

Bij de Europese jongvolwassenen is bijna de helft myoop, en in Oost- en Zuidoost-Azië, inclusief China, bedroeg de prevalentie bij 17-18-jarigen in 2015 zelfs 80-90%.

De prevalentie was in 1955 nog 20%, vandaar dat men ook wel spreekt van 'the myopian boom'.

#### Definiëring van myopie:

Er is sprake van myopie als er een correctie nodig is vanaf - 0,5 dioptrieën, en dat kan eenvoudig met een bril of lenzen.

Vanaf - 6 dioptrieën spreekt men van hoge myopie:

- Op den duur kan deze leiden tot structurele problemen van het netvlies en ernstige slechtziendheid.
- In de loop van zijn leven wordt één op de drie volwassenen met hoge myopie met dergelijke problemen geconfronteerd.
- Op volwassen leeftijd zijn die problemen grotendeels irreversibel, en dus is preventie op de kinderleeftijd van groot belang.

#### Nog een paar cijfers:

Myopie manifesteert zich tijdens de jeugd en er is een piekincidentie rond de leeftijd van 13-15 jaar.

Maar kinderen worden op steeds jongere leeftijd myoop:

- Uit recente gegevens van het Generation R-onderzoek blijkt dat de incidentie van myopie bij 9-jarige Rotterdammers 12% bedraagt.
- De incidentie onder deze groep kinderen bedroeg op 6-jarige leeftijd 1,8%.

#### Etiologie van myopie:

Ontstaan en progressie hangen voor een deel samen met genetische factoren, en daarvan zijn er meer dan 160 variaties bekend die een rol spelen, maar slechts zo'n 12% verklaart de variatie in refractie in de algemene bevolking.

Verder hebben verschillende omgevingsfactoren hun invloed op myopie: zo zijn er associaties aangetoond met binnen spelen, dichtbij kijken, lezen, computergebruik en met weinig buiten spelen.

#### Dichtbijwerk:

Is een risicofactor:

Kijkt er iemand naar een punt dicht bij het oog, dan neemt de onscherpte in het perifere deel van het netvlies toe:

- Er is een hypothese die zegt dat het oog gaat groeien in reactie op deze 'hyperope defocus'.

- Hierbij ligt het brandpunt achter het netvlies.

Zo versterkt het verrichten van veel dichtbijwerk de eivorm van het oog bij personen met myopie. De toename van de incidentie van myopie lijkt gelijke tred te houden met de veranderde leefstijl van de jeugd. Meer jongeren gebruiken o.a. een mobiele telefoon voor toegang tot internet:

- 86% van de jongeren in Nederland gebruikte in 2012 hun mobiele telefoon om te internetten.
- Dat was in 2018 gestegen tot 99%.

#### Buiten spelen:

Vaak gaat dichtbij kijken, in de vorm van boeken lezen of naar schermen kijken op een afstand van minder dan 30 cm gepaard met meer binnen zitten en minder naar buiten gaan. Risicofactoren voor myopie zijn meer dan een boek per week lezen en minder dan 7 uur per week blootstelling aan daglicht.

Er is ook een relatie van myopie met meer dan 3 uur schermgebruik per dag en minder blootstelling aan daglicht:

- De progressie van myopie hangt ook samen met het gebruik van beeldschermen.
- Als men continu (meer dan 30 min) dichtbij werkt (op minder dan 30 cm) verhoogt de kans voor de ontwikkeling van myopie.

In Taiwan gingen onderzoekers in een RCT onder 6 en 7-jarigen het effect na van een onderbreking van 10 min na 30 min dichtbijwerk:

- Het betrof de zogenoemde 30/10-regel in combinatie met meer buiten spelen.
- Er werd bij deze RCT een risicoreductie gevonden van 35% op het ontwikkelen van myopie en van 50% op de progressie.

Men bekommt een significant beschermend effect op myopie door ten minste 2 uur per dag buiten te spelen:

Het beschermend effect van buiten zijn wordt verklaard door de hogere lichtintensiteit buiten. Kunstlicht kan de hoeveelheid lux van buitenlicht (in zonlicht meer dan 1000 lux) immers niet evenaren.

#### Genetische factoren en omgeving:

Tussen genetische factoren en omgevingsfactoren bestaat er ook een interactie:

- Aangezien myope ouders een omgeving lijken te creëren die myopie stimuleert, zou die interactie versterkend kunnen werken.
- Vaak wordt hoge opleiding geassocieerd met myopie, maar in het Generation R onderzoek kwam myopie meer voor bij kinderen van laag opgeleide ouders.

Uit bovenstaand onderzoeksresultaten blijkt dat gebruik van een beeldscherm onder kinderen een rol speelt in de myopie-epidemie:

- Het lijkt wel dat de brildrager van 50 jaar terug, die met zijn neus veel in de

boeken zat, een andere is dan die van nu.

- Die doet immers computerspelletjes en speelt ook meer binnen.

Ooit was er de associatie van bijziendheid met intelligentie, maar die lijkt nu minder: de kinderen waren of zijn in beide gevallen veel bezig met dichtbij kijken.

#### Andere gevolgen op de gezondheid:

Ook andere facetten van de gezondheid van kinderen worden beïnvloed door overmatig beeldschermgebruik. Ter zake is er minder onderzoek voorhanden, maar toch lijkt het aannemelijk dat kinderen ook op deze gebieden schade ondervinden van beeldschermgebruik.

#### Sociaal-emotionele ontwikkeling:

Deze wordt beïnvloed door schermgebruik en het effect ervan is afhankelijk van de leeftijd van het kind.

Zo worden bvb. executieve functies, zoals planning en impulsbeheersing, meer gestimuleerd door interactie met ouders dan door het gebruik van digitale media.

#### Overgewicht:

Dat dagelijks een uur matig intensief bewegen, al dan niet buiten, de BMI bij kinderen met overgewicht en obesitas verlaagt, is overtuigend aangetoond. Dat overgewicht, sedentair leven en beeldschermgebruik hand in hand gaan lijkt wel aannemelijk, maar toch is de relatie tussen deze factoren niet eenduidig aangetoond. Dat de toename in beeldschermuren tijdens de groeifase van kinderen leidt tot meer risico op nek-,

schouder-, bovenrug- en arm/handklachten is inmiddels wel duidelijk.

#### Slaapproblemen:

Recent onderzoek van het RIVM onder 1300 jongeren bevestigt daarnaast dat frequent of langdurig schermgebruik in de avond samenhangt met verstoorde slaap. Geldt vooral bij gebruik van een PC, smartphone of tablet in het uur alvorens jongeren gaan slapen.

**Belangrijk is dan ook de bewustwording van deze consequentie van beeldschermgebruik.**

#### Aanbevelingen voor de praktijk:

Bewijs dat gedragsregels over beeldschermgebruik helpen om de negatieve effecten te voorkomen is tot op heden nog beperkt aanwezig.

Er is in de praktijk echter behoefte om de kennis die wél beschikbaar is te implementeren:

Het NJI (Nederlands jeugdinstituut) ontwikkelde over mediagebruik opvoedingstips naar leeftijd. Deze 'toolbox' biedt handvatten om ouders met vragen over mediagebruik van kinderen van 0-18 jaar te begeleiden.

Er zijn voorbeelden van de tips voor de ouders zoals:

- Maak afspraken over welk online-gedrag acceptabel is, bvb. bij het delen van persoonlijke gegevens.
- Praat met het kind over wat hij of zij ziet.

Een acceptabele duur van de schermtijd wordt aangegeven door de American Academy of Pediatrics:

Het gebruik van beeldschermen dient voor jonge kinderen tot circa 2 jaar zoveel mogelijk beperkt te blijven. Ongeveer één uur per dag is voor kinderen tot 5 jaar een maximum, en voor kinderen op de basisschoolleeftijd is dat ongeveer 2 uur per dag. Deze adviezen sluiten aan bij het advies dat de WHO in april 2019 uitbracht voor kinderen onder 5 jaar.

De GGD Gelderland-Zuid stelde voor professionals in het onderwijs de 'Toolkit verantwoord beeldschermgebruik gezonde school' op.

Deze adviezen sluiten aan bij de 4 pijlers van de 'Gezonde School':

a) Educatie met lessen over verantwoord beeldschermgebruik.

b) Fysieke en sociale omgeving, met tips over zithouding, pauzes waarin beweging gestimuleerd wordt, en het advies om ouders te informeren.

c) Signaleren, met bijscholing voor leerkrachten om risico's te leren herkennen.

d) Beleid, door maatregelen hiervoor vast te leggen in de beleidsstukken.

De volgende leefstijladviezen worden door kinderoogartsen gegeven om myopie te voorkomen:

- Kijk na 20 min dichtbij werken 20 sec in de verte en ga minstens 2 uur per dag naar buiten (= 20-20-2-regel).
- Tot dit advies kwamen de oogartsen door interpretatie van het beschikbare wetenschappelijke bewijs en bundeling

ervan in adviezen die ze haalbaar achten.

- Het is niet onderzocht of die 20 sec onderbreking volstaat en of het advies uitvoerbaar is.

Kinderen werkten in het eerder genoemde Taiwanese onderzoek met 10 min onderbreking. De beschikbare kennis over beeldschermgebruik van jeugdigen werd in een multidisciplinaire groep vertaald in een aantal adviezen voor alle professionals die zich bezig houden met kinderen of jeugd.

In deze groep zaten een oogarts-epidemioloog, een orthoptist, jeugdartsen, kinderartsen, een jeugdverpleegkundige, een orthopedisch chirurg, een bewegingswetenschapper-epidemioloog, gezondheidswetenschappers en psychologen.

Er werd hierbij gefocust op bijziendheid bij kinderen vanaf 6 jaar en dat resulteerde in volgend advies voor de spreekkamer:

- Vraag bij klachten zoals hoofdpijn, slaapproblemen, visusklachten, rug- en nekpijn, vage klachten en moeheid specifiek naar beeldschermgebruik.
- Leg aan ouders en jongeren uit welke lichamelijke gevolgen kunnen voortvloeien uit schermgebruik.
- Geef het advies om na 20 tot 30 min aaneengesloten beeldschermgebruik te wisselen van activiteit en om 2 uur per dag naar buiten te gaan.
- Wijs ouders op de toolbox 'Mediaopvoeding' van het NJI (= het Nederlands

Jeugdinstituut / Home dat bestaat sinds 2007.

Van essentieel belang is het feit om het kind bij deze adviezen te betrekken, en hierbij wordt het advies toegespitst op diens leeftijd.

### Samenwerking:

De inzet van alle hulpverleners die betrokken zijn bij preventieve of curatieve zorg voor kinderen is vereist om schade door overmatig beeldschermgebruik te beperken.

Jeugdarts en jeugdverpleegkundige en kinderarts, oogarts en huisarts moeten samenwerken, en dit zal moeten leiden tot motivatie bij jeugdigen en hun ouders om de leefstijl te veranderen.

Als professionals bereid zijn om samen met anderen te kijken naar een oplossing is het mogelijk om te anticiperen op gezondheidsgevolgen van maatschappelijke trends.

Daarom kan men ook enkele adviezen aan de maatschappij en de overheid richten.

Er zouden meer lessen of pauzes in de buitenlucht kunnen voorzien worden door scholen en daarbij kan de toolkit voor onderwijsprofessionals van de GGD Gelderland-Zuid ondersteuning bieden.

Overheidsmaatregelen zijn ook noodzakelijk en men kan daarbij denken aan landelijke campagnes:

- Dat kan bvb. met reclamespotjes over verantwoord schermgebruik.

- Kan ook via het aantrekkelijk maken van schoolpleinen en speeltuinen waar kinderen prettig buiten kunnen spelen.

Een multisectoriële samenwerking van zorg, onderwijs en overheid is alleen maar mogelijk als er een gevoel bestaat van urgentie over leefstijlverandering bij de jeugd.

*Ned Tijdschr Geneeskd 10 april 2020 pag. 20-24.*

*hr Geneeskd 10 april 2020 pag. 20-24.*

## RUBRIEK VIROLOGIE / SARS-COV-2

### KLINIEK, AANPAK EN UITKOMSTEN HIERVAN BETREFFENDE SARS-COV-2 IN NEDERLAND

Het klinisch beeld van SARS-CoV-2 komt in het algemeen overeen met eerdere berichten uit China, Italië en de V.S., en dat is niet zo verwonderlijk. Voor COVID-19-ziekenhuisopnames gelden ook in Nederland de volgende bevindingen:

- De meeste patiënten vallen in de leeftijdscategorie 75-79 jaar.
- Dit is 16% van het totaal en het merendeel is man (61,8%).
- Comorbiditeit wordt gedocumenteerd bij 70-80% van de patiënten, waarvan de belangrijkste DM, HT en cardiovasculaire ziekten zijn.
- Voor presentatie in het ziekenhuis ligt de mediane ziekteduur rond de 6 dagen.

Toch zijn er een paar zaken die opvallen:

- Vaak presenteren deze patiënten zich met een atypisch klachtenpatroon zonder koorts of hoesten en zonder afwijkingen op een foto van de thorax.
- We weten intussen echter dat de CT-scan heel sensitief is om COVID-19-pneumonie aan te tonen, zelfs bij nagevoel asymptomatische mensen.

Samen met de SARS-Cov-2-PCR wordt CT onder tusschen breed ingezet voor screening, diagnose

en follow-up. Wat ook opvalt is dat in Breda (betrokken in een onderzoek met bewezen infecties) bijna drie kwart van de opgenomen patiënten overgewicht vertoont, en dat is een gegeven dat in de Chinese cohorten niet duidelijk naar voren komt.

De categorie jonge patiënten met een blanco medische voorgeschiedenis is ook opmerkelijk: Uit de eerste data uit Amerika van patiënten opgenomen met COVID-19 blijkt dat 20% ervan jonger is dan 45 jaar.

In de Brabantse ziekenhuizen ligt dit percentage iets lager.

Roken lijkt niet gerelateerd aan COVID-19, want slechts 9,5% van de patiënten in de kliniek van Breda was actieve roker, en dat stemt overeen met data uit China. Bij circa 10-16% van de opgenomen COVID-19-patiënten wordt een co-infectie gediagnosticeerd, idem overeenstemmend met internationale studies:

Men ziet de normale respiratoire seizoenvirussen, zoals influenza A en B, rinovirus en het RSV. Daarnaast ziet men relatief vaak *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae*.

Bij patiënten met een co-infectie is de uitkomst slechter: Bij opname empirisch starten met een breedspectrum bètalactam-AB wordt door deze bevinding ondersteund. Deze handelwijze is dan ook in veel klinieken gangbaar. *Aspergillus fumigatus* wordt enkele keren gekweekt uit respiratoir materiaal:

Uit recent Nederlands onderzoek blijkt dat tot 20% van de patiënten die wegens ernstige influenza op de IC opgenomen worden in sommige seizoenen een dubbelinfectie met *A. fumigatus* vertoont. Het merendeel hiervan overlijdt daarvan, maar het is onduidelijk of het nieuwe coronavirus hetzelfde effect heeft als influenza.

#### Atypische klachten:

Tussen de eerste lijn, de dienst Spoedgevallen en de klinische afdelingen en IC is er een verschil in gerapporteerde symptomatologie, en dat is vrij opvallend. 1 op de 5 patiënten die op de dienst Spoedgevallen terecht kwam van het ziekenhuis Bernhoven in Uden (ook betrokken in idem onderzoek met bewezen infecties) vertoont atypische klachten zoals buikpijn, diarree of pijn op de borst als 'presenting symptom':

- In de buitenlandse cohorten wordt zo'n hoog percentage niet beschreven.
- Als mogelijke verklaring voor deze discrepantie noemen de auteurs de goede eerstelijnszorg in Nederland, die een groot deel van de typische COVID-19-presentaties met milde klachten diagnoseert.
- Hierdoor komen deze patiënten niet terecht op de dienst Spoedgevallen.

Bij triage op de dienst Spoedgevallen wordt er niet meer alleen gevraagd naar koorts, hoesten, kortademigheid of verkoudheid en keelpijn:



Er was een geleidingsverlies van 40-45 dB voor alle frequenties.

#### Kweek van het débris:

Positief voor *Pseudomonas aeruginosa* en *Escherichia coli*.

#### Verdere aanpak:

- Na lokale behandeling met bacitracine/colistine en ofloxacin/dexamethason verbeterde het klinisch beeld onvoldoende.
- De O.R.L.-arts besloot daarom om het trommelvlies van het linkeroor onder narcose te inspecteren en een trommelvliesbuisje te plaatsen.
- Hij verwijderde na paracentese een forse hoeveelheid débris uit het middenoor en t.h.v. het *pars flaccida* (= het membraan van Schrapnell) zag hij een ophoping van keratine gelijkend op een cholesteatoom

#### Verder onderzoek:

Er werd aanvullend diffusiegewogen MRI-onderzoek uitgevoerd:

Er was een gebied van diffusierestrictie te zien op de scan met een doorsnede van 16 mm. Deze bevinding paste bij een cholesteatoom in het middenoor en epitympanum.

#### Behandeling: door de O.R.L.-arts werd een sanerende ooperatie uitgevoerd:

Hij zag tijdens die ingreep dat het cholesteatoom zich uitbreidde naar de sinus tympani, het mastoïd en de buis van Eustachius. Hij zag ook dat de

bovenbouw van de stapes volledig gedestruueerd was.

Hij besloot om de achterwand van de gehoorgang te verwijderen met behulp van de open techniek ('canal wall down'-procedure) en deze te reconstrueren met autoloog kraakbeen uit de oorschelp. Er werd nadien een totale gehoorbeenprothese geplaatst ter vervanging van de stapes en de incus. Een obliteratie van het mastoïd en het epitympanum werd uitgevoerd met bioactief glas. Over de obliteratie en de reconstructie werd tenslotte een transpositie van gevasculariseerd periost verricht.

Ter controle werd 14 maanden na de operatie opnieuw diffusiegewogen MRI-onderzoek verricht:

- Hierbij werden geen aanwijzingen gevonden voor een residu van het cholesteatoom.
- Het geleidingsverlies bleef echter ongewijzigd.
- Mogelijk vindt in de toekomst nog een revisie-ketenreconstructie plaats.

#### Beschrijving van een cholesteatoom:

Bestaat uit een ophoping van keratine:

Die ophoping ontstaat door ingroei van plaveiselepitheel in het middenoor of mastoïd. Gebeurt als gevolg van een perforatie of retractie van het pars flaccida of het pars tensa – meestal in het achterbovenkwadrant – van het trommelvlies.

Een cholesteatoom kan door expansieve groei destructie van omliggende structuren van het midden- en binnenoor veroorzaken en

afhankelijk van de plaats van de destructie kunnen verschillende symptomen optreden.

#### Een paar cijfers:

De incidentie bedraagt 6,8-9,2 per 100.000 mensen per jaar:

- Kan op elke leeftijd voorkomen en komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.
- Het gaat in vrijwel alle gevallen om een verworven aandoening.

In 1-5% van alle cholesteatomen gaat het om een zeldzame congenitale vorm:

- Gaat om een aangeboren vorm die ontstaat uit resten van het embryonaal ectoderm in het middenoor.
- Openbaart zich voornamelijk op de kinderleeftijd of jongvolwassen leeftijd.

#### Risico op recidief:

Er is inderdaad een hoog recidiefpercentage, en dat varieert van 9-70%, dus fel uiteenlopend:

- Het verschil in follow-upduur tussen de studies vormt een verklaring voor deze forse spreiding, vermits sommige recidieven pas na 5-10 jaar optreden.
- De uitgebreidheid van het cholesteatoom op het ogenblik van de presentatie en de operatietechniek zijn ook van invloed op het recidiefpercentage.
- In de eerste twee jaar na de chirurgische ingreep ontstaan het merendeel van de recidieven.

Men maakt in de literatuur onderscheid tussen groei van achtergebleven cholesteatoom na incomplete chirurgische verwijdering (residu) en

nieuwvorming van een retractiepocket of cholesteatoom (recidief).

Kinderen vertonen een hoger risico op recidief dan volwassenen:

- Komt mogelijk omdat de functie en de anatomie van de buis van Eustachius anders zijn.
- Heeft mogelijk ook te maken met het feit dat kinderen vaker een middenoorinfectie doormaken.

#### Klinisch beeld:

Hoewel een cholesteatoom relatief zeldzaam is, kunnen de gevolgen ervan ernstig zijn:

- Op omliggende, benige structuren van het middenoor of het mastoïd ontstaat er door de groeiwijze druk.
- Hierdoor kunnen deze structuren aangetast worden, en wanneer die aantasting bestaat op het ogenblik van de presentatie, dan leidt dit tot geleidingsgehoorverlies.
- Er kunnen door deze aantasting in zeldzame gevallen ook ernstige complicaties optreden, zoals meningitis, hersenabsces, uitval van N. facialis of permanente uitval van het perceptieve gehoor- of evenwichtsorgaan.

In deze context moet otorroe bij volwassenen fungeren als een rode vlag voor de huisarts, immers in de eerste lijn is dit op die leeftijd een zeldzaam fenomeen.

Het is dus van belang om de afwijking tijdig te herkennen en de patiënt tijdig te verwijzen naar

de O.R.L.-arts omwille van het destructieve karakter van een cholesteatoom.

Voor een cholesteatoom zijn symptomen zoals gehoorverlies, otorroe, otalgie, vertigo en tinnitus niet specifiek.

De klinische presentatie lijkt vaak op die van (recidiverende) otitis externa of otitis media:

- Verwijzing naar de O.R.L.-arts is dan aangewezen bij patiënten met herhaaldelijk terugkerende otorroe bij wie conservatieve therapie niet het gewenste effect heeft.
- Is otoscopie door de O.R.L.-arts niet conclusief, dan is laagdrempelige inspectie van het trommelvlies onder narcose op zijn plaats, en zeker bij kinderen.

#### Diagnosestelling:

Vaak is enkel het topje van de ijsberg zichtbaar omdat een cholesteatoom groeit in de richting van het middenoor en het mastoïd

Herkenning van een cholesteatoom kan daarom lastig zijn en vaak kan het lang duren alvorens de diagnose gesteld wordt.

#### Eerste lijn:

Een cholesteatoom kan hier herkend worden aan het otoscopisch beeld van een ingedroogde korst, keratineophoping achter het trommelvlies of een granulatiepoliep.

Het is in de praktijk echter niet zo eenvoudig om het trommelvlies in zijn geheel te bekijken, omdat door purulente afscheiding of granulatieweefsel het zicht erop beperkt kan worden.

Is het trommelvlies niet goed te beoordelen of wanneer er onvoldoende effect is van de behandeling met AB, dan is het gerechtvaardigd om de patiënt te verwijzen naar de O.R.L.-arts.

#### Tweede lijn:

Door microscopische inspectie van het oor, aangevuld met CT- of MRI-onderzoek kan de O.R.L.-arts de diagnose 'cholesteatoom' definitief stellen.

Er is per definitie sprake van een cholesteatoom bij de aanwezigheid van keratineophoping en focale gebieden met boterosie van het middenoor en het mastoïd:

- Boterosies en eventuele aantasting van de binnenoorstructuren of de benige schedelbasis zijn op een CT-scan te zien.
- Men kan echter met de hulp van een CT-scan geen onderscheid maken tussen een ontsteking (chronische otitis media) en een cholesteatoom omdat de signaalintensiteit bij beide afwijkingen gelijk is.

Om een cholesteatoom aan te tonen met een hoge sensitiviteit, een hoge specificiteit en een hoge positieve en negatieve voorspellende waarde, is het diffusiegewogen MRI-onderzoek geschikt:

- Men meet bij diffusiegemeten MRI-onderzoek de microscopische mobiliteit van waterstofmoleculen.
- Een gebied met een hoge signaalintensiteit duidt op beperkte diffusie

(diffusierestrictie), en dat is het geval bij een cholesteatoom.

### Behandeling:

Bestaat uit een operatieve verwijdering van het cholesteatoom en de afwijkende mucosa.

Er bestaan grofweg twee operatietechnieken, namelijk de open en de gesloten techniek.

De benige achterwand van de gehoorgang wordt bij de open techniek verwijderd, terwijl deze bij de gesloten techniek intact blijft:

- Voordeel van de open techniek: de operateur heeft een beter zicht op het operatiegebied, waardoor het risico op een residu van het cholesteatoom beperkt blijft tot 5-17%.
- Nadeel van deze techniek: er ontstaat een zogenaemde radicaalholte, waardoor het zelfreinigend vermogen van het oor verloren gaat en het oor regelmatig gereinigd moet worden door de O.R.L.-arts.

Er kan draaiduizeligheid optreden wanneer het labrynt geprikkeld wordt met water of lucht, omdat de structuren van het binnenoor dicht aan de oppervlakte liggen.

Bij de gesloten operatietechniek is de kans op herstel van het gehoor groter vermits de benige achterwand van de gehoorgang intact blijft.

Zowel bij de open als bij de gesloten techniek wordt tegenwoordig ook het mastoïd en zo nodig het epitympanum geoblitereerd om het recidief-risico te minimaliseren:

- Er kan hierdoor geen plaveiselcelepitheel meer ingroeien in een eventueel nieuwgevormde retractiepocket.
- Daarnaast wijzigt de grootte van en de gasuitwisseling in het middenoor.
- Waarschijnlijk hebben beide een gunstig effect op de conditie van de mucosa van het middenoor, waardoor recidief van een cholesteatoom kan voorkomen worden.

Voor obliteratie zijn de vaakst gebruikte materialen autoloog bot, hydroxyapatiet en bioactief glas.

Uit diverse studies blijkt dat obliteratie van het mastoïd het recidief-risico verlaagt.

### Prognose:

Een cholesteatoom is bij kinderen vaak agressiever van aard, de destructieomvang is groter en het recidief-risico ligt hoger dan bij volwassenen. Kinderen worden ook vaker geopereerd:

- Een tweede operatie is bij ongeveer de helft van de kinderen nodig in de vorm van een geplande 'second look'-operatie of een ketenreconstructie.
- Het gehoor is bij grofweg de helft van de kinderen voldoende (gemiddelde gehoordrempels: < 25-30 dB) voor de taalontwikkeling en de leerprestaties.

Het is belangrijk om patiënten te controleren op een residu of recidief omwille van het relatief hoge recidief-risico. De afgelopen jaren is de follow-up veranderd:

- Tijdens de 'second look'-operatie (6-12 maanden na de initiële operatie) werd aanvankelijk gekeken of er een residu was achtergebleven, maar deze methode is invasief en gaat gepaard met kosten en mogelijke complicaties.
- Diffusiegewogen MRI-onderzoek blijkt ondertussen een effectieve methode te zijn om een residu op te sporen:

Is er geen mogelijkheid om MRI-onderzoek te verrichten, dan kan men CT-onderzoek uitvoeren, maar nadelen hiervan zijn echter de stralingsbelasting en de lagere specificiteit.

Men kan een recidiefcholesteatoom opsporen met otoscopie, maar dit is niet betrouwbaar bij jonge kinderen.

Over de optimale follow-upduur is er nog onvoldoende bekend:

- Het is gebruikelijk om patiënten elk jaar te monitoren met otoscopie tot 5 jaar na de initiële ingreep.
- MRI-onderzoek voert men 1,2 en 5 jaar na de initiële operatie uit.
- Daarbovenop wordt poliklinische follow-up bij kinderen aanbevolen tot de volwassen leeftijd.

### Besluit:

Het kan dus lastig uitvallen om een cholesteatoom te herkennen en de impact ervan kan groot zijn.

Om complicaties zo veel mogelijk te voorkomen is tijdige diagnosestelling van belang.

Gedurende meerdere jaren na de operatieve behandeling door de O.R.L.-arts vindt er

poliklinische follow-up plaats met diffusiegewogen MRI-onderzoek en otoscopie.

*Ned Tijdschr Geneeskd 24 april 2020 pag. 20-25.*

## RUBRIEK NEFROLOGIE

### GEBRUIK VAN HD EN PD BIJ HET EINDSTADIUM VAN NIERFALEN

Op 1 januari 2019 telde Nederland 17.657 patiënten met nierfalen in het eindstadium.

In 2000 bedroeg de gemiddelde leeftijd bij in-trede in dit stadium 58 jaar, maar ondertussen bedraagt dit gemiddelde 65 j.

Daling van de nierfunctie tot grofweg 10 ml/min stemt overeen met 10% van de gemiddelde waarde bij een gezonde jonge persoon.

Op dat ogenblik kan de patiënt starten met nierfunctievervangende behandeling met als belangrijkste indicaties:

- Uremische klachten, namelijk malaise, verminderde eetlust, gewichtsverlies en jeuk.
- Metabole ontregeling, namelijk hyperkaliëmie, hyperfosfatemie en acidose.
- Overvulling, welke zich uit in hypertensie, dyspneu of oedeem.

#### Beschouwing:

In principe is niertransplantatie de optimale nierfunctievervangende behandeling, zowel qua overleving als qua kwaliteit van leven.

Men moet daarom altijd streven naar preëmpatieve niertransplantatie, d.w.z. transplantatie voordat de patiënt begonnen is met dialyse:

In Nederland heeft 65% van alle mensen met eindstadium nierfalen een functionerende donornier en 35% wordt behandeld met een vorm van dialyse.

Daarentegen wordt in Europa 63% van de patiënten met eindstadium nierfalen behandeld met dialyse.

Op de kwaliteit van leven heeft dialysebehandeling een grote invloed:

De behandeling alleen al kost 600 miljoen euro per jaar, hoewel slechts een beperkt aantal van 6250 patiënten chronisch behandeld wordt met een vorm van dialyse.

Het zorggebruik van deze patiëntenpopulatie is daarnaast hoog, o.a. door de cardiovasculaire en infectieuze problematiek die vaak in deze groep voorkomt.

Hiermee vormt dialyse veruit de grootste kostenpost per diagnose binnen de interne geneeskunde.

Volgt nu een overzicht van de verschillende dialysevormen, hun invloed op het dagelijkse leven en de voornaamste complicaties, terwijl niertransplantatie en het afzien van nierfunctievervangende behandeling – de zogeheten conservatieve behandeling – in dit overzicht niet aan bod komen.

#### Welke vormen van dialyse zijn er?

Men maakt van oudsher onderscheid tussen hemodialyse (HD) en peritoneale dialyse (PD):

- Men maakt tegenwoordig ook onderscheid tussen thuisdialyse (PD of thuis-HD) en centrumdialyse (altijd HD).
- Daarbij is de term ‘nierdialyse’ niet correct, want dialyse betekent oorspronkelijk scheiding van chemische stoffen door een membraan (dia = uiteen en luein = losmaken) en bij dialysebehandeling wordt niet de nier maar het bloed gezuiverd.

Het aantal PD-patiënten neemt af sinds 2004:

- Deels wordt dit verklaard door een toename van het aantal levende-donor-niertransplantaties voor verrichten van dialyse onder jongere patiënten.
- Er is ook een grotere instroom van patiënten voor hemodialyse door uitbreiding van de hemodialysecapaciteit.

#### Hemodialyse (HD):

Bloed van de patiënt wordt hier via een hemodialysemachine door een kunstnier geleid.

Er is een goede toegang tot de bloedbaan noodzakelijk omdat dit per dialyse om 70-85 liter bloed gaat:

- Soms gebruikt men voor zo'n vaattoegang een centraal-veneuze katheter.
- Meestal gebruikt men echter een zogenoemde 'shunt', zijnde een arterioveneuze fistel of kunststof graft.

De kunstnier bestaat uit een bloedcompartiment en een dialysaatcompartiment, gescheiden door een synthetisch semipermeabel membraan:

Uremische toxinen verplaatsen zich door diffusie van het bloedcompartiment naar het dialysecompartiment.

Daarna wordt gezuiverd bloed teruggevoerd naar de patiënt, en onder invloed van transmembraandruk kan overtollig vocht verwijderd worden ('ultrafiltratie').

Meestal vindt HD 3 keer per week, dus intermitterend, plaats op een dialyseafdeling van een ziekenhuis of in een dialysecentrum.

### Peritoneale dialyse (PD):

Het peritoneum fungeert bij PD (buikvliesspoeling) als dialysemembraan:

Hier fungeert de intraperitoneale holte als dialysecompartiment, waarin het peritoneum het bloedcompartiment (d.w.z. de peritoneale capillairen) scheidt met daarin uremische toxinen.

- Uremische toxines diffunderen uit het bloed naar de PD-vloeistof door steriele vloeistof met een gebalanceerde samenstelling via een PD-katheter in de buikholte te brengen.

- Ook overtollig vocht wordt onder invloed van de osmotische gradiënt uit het bloedcompartiment verwijderd door een PD-vloeistof te gebruiken met een hoge glucoseconcentratie (75-236 mmol).

Er kan minder of meer geultrafiltreerd worden door te variëren met de glucoseconcentratie:

- De PD-vloeistof moet een aantal keren per dag ververscht worden om uremische toxines en overtollig vocht optimaal te kunnen verwijderen.
- Het continue karakter met geleidelijke ultrafiltratie, waardoor patiënten de behandeling goed verdragen is het grote voordeel van PD.

### Uitvoering en consequenties van hemodialyse:

Meestal duurt een HD-behandeling 3-4 uur, en aan- en afsluiten nemen elk ongeveer 30 minuten in beslag:

- Op een dialysedag is er nauwelijks tijd voor andere activiteiten, wanneer een patiënt in een dialysecentrum dialyseert en voor transport afhankelijk is van groepsvervoer per taxi.
- De gebruikelijke HD-behandeling bestaat uit 3 dialysesessies per week, maar toch kiest men in de beginperiode soms voor 2 dialyses per week, zolang als de patiënt tenminste nog restfunctie heeft.

Het is sinds 1968 ook mogelijk om de HD-behandeling thuis uit te voeren, een behandeling die

idealiter door de patiënt zelf of de mantelzorgers uitgevoerd wordt:

- Ze moeten hiervoor getraind worden in het bedienen van de dialysemachine en het aanprikken van de shunt.
- Deze training vindt plaats tijdens reguliere dialysesessies en duurt gemiddeld 3 maanden.

Wanneer men de dialyse zelfstandig thuis uitvoert, kan men zelf bepalen wanneer de dialyse plaatsvindt, maar een deel van de patiënten is afhankelijk van een dialyseverpleegkundige.

Door 's nachts te hemodialyseren kan men overdag tijd vrijhouden, iets wat 300 patiënten in Nederland doen:

- Een geleidelijkere verwijdering van vocht en effectievere verwijdering van afvalstoffen zijn andere voordelen van nachtelijke hemodialyse.
- De patiënt verdraagt de behandeling hierdoor beter en heeft minder antihypertensiva en fosfaatbinders nodig.

### Uitvoering en consequenties van peritoneale dialyse:

PD wordt thuis uitgevoerd door de patiënt, de mantelzorgers of met de hulp van een thuiszorgverpleegkundige.

Patiënt en mantelzorgers worden hiervoor door het dialysecentrum getraind, en dat gewoonlijk gedurende 1 week.

Van PD bestaan er twee vormen:

- De continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD):

- Meestal worden hier per dag 4 handmatige wisselingen van de PD-vloeistof gedaan: 's ochtends na het opstaan, rond het middaguur, aan het einde van de middag en voor het slapen gaan.
- Uitvoering van een wissel duurt ongeveer 30 minuten, en dat geeft patiënten overdag de vrijheid voor andere activiteiten.
- De automatische peritoneale dialyse (APD):
  - Door de PD-katheter aan te sluiten op een speciale machine kunnen de wisselingen ook 's nachts plaatsgrijpen.
  - Meestal blijft de vloeistof die het laatst inloopt de ganse dag in de buik aanwezig.
  - Voordeel van APD is dat geen wisselingen overdag nodig zijn.
- In principe kiezen patiënten zelf voor CAPD of APD:
  - Medisch gezien is er meestal geen voorkeur voor een van beide vormen.
  - Gemiddeld komen PD-patiënten alle 6-8 weken voor controle.

### Specifieke problemen bij hemodialyse:

#### **Vaattoegangsproblemen:**

Een goede vaattoegang is een must, maar vormt tegelijk de achilleshiel van HD-behandeling:

Alvorens de patiënt met HD start wordt idealiter een 'shunt' aangelegd:

- Gebeurt door operatief een verbinding te maken tussen de A. radialis en de V. cephalica in de onderarm.
- Kan ook door een verbinding tussen de A. brachialis en de V. cephalica of V. basilica in de elleboogplooi.

De vene arterialiseert omdat de bloedstroom toeneemt – ideaal is een toename tot 750-1500 ml/min – en daardoor wordt deze goed aanprikbaar.

Men moet soms een kunststofverbinding maken tussen een arterie en een vene ('graft'), en daarom is het van groot belang om de Vv. cephalicae en basilicae van een patiënt die wellicht ooit weer met HD behandeld moet worden te preserven voor shuntaanleg.

Shuntocclusie door trombose is de voornaamste complicatie:

- Valt gemakkelijk te diagnosticeren omdat de luide soufflé over de shunt dan niet hoorbaar is.
- Wordt verholpen door chirurgische trombectomie of radiologische trombosuctie.

De bloedstroom door de shunt wordt regelmatig gemeten om shunttrombose te voorkomen, en als er een afname is kan dit wijzen op stenose, die vaak 'gedotterd' kan worden.

Nabloedingen na dialyse en shuntinfectie zijn andere shuntproblemen.

Infectie en trombose zijn andere complicaties van centraal-veneuze katheters.

#### **Hemodynamische problemen:**

25% van de HD-patiënten heeft na 1 jaar geen eigen diurese meer en na 3 jaar loopt dit percentage op tot 60%.

Tijdens de HD-behandeling moet het meeste vocht dat een patiënt tussen twee HD-sessies inneemt verwijderd worden:

- Hiertoe wordt voor elke dialysepatiënt het drooggewicht – in dialysejargon 'streefgewicht' – vastgesteld.
- Gaat om het gewicht dat de patiënt direct na de HD-behandeling zou moeten hebben.

Per HD-behandeling moet in de praktijk 1-4 liter geülfiltreerd worden:

- Het plasmavolume bedraagt ongeveer 3 liter, dus blijft het intravasculaire volume enkel op peil als het verwijderde vocht aangevuld wordt vanuit het interstitium en intracellulaire compartiment.
- De mate en snelheid hiervan zijn medebepalend voor de hemodynamische stabiliteit tijdens HD.

Door te veel ultrafiltratie in te korte tijd ontstaat er hypotensie:

- Dit uit zich in spierkrampen, wegrakingen en verminderde orgaanperfusie.
- Intradialytische hypotensie verhoogt het risico op cardiovasculaire complicaties.

Patiënten moeten zich dus houden aan strikte zout- en vochtbeperking.

Er zijn nog andere factoren die voor intradialytische hypotensie predisposeren, namelijk foute inschatting van het drooggewicht, hartfalen en het nuttigen van een maaltijd tijdens de HD-behandeling.

### Specifieke problemen bij peritoneale dialyse:

#### *Infecties:*

De belangrijkste complicatie van PD is PD-gerelateerde peritonitis:

- Er zijn klachten van buikpijn of troebele uitloop uit de PD-katheter en meestal is de verwekker een huidbacterie, maar soms gaat het om een darmbacterie.
- Introductie van huidbacteriën kan tijdens een vloeistofwissel, maar de bacteriën kunnen zich ook via een huidpoortinfectie langs de katheter verspreiden naar de intraperitoneale ruimte.

Vaak kan een peritonitis goed behandeld worden met intraperitoneaal toegediende AB, kan zelfs poliklinisch.

Soms is het, afhankelijk van de verwekker en het beloop, noodzakelijk om de PD-katheter te verwijderen en de patiënt tijdelijk of permanent met hemodialyse te behandelen.

Hiermee is peritonitis een belangrijke oorzaak van PD-techniefalen.

Patiënten leren hoe zij de vloeistofwisselingen zorgvuldig en hygiënisch moeten uitvoeren om infecties te voorkomen.

Verder is een goede huidpoortverzorging met dagelijkse applicatie van Muporicine bewezen effectief.

#### *Katheterproblemen:*

Een goed functionerende PD-katheter is nodig voor succesvolle PD.

Meestal wordt deze laparoscopisch geïmplanteerd met de kathetertip in het cavum Douglasi:

- Migreert deze uit het kleine bekken, dan kan het omentum zich om de katheter wikkelen met uitloopp Problemen als gevolg.
- Voorkomen en behandelen hiervan kan door de kathetertip intraperitoneaal te fixeren met een hechting, eventueel in combinatie met omentopexie.

#### *Veranderingen in de peritoneale membraan:*

Fibrose en vaatnieuwvorming in het peritoneum zijn het gevolg van langdurige behandeling met PD:

- De oorzaak ligt bij de hoge glucoseconcentratie in de PD-vloeistof die nodig is voor ultrafiltratie.
- Glucoseafbraakproducten spelen daarnaast ook een rol bij dit proces.

Nieuwere PD-vloeistoffen bevatten wel weinig glucoseafbraakproducten, maar toch laat een recente biopsie-studie zien dat peritoneale veranderingen toch kunnen optreden:

- Daarom moet de blootstelling aan glucose zoveel mogelijk beperkt worden.
- Men kan dit door bij patiënten die beginnen met PD een opbouwend PD-schema te gebruiken ('incremental PD') en restdiurese te stimuleren met lisdiuretica.

Men spreekt van membraan- of ultrafiltratiefalen als het niet meer mogelijk is op met PD uremische toxines en overbodig vocht te verwijderen. De functie van het peritoneum wordt daarom jaarlijks getest met een peritoneale equilibratietest.

#### *Van adequate naar optimale dialyse:*

Men verricht periodiek laboratoriumonderzoek bij dialysepatiënten:

- Men kan afwijkingen in de Hb-waarde, ijzerstatus, calcium-fosfaathuishouding, kalium en bicarbonaat medicamenteus behandelen.
- Daardoor komt polyfarmacie bij dialysepatiënten vaak voor.

Men gebruikt al 30 jaar de klaring van ureum ( $Kt/V_{\text{ureum}}$ ) als representant voor de klaring van kleine moleculen om te beoordelen hoe adequaat de dialysebehandeling is:

- Betreft de resultante van de ureumklaring tijdens dialyse (K), de behandeltijd (t) en het ureumverdelingsvolume ( $V_{\text{ureum}}$ ), maar  $Kt/V$ -metingen kennen veel beperkingen, zowel bij HD als PD.
- Tegenwoordig streeft men daarom naar optimale dialyse i.p.v. naar adequate dialyse.

#### *Indicatoren voor optimale dialyse:*

Men hecht tegenwoordig vooral waarde aan het optimaliseren van de kwaliteit van leven van dialysepatiënten:

Men kan deze kwaliteit en de ernstige vermoeidheid die ze ervaren best vergelijken met die van

patiënten die chemotherapie krijgen voor een hematologische maligniteit.

Het landelijk kwaliteitsinstituut voor nefrologische zorg heeft, om dit te meten, vragenlijsten geïntroduceerd die door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROM's) meten.

In samenwerking met de Nierpatiëntenvereniging Nederland is de PROM-vragenlijst tot stand gekomen:

Deze bevat 12 algemene vragen over kwaliteit van leven en 30 vragen over ziektespecifieke symptomen.

Gaat o.a. over misselijkheid, spierkrampen, kortademigheid en angst, symptomen dus die de nierpatiënt ervaart.

Tijdens dialysevisite of polibezoek kunnen de antwoorden met de patiënt besproken worden en ze kunnen helpen om de behandeling verder te verbeteren.

Restnierfunctie, vullingsstatus en voedingstoestand zijn naast PROM's belangrijke parameters. Hoe beter de restnierfunctie, des te beter is de overleving:

- Met restnierfunctie worden immers middelgrote tot eiwitgebonden uremische toxines geklaard, die met dialyse niet verwijderd worden.

- Bij patiënten met restdiurese hoeft daarnaast minder vocht onttrokken te worden tijdens de dialysebehandeling.
- Dit leidt bij HD-patiënten tot stabielere dialyses en PD-patiënten met restnierfunctie kunnen dialysevloeistoffen gebruiken met minder hoge glucoseconcentraties, en dat is beter voor het peritoneum.

Bij dialysepatiënten moet er dus extra zorg besteed worden aan het behoud van eventuele restnierfunctie door nefrotoxische medicatie en toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen te vermijden.

#### **Besluit:**

De mortaliteit in Nederland blijft hoog, ondanks de verbeteringen in de dialysezorg en het feit dat de mortaliteit in de loop der jaren afgenomen is:

- Op 65-jarige leeftijd bedraagt de gemiddelde 5-jaarsoverleving ongeveer 50%.
- Dat is slechter dan die van een patiënt met colorectaal carcinoom.

Dit heeft, behalve met infecties, te maken met een hoge incidentie van vaatcalcificaties die tot ischemisch vaatlijden aanleiding geven.

Tot dusver is er nooit een verschil in mortaliteit aangetoond tussen PD en centrum-HD:

- Nochtans was het meeste onderzoek hiernaar observationeel van aard.
- In Nederland is de enige gerandomiseerde studie uitgevoerd, maar de onderzoekers konden slechts 38 patiënten includeren.
- Verbetering van de kwaliteit van leven moet daarom meer als behandeldoel op de voorgrond treden.

Thans worden de effecten van thuisdialyse in vergelijking met centrumhemodialyse op de kwaliteit van leven en de klinische uitkomsten onderzocht in de landelijke studie DOMESTICO, waarin ook de kosten in beeld gebracht worden.

De Nierstichting werkt daarnaast aan de 'draagbare kunstnier', een dialysemachine die de patiënt meer vrijheid geeft:

Hopelijk leiden in de toekomst deze initiatieven ertoe dat steeds meer patiënten eigen regie kunnen voeren over hun behandeling.

Voor patiënten met nierfalen in het eindstadium – een letterlijk levenslange chronische ziekte – is dit van het grootste belang.

*Ned Tijdschr Geneeskd 1 mei 2020 pag. 18-25.*



## RUBRIEK VIROLOGIE

### HYPERINFLAMMATOIR BEELD GEASSOCIEERD MET COVID-19 OP DE KINDERLEEFTIJD

Kinderintensivisten uit Groot-Brittannië publiceerden eind april 2020 in een brief aan collega-kinderartsen dat er een toename leek te zijn van het aantal kinderen met een Kawasaki-achtig ziektebeeld, en dat er bij een deel ervan aanwijzingen waren voor een recente infectie met SARS-CoV-2.

#### Korte beschouwing:

Volgt nu een typische geschiedenis van wat men inmiddels 'paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally related to SARS-CoV-2 (PIMS-TS) noemt of ook nog 'multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19' (MIS-C).

#### Casus:

Een meisje, 15 jaar oud, met een blanco voorgeschiedenis begeeft zich naar de dienst Spoedgevallen omdat ze sinds 5 dagen koorts heeft, last van hoesten, pijn in de maagstreek en diarree.

#### Anamnese:

- Ze klaagt over pijn op de borst die toeneemt bij neerliggen.
- In de periode voorafgaand aan deze ziekte-episode vertoonde ze geen respiratoire symptomen.
- Ze is ook niet in nauw contact geweest met andere mensen met respiratoire klachten.

#### Lichamelijk onderzoek:

Men ziet een alert, tachypnoïsch meisje (ademfrequentie 24/min). Ze vertoont een verhoogde hartfrequentie (130/min), een BD van 90/50 mm Hg en koude acra. Centraal op het sternum zijn er geen afwijkingen te vinden van de capillaire refill. Bij toediening van zuurstof (2 l/min) bedraagt de saturatie 95-97%.

Bij auscultatie zijn er geen hartgeruis of afwijkende longgeluiden hoorbaar. Buiten lichte drukpijn epigastrio is onderzoek van de buik niet afwijkend.

Ze heeft verder een niet-purulente conjunctivitis, maar oogheelkundig onderzoek toont geen uveïtis. Tekens van artritis worden niet gevonden en op dat moment vertoont ze ook geen lymfadenopathie of 'rash'.

#### Bijkomende onderzoeken:

- ECG, echografie van het hart en bepaling van de hartenzymwaarden gebeuren omdat de klachten kunnen duiden op een aandoening met cardiale betrokkenheid.
- Laboratoriumonderzoek: er zijn sterk verhoogde waarden van CRP (506 mg/l), sedimentatie (140 mm in het eerste uur), troponine (0,089 µg/l) en NT-pro-BNP (> 35.000 ng/l).

#### Resultaten van de hartonderzoeken:

Men ziet op het ECG ST-segmentelevatie in de inferolaterale afleidingen met reciproke ST-

depressie in de overige afleidingen. Echo van het hart: er is een gegeneraliseerde systolische disfunctie te zien met een linkerventrikelverkortingsfractie van 15% en een minimale hoeveelheid pericardvocht.

CT-thorax: toont zeer geringe verdichtingen in de meest dorsale gebieden van de longen (zowat 1% van het longweefsel is aangedaan).

#### MRI van het hart:

Zoals verwacht ziet men een afgenomen linkerventrielfunctie met een ejectiefraction van 38% en een vertraagde aankleuring van het pericard door contrastmiddel. Op de T<sub>1</sub>-gewogen opname ziet men een toegenomen intensiteit van het linkerventrikelmyocard.

Deze bevindingen passen bij myocardoedeem en fibrose.

#### Uitgebreide aanvullende diagnosestelling:

Wordt verricht om bacteriële en virale oorzaken van perimyocarditis, vasculitis, systemische juveniele idiopathische artritis en een eerste presentatie van systemische lupus erythematosus (SLE) uit te sluiten.

Maar voor geen van de op deze aandoeningen gerichte diagnostische bepalingen is er een afwijkende uitslag.

De diagnose 'covid-19' wordt aanvankelijk verworpen op basis van een eerste negatieve PCR op een nasofaryngeale uitstrijk.

Er wordt besloten om toch uitgebreidere diagnostiek in te stellen, gericht op het SARS-CoV-2-virus, dat komt omwille van de atypische klinische presentatie zonder goede verklaring.

Deze presentatie valt dan ook juist samen met de 'eerste golf' covid-19-patiënten.

De PCR-onderzoeken op SARS-CoV-2 in 2 separate nasofaryngeale uitstrijken, een keeluitstrijk en de ontlasting zijn negatief.

De uitslag van de serologische test op totaal IgM/IgG – uitgevoerd op materiaal dat op de dag van opname was afgenomen – is sterk positief.

De serologische test op IgM tegen SARS-CoV-2 is negatief.

Deze uitslagen passen bij een doorgemaakte infectie met SARS-CoV-2.

#### Verdere aanpak:

Gedurende enkele dagen heeft patiënte cardiale ondersteuning nodig:

- Ze krijgt die onder de vorm van Milrinon en een lage dosis Noradrenaline.
- Gedurende 3 dagen wordt ze behandeld met Flucoxaciline en Certrixon totdat de bacteriële kweken negatief blijken te zijn.

Ze krijgt laagmolecuulgewicht- heparine (Tinzaparine) om trombusvorming in de linker ventrikel te voorkomen, vermits de linker ventrikel hypokinetisch is.

Ze krijgt ook Paracetamol en een NSAID (Indomethacine).

#### Verder verloop:

De inflammatie blijft duren en ze ontwikkelt kenmerken van de ziekte van Kawasaki, zijnde oedeem van de handen en roodheid van tong en farynx.

3 dagen na opname wordt er daarom gestart met de toediening van immuunglobulines (2 g/kg i.v.) en aspirine in hoge dosis.

Aansluitend krijgt ze in de context van het ernstige ziektebeeld een stootkuur methylprednisolon (20 mg/kg gedurende 3 dagen), gevolgd door prednison 1 mg/kg met afbouwschema.

Op dag 8 laat een controle-echografie van het hart een duidelijke verbetering zien van de hartfunctie (linkerventrikelverkortingsfractie: 28-30%).

Haar klinische toestand is verbeterd en echografisch worden er geen afwijkingen gezien aan de coronairvaten.

Op dag 9 zijn de afwijkingen op het ECG grotendeels verdwenen, behalve enkele niet-specifieke T-golfveranderingen.

#### Beschouwing:

De eerste beschrijving van 'paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally related to SARS-Covid-2' gebeurde in het Verenigd Koninkrijk:

- Sindsdien zijn er diverse beschrijvingen gepubliceerd van patiënten met dit ziektebeeld.
- De WHO en de CDC noemen dit 'multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19' (MIS-C).

Er zijn recentelijk ook grotere patiëntenseries gepubliceerd uit het Verenigd Koninkrijk en New York, met daarin respectievelijk 52 en 99 patiënten:

In Nederland zijn er afgelopen maanden ook ruim 30 kinderen geweest met aanwijzingen voor een recente infectie met SARS-CoV-2.

Ze vertoonden ook een inflammatoir beeld dat niet anderszins te duiden is, zoals blijkt uit een doorlopende bevraging bij Nederlandse kinderartsen.

Er zijn overeenkomsten met de ziekte van Kawasaki, en dat is kenmerkend voor dit ziektebeeld, maar er zijn ook enkele belangrijke verschillen.

De overeenkomsten zijn de volgende:

- Hoge koorts gedurende enkele dagen zonder aanwijzingen voor acute infectie.
- Hoge ontstekingsparameters in het bloed en betrokkenheid van hart en bloedvaten.
- De goede respons op immuunglobulines en glucocorticoïden.

Verschillen zijn de volgende:

- Aneurysmata van de coronairvaten komen minder frequent voor.
- Er is vaker sprake van shock en myocarditis met myocardiale disfunctie die opname noodzakelijk maakt op de IC.
- De kinderen zijn over het algemeen wat ouder.

In verschillende landen volgt de piekincidentie van PIMS-TS 4-6 weken na de piekincidentie van covid-19.

De hyperinflammatoire status van patiënten met PIMS-TS heeft klinisch gezien overeenkomsten met het macrofaag-activatiesyndroom (MAS).

#### Terug naar de casus:

Toen bij de patiënte de diagnose 'PIMS-TS' gesteld werd, waren MAS-geassocieerde cytokines, zoals IL-6, IL-1, IFN-gamma, IP-10 en CXCL-9 sterk verhoogd.

Deze cytokines daalden spectaculair na immuunsuppressieve therapie.

Dit suggereert dat therapie met gerichte anti-cytokinetherapie – o.a. de IL-6-receptorblokker tocilizumab of de IFN-gammablokker emapulamab

– mogelijk een effectieve en glucocorticoïdsparende behandeling kan zijn.

#### Besluit:

Dit beeld is dus een zeer zeldzame, maar levensbedreigende complicatie van een infectie met SARS-Cov-2 op de kinderleeftijd.

Het is dus van groot belang om door vroege herkenning en tijdig starten met immunotherapie permanente schade te voorkomen.

Huisartsen en pediaters moeten alert zijn op dit ziektebeeld in situaties en regio's waar de incidentie van covid-19 hoog is.

#### Addendum:

Klinische criteria van de ziekte van Kawasaki:

Persisterende koorts gedurende 5 dagen of meer. Verder tenminste 4 van de 5 volgende klinische criteria:

- Polymorf exantheem.
- Bilaterale niet-purulente conjunctivitis.
- Veranderingen van de orale mucosa.
- Cervicale adenopathie.
- Erytheem en/of oedeem van handen en voeten, vaak in een later stadium gevolgd door vervellingen.

Er bestaat nog geen betrouwbare diagnostische test voor de ziekte van Kawasaki, en daarom is de diagnose gebaseerd op deze klinische criteria.

*Ned Tijdschr Geneeskd 30 oktober 2020 pag. 8-12.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms

# MCH Digest

## EEN PERSOONLIJKE KEUZE

**NEJM IS ZEER KRITISCH OVER DE VOLLEDIG IN DE MIST GEGANE AANPAK IN DE VS VAN DE CORONA CRISIS (LEES DE TRUMP ADMINISTRATIE)- DE VRAAG IS OF WIJ HET ZOVEEL BETER HEBBEN GEDAAN?**

**EEN HELDERE EN KORTE BIJDRAGE IN BMJ OVER COVID-19: WAAROM LOOPT HET UIT DE HAND- OMDAT HET VIRUS ZEER SLIM IS, IN DARWINISTISCHE TERMEN ZEER GOED GEADAPTEERD IS OM ONS HET LEVEN ZUUR TE MAKEN EN WAAROM OBESITAS EN OUDERE LEEFTIJD RISICOFACTOREN ZIJN.**

**IN NEJM EEN OPTIMISTISCHE KIJK OP HET BARIATRISCHE HEELKUNDE: HET VERLENGT HET LEVEN VAN DE OBESEN.**

**UIT AUSTRALIAN PRESCRIBER: ALLES WAT JE MOET WETEN OVER SGLT2 INHIBITOREN.**

**UIT BMJ: HORMONALE SUBSTITUTIE EN BORSTKANKER: ER IS EEN VERBAND MAAR BLIJKBAAR NIET ZO INDRUKWEKKEND, AFHANKELIJK VAN DE MOLECULEN EN DE DUUR VAN GEBRUIK.**

**WAT IS DE LEVENSKWALITEIT TOT 15 JAAR NA DE DIAGNOSE VAN GELOKALISEERDE PROSTAATKANKER? WELKE THERAPIE (OF GEEN) OOK, ER IS EEN INVLOED, MAAR RADICALE PROSTATECTOMIE HEEFT HET MEEST NEGATIEVE INPAKT (BMJ) .EEN KRITISCHE KIJK VAN NEJM OP DE AANPAK VAN DE TRUMP ADMINISTRATIE VAN DE CORONA PANDEMIE**

*Covid-19 has created a crisis throughout the world. This crisis has produced a test of leadership. With no good options to combat a novel pathogen, countries were forced to make hard choices about how to respond. Here in the United States, our leaders have failed that test. They have taken a crisis and turned it into a tragedy.*

The magnitude of this failure is astonishing. According to the Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering, the United States leads the world in Covid-19 cases and in deaths due to the disease, far exceeding the numbers in much larger countries, such as China. The death rate in this country is more than double that of Canada, exceeds that of Japan, a country with a vulnerable and elderly population, by a factor of almost 50, and even dwarfs the rates in lower-middle-income countries, such as

Vietnam, by a factor of almost 2000. Covid-19 is an overwhelming challenge, and many factors contribute to its severity. But the one we can control is how we behave. And in the United States we have consistently behaved poorly.

We know that we could have done better. China, faced with the first outbreak, chose strict quarantine and isolation after an initial delay. These measures were severe but effective, essentially eliminating transmission at the point where the outbreak began and reducing the death rate to a

reported 3 per million, as compared with more than 500 per million in the United States. Countries that had far more exchange with China, such as Singapore and South Korea, began intensive testing early, along with aggressive contact tracing and

appropriate isolation, and have had relatively small outbreaks. And New Zealand has used these same measures, together with its geographic advantages, to come close to eliminating the disease, something that has allowed that

country to limit the time of closure and to largely reopen society to a prepandemic level. In general, not only have many democracies done better than the United States, but they have also outperformed us by orders of magnitude.

Why has the United States handled this pandemic so badly? We have failed at almost every step. We had ample warning, but when the disease first arrived, we were incapable of testing effectively and couldn't provide even the most basic personal protective equipment to health care workers and the general public. And we continue to be way behind the curve in testing.

While the absolute numbers of tests have increased substantially, the more useful metric is the number of tests performed per infected person, a rate that puts us far down the international list, below such places as Kazakhstan, Zimbabwe, and Ethiopia, countries that cannot boast the biomedical infrastructure or the manufacturing capacity that we have. Moreover, a lack of emphasis on developing capacity has meant that U.S. test results are often long delayed, rendering the results useless for disease control.

Although we tend to focus on technology, most of the interventions that have large effects are not complicated. The United States instituted quarantine and isolation measures late and inconsistently, often without any effort to enforce them, after the disease had spread substantially in many communities.

Our rules on social distancing have in many places been lackadaisical at best, with loosening of restrictions long before adequate disease control had been achieved. And in much of the country, people simply don't wear masks, largely because our leaders have stated outright that masks are political tools rather than effective infection control measures.

The government has appropriately invested heavily in vaccine development, but its rhetoric has politicized the development process and led to growing public distrust.

The United States came into this crisis with enormous advantages. Along with tremendous manufacturing capacity, we have a biomedical research system that is the envy of the world. We have enormous expertise in public health, health policy, and basic biology and have consistently been able to turn that expertise into new therapies and preventive measures. And much of that national expertise resides in government institutions. Yet our leaders have largely chosen to ignore and even denigrate experts.

The response of our nation's leaders has been consistently inadequate. The federal government has largely abandoned disease control to the states. Governors have varied in their responses, not so much by party as by competence. But whatever their competence, governors do not have the tools that Washington controls. Instead of using those tools, the federal government has undermined them.

The Centers for Disease Control and Prevention, which was the world's leading disease response organization, has been eviscerated and has suffered dramatic testing and policy failures. The National Institutes of Health have played a key role in vaccine development but have been excluded from much crucial government decision making. And the Food and Drug Administration has been shamefully politicized, appearing to respond to pressure from the administration rather than scientific evidence.

Our current leaders have undercut trust in science and in government, causing damage that will certainly outlast them. Instead of relying on expertise, the administration has turned to uninformed "opinion leaders" and charlatans who obscure the truth and facilitate the promulgation of outright lies.

Let's be clear about the cost of not taking even simple measures. An outbreak that has disproportionately affected communities of color has exacerbated the tensions associated with inequality. Many of our children are missing school at critical times in their social and intellectual development.

The hard work of health care professionals, who have put their lives on the line, has not been used wisely. Our current leadership takes pride in the economy, but while most of the world has opened up to some extent, the United States still suffers from disease rates that have prevented many businesses from reopening, with a resultant loss of hundreds of billions of dollars and

millions of jobs. And more than 200,000 Americans have died. Some deaths from Covid-19 were unavoidable. But, although it is impossible to project the precise number of additional American lives lost because of weak and inappropriate government policies, it is at least in the tens of thousands in a pandemic that has already killed more Americans than any conflict since World War II.

*Worldwide more than 41 million people have now been infected with SARS-CoV-2 and over a million people have died. But what makes this virus so difficult to control, and why are some people more at risk than others? Elisabeth Mahase reports. Why is it so hard to stop SARS-CoV-2 spreading?*

Paul Lehner, professor of immunology and medicine at the University of Cambridge, says that unlike the original SARS coronavirus or influenza, people with SARS-CoV-2 are most

infectious before they become unwell, normally about a day before they develop symptoms.

“So you’re maximally transmitting virus while you’re feeling well,” he told a Science Media Centre briefing in London on 22 October. “This is a really brilliant evolutionary tactic of the virus. It means you can be out at the races, in a pub, singing in the church choir, at a matriculation—you’re feeling well.

“This is a hit and run virus. The question then becomes: how can you make so much virus and yet feel well?”

Lehner explains that the answer lies in the virus’s ability to switch off cells’ natural response to it. “SARS-CoV-2 knows all about interferons. It has to, because it’s super-sensitive to them. So it

Anyone else who recklessly squandered lives and money in this way would be suffering legal consequences. Our leaders have largely claimed immunity for their actions. But this election gives us the power to render judgment. Reasonable people will certainly disagree about the many political positions taken by candidates. But truth is neither liberal nor conservative.

switches off the cells ability to make them, and it does this really well. In fact, it does it so well that you don’t even know you’re ill,” he says.

Interferons are proteins released by cells as a signal that a virus is present. In essence, they tell nearby cells to increase their defences. Lehner says that recent studies looking at cells infected by the virus show you can’t actually tell which ones are infected until you stain them, at which point you see they are “screaming with the virus.” So can we do anything about this? Lehner says, “Yes, but we have to get better at asymptomatic screening.”

#### ***Why is obesity a risk factor for severe covid-19?***

In July Public Health England estimated that having a BMI of 35 to 40 could increase a person’s chances of dying from covid-19 by 40%, while a BMI greater than 40 could increase the risk by 90%. But why is this? Stephen O’Rahilly, director of the Medical Research Council’s Metabolic Diseases Unit at the

When it comes to the response to the largest public health crisis of our time, our current political leaders have demonstrated that they are dangerously incompetent. We should not abet them and enable the deaths of thousands more Americans by allowing them to keep their jobs.

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2029812?query=C19&cid=DM101106\\_NEJM\\_Registerd\\_Users\\_and\\_InActive&bid=282445661](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2029812?query=C19&cid=DM101106_NEJM_Registerd_Users_and_InActive&bid=282445661)

University of Cambridge, also speaking at the briefing, said, “Two things happen when obesity occurs: the amount of fat increases, but also you put fat in the wrong places. You put it in the liver and in skeletal muscle. And that disturbs metabolism. The key disturbance is that you get very high levels of insulin in the blood.”

This disturbance is associated with a range of abnormalities, including increases in inflammatory cytokines and a reduction of a molecule called adiponectin that directly protects the lungs, he says. It’s also possible that fat increases in the lung itself, which may disturb how the lung handles the virus, he adds. “The simple stuff you read about—big chest, big bellies, et cetera—is all grossly oversimplistic. What is really going on is metabolic, and we know that because if we look at genetic markers for the metabolic disturbance they are much more closely related to the bad outcomes than genetic markers for obesity itself,” O’Rahilly says.

### **Why is age a risk factor for severe covid-19?**

The US Centres for Disease Control and Prevention has said that eight in 10 covid-19 related deaths reported in the country have been among people aged 65 years or over. Meanwhile, in the UK just being 70 years old or over puts someone into the medium risk covid-19 group. Tracy Hussell, director of the Lydia Becker Institute of Immunology and Inflammation at the University of Manchester, says, "Studies have shown that age alone is the most significant risk factor for severe disease, and generally this is the same with other coronaviruses and influenza viruses that affect the elderly."

She says this could be because of the increased likelihood that a person will have comorbidities in older age, many of which are linked to poorer covid-19 outcomes. It may also be due to the medications that some of these patients take for their comorbidities, an area where Hussell thinks there is a lot more to learn.

However, it may also be due to the ageing immune system. "[In older age] the viral alert signals are much slower. And if you mount a very slow immune response, then you end up with greater viral replication. The immune cells that also take up the virus, the macrophages, are known to be slower in age. And this decline in the immune function is quite well known; it's called immune senescence," she explains. As we age,

the thymus, which sits just above the heart and pumps out T cells, shrinks in size, decreasing the number of T cells it releases. This in turn affects many other aspects of the immune system.

### **Could old age reduce the effectiveness of a vaccine?**

"Yes. Age will certainly affect a response to a vaccine, because a vaccine is trying to induce protective immunity," says Hussell. "The immune system decreases with age, and so recognition and response to a vaccine are also reduced. The other thing is that a lot of old people are taking anti-inflammatory medications, and these may reduce antivaccine immunity as well."

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4130>

---

## **ENDOCRINOLOGIE**

### *Invloed van bariatrische heelkunde op levens expectantie*

#### **Background**

Obesity shortens life expectancy. Bariatric surgery is known to reduce the long-term relative risk of death, but its effect on life expectancy is unclear.

#### **Methods**

We used the Gompertz proportional hazards regression model to compare mortality and life expectancy among patients treated with either bariatric surgery (surgery group) or usual obesity care (control group) in the prospective, controlled Swedish Obese Subjects (SOS) study and

participants in the SOS reference study (reference cohort), a random sample from the general population.

#### **Results**

In total, 2007 and 2040 patients were included in the surgery group and the control group, respectively, and 1135 participants were included in the reference cohort. At the time of the analysis (December 31, 2018), the median duration of follow-up for mortality was 24 years (interquartile range, 22 to 27) in the surgery

group and 22 years (interquartile range, 21 to 27) in the control group; data on mortality were available for 99.9% of patients in the study. In the SOS reference cohort, the median duration of follow-up was 20 years (interquartile range, 19 to 21), and data on mortality were available for 100% of participants. In total, 457 patients (22.8%) in the surgery group and 539 patients (26.4%) in the control group died (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.68 to 0.87; P<0.001). The corresponding hazard ratio was 0.70 (95% CI, 0.57 to 0.85) for death from cardiovascular disease and 0.77 (95% CI, 0.61 to

0.96) for death from cancer. The adjusted median life expectancy in the surgery group was 3.0 years (95% CI, 1.8 to 4.2) longer than in the control group but 5.5 years shorter than in the general population. The 90-day postoperative mortality was 0.2%, and 2.9% of the patients in the surgery group underwent repeat surgery.

## FARMACOLOGIE

### *SGLT2 inhibitoren: een overzicht*

#### **Summary**

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors are oral glucose-lowering drugs that increase the urinary excretion of glucose. In patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease they reduce all-cause mortality, cardiac mortality, rates of hospitalisation for heart failure and the progression of renal disease.

There are adverse effects related to the mechanism of action. These include polyuria and intravascular volume depletion from osmotic diuresis, and genitourinary infections from glycosuria. Ketoacidosis is a rare adverse effect.

The glucose-lowering efficacy of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors decreases with increasing renal impairment.

#### **Introduction**

The Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) first approved sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors in 2013. There are now three SGLT2 inhibitors listed on the

#### **Conclusion**

Among patients with obesity, bariatric surgery was associated with longer life expectancy than usual obesity care. Mortality remained higher in both groups than in the general population. (Funded by the Swedish Research Council and

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). They are available individually or in combination with other drugs, such as metformin .

#### **Mechanism of action**

Each day the kidneys normally filter about 180 g of glucose, but over 90% is reabsorbed in the proximal renal tubule. This reabsorption is

facilitated by SGLT2. Inhibiting this transporter reduces the renal threshold for glucose excretion, causing glycosuria.

SGLT2 inhibitors have a glucose-lowering effect which is independent of the insulin concentration or insulin resistance. They also have a diuretic effect. As there is a caloric loss of glucose in the urine, the drugs cause a small amount of weight loss.

The glucose-lowering effect depends on functioning renal tubules, so the efficacy of SGLT2 inhibitors reduces with increasing renal impairment. According to the product information, all three PBS-subsidised SGLT2 inhibitors are

others; SOS ClinicalTrials.gov number, NCT01479452. opens in new tab.)

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002449?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002449?query=featured_home)

contraindicated when the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is persistently below 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. This may change in the future as recent studies have shown benefits in patients with a lower eGFR.

SGLT2 inhibitors increase ketone concentrations and ketone production. The precise mechanism is unclear. It may be due to an increase in the glucagon: insulin ratio leading to lipolysis, proteolysis, gluconeogenesis and ketone formation as well as modest intravascular volume contraction and increased renal reabsorption of ketones

#### **Benefits**

The glucose-lowering effect of SGLT2 inhibitors is comparable to that of other oral drugs for diabetes. Glycated haemoglobin (HbA1c) is reduced by 0.5–1% compared to placebo. Greater HbA1c reductions are seen in patients with higher baseline HbA1c concentrations.

SGLT2 inhibitors do not usually cause hypoglycaemia except when taken with insulin or sulfonylureas. Caloric loss from glycosuria leads to a



mean weight loss of 2.5 kg at one year. SGLT2 inhibitors have a small but favourable effect on blood pressure. On average they lower systolic pressure by 4 mmHg and diastolic pressure by 1.6 mmHg.

Empagliflozin was studied in the EMPA-REG OUTCOME trial. This randomised controlled trial included over 7000 patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Those treated with Empagliflozin had significantly lower rates of death from cardiovascular causes (38% relative risk reduction). This was a surprise finding of the trial which had been designed to show a lack of cardiovascular harm. A meta-analysis of the three major cardiovascular outcome trials of Empagliflozin, Canagliflozin and Dapagliflozin found a 15% relative risk reduction in all-cause mortality and a 30% relative risk reduction in hospitalisation for heart failure. However, the recently reported cardiovascular outcomes trial of Ertugliflozin (VERTIS CV) failed to show a benefit above placebo with no significant reduction in the combined primary outcome of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. This does therefore question whether the cardiovascular benefits are a whole-of-class effect.

The SGLT2 inhibitors are beneficial in mild to moderate renal disease. While a transient decrease in eGFR can occur at the start of treatment this is not progressive. It is similar to the decreased eGFR seen when starting an ACE inhibitor.<sup>8</sup> In patients with an eGFR close to 45

mL/min/1.73 m<sup>2</sup> a drop to below 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> may be seen, however this is anticipated and not a reason to discontinue therapy. In the long term SGLT2 inhibitors are renoprotective, with a 45% relative risk reduction in the progression of renal disease (worsening eGFR, end-stage renal disease or renal death) compared to placebo.

#### ***Adverse effects***

Some of the adverse effects can be predicted from the mechanisms of action of the SGLT2 inhibitors.

#### ***Genitourinary infections***

SGLT2 inhibitors are associated with 3–5-fold increased risk of fungal genital infections (such as candidiasis). The infections occur more commonly in women and are generally mild. They may be treated with antifungal therapy and usually do not require the SGLT2 inhibitor to be stopped. Patients at higher risk include those with previous genital candidiasis and uncircumcised men.

Some studies have found an association with urinary tract infections. However, recent meta-analyses have not found a relationship between infections and SGLT2 inhibitors, except for dapagliflozin. Nonetheless, there have been postmarketing reports of pyelonephritis and complicated urinary tract infections in patients taking SGLT2 inhibitors.

There have been case reports and case series of necrotising fasciitis of the perineum (also known

as Fournier's gangrene) associated with SGLT2 inhibitors. However, in the dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes trial (DECLARE-TIMI 58) involving 17,160 patients there were five cases of Fournier's gangrene in the placebo group and only one in the dapagliflozin group. Furthermore, a meta-analysis of randomised controlled trials with over 69,000 patients in total found no increase in rates of Fournier's gangrene. Due to the small number of total events, this meta-analysis was unable to completely exclude an increased risk.

#### ***Volume depletion***

SGLT2 inhibitors are associated with a small increase in adverse effects related to intravascular volume depletion, such as hypotension, syncope and dehydration. In euvoelaemic patients consider reducing the dose of any diuretics to avoid further volume depletion. SGLT2 inhibitors should be withheld when a patient is at risk of dehydration, such as during an episode of gastroenteritis, when systemically unwell and around medical and surgical procedures.

#### ***Ketoacidosis***

SGLT2 inhibitors have been associated with an increased risk of diabetic ketoacidosis. A South Australian case series identified 13 cases of diabetic ketoacidosis over a 15-month period. Precipitants included missed insulin, undiagnosed type 1 diabetes, infection, fasting, and low-carbohydrate diets. A Victorian retrospective study also found an increased risk of diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors (odds ratio

1.48). Hospital inpatients had a markedly increased risk of developing diabetic ketoacidosis (odds ratio 37.4).

Diabetic ketoacidosis in patients taking SGLT2 inhibitors can present with normal or only mildly elevated glucose concentrations. This is due to the ongoing SGLT2 inhibitor-induced glycosuria. It is therefore prudent to test for ketones in any unwell patient taking an SGLT2 inhibitor regardless of their blood glucose concentration.

The Australian Diabetes Society has published recommendations based on expert opinion to try to reduce the risk of perioperative diabetic ketoacidosis. Recommendations include withholding SGLT2 inhibitors for three days before major surgical procedures and not restarting them until the patient is eating and drinking.

### **Amputations**

An approximately twofold increased risk of lower limb amputations was observed with Canagliflozin in the CANVAS trial. However, a second large randomised controlled trial of Canagliflozin (CREDESCENCE) and a meta-analysis of four observational databases did not find a significantly increased risk. Higher rates of lower limb amputations were not seen in the EMPA-REG OUTCOME or DECLARE-TIMI 58 trials.

An analysis of reports to the World Health Organization suggests an increased risk of lower limb amputations with Canagliflozin, Empagliflozin and Dapagliflozin. However, these results may have been confounded by reporting bias.

### **Fractures**

Current data are inconclusive regarding SGLT2 inhibitors and fracture risk. In one study, Canagliflozin was associated with decreased bone mineral density at the hip after two years of treatment. The CANVAS trial found an increased relative risk of fractures (hazard ratio 1.26) with Canagliflozin. However, a meta-analysis of 38 randomised controlled trials did not find an overall increased risk of fractures with SGLT2 inhibitors. Most of these studies had follow-up periods of less than three years and further long-term studies are needed.

### **Acute kidney injury**

A meta-analysis of randomised controlled trials found that SGLT2 inhibitors are associated with reduced rates of acute kidney injury, however there are numerous case reports of acute kidney injury occurring shortly after starting treatment. A transient decrease in eGFR may be seen after starting an SGLT2 inhibitor, but this does not usually progress.

### **Emerging indications**

Currently, SGLT2 inhibitors are not approved by the TGA for patients without type 2 diabetes, but other indications are being studied. Heart failure in patients without diabetes The Dapagliflozin heart failure randomised controlled trial (DAPA-HF) studied 4744 patients with heart failure and an ejection fraction less than 40%. They were on optimal treatment for heart failure and did not have diabetes.

Compared with placebo, there was a 26% relative risk reduction in worsening heart failure or cardiovascular death with Dapagliflozin. There was no significant difference in adverse effects. Ongoing studies of Empagliflozin and Dapagliflozin in patients with heart failure with preserved and reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved and DELIVER) will add to the evidence in this area.

### **Type 1 diabetes**

Due to their non-insulin mediated mechanism of glycaemic control, there has been interest in using SGLT2 inhibitors for patients with type 1 diabetes. There are several trials in type 1 diabetes but they are of short duration (maximum 52 weeks). A small decrease in HbA1c is seen (on average 0.2–0.45%) but at the cost of a 2–3-fold increase in diabetic ketoacidosis.

Dapagliflozin was approved in early 2019 by the European Medicines Agency for patients with type 1 diabetes who are overweight. However, the US Food and Drug Administration voted against approving empagliflozin.

The SGLT2 inhibitors are not approved in Australia for type 1 diabetes. Any off-label use should only be considered by diabetes specialists and their patients with a clear plan to reduce the risk of diabetic ketoacidosis, for example by ketone monitoring.

### **The role of SGLT2 inhibitors in practice**

In type 2 diabetes there are many second-line options, both oral and injectable, which can be

added to first-line metformin. The Australian Diabetes Society has published a treatment algorithm which provides guidance to practitioners. Key points include ensuring all patients receive education regarding lifestyle measures and weight management and individualising HbA1c targets. After metformin, add-on second-line pharmacotherapy includes sulfonylureas, SGLT2 inhibitors, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, insulin or glucagon-like peptide-1 receptor analogues.

Choosing which drug is best involves balancing the harm–benefit for the individual patient. The

risk of cardiovascular and renal disease should be assessed. Patients at higher cardiovascular risk (for example a previous event or known atherosclerosis), with heart failure, or with chronic kidney disease (but stable eGFR above 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) may benefit from SGLT2 inhibitors.

#### **Conclusion**

SGLT2 inhibitors are oral glucose-lowering drugs which cause modest weight loss and blood pressure reduction. They have low rates of hypoglycaemia, except when used in conjunction with insulin or sulfonylureas. In patients with type 2

diabetes and cardiovascular disease, SGLT2 inhibitors reduce all-cause mortality, rates of hospitalisation for heart failure and the progression of renal disease.

Adverse effects are usually mild and related to glycosuria and osmotic diuresis. Serious adverse effects are rare, but may include diabetic ketoacidosis, severe genitourinary infections and possibly lower limb amputations and fractures.

Conflict of interest: none declared

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/harms-and-benefits-of-sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors>

---

## **GYNAECOLOGIE**

### *Hormonale substitutie en borstkanker*

#### **Objective**

To assess the risks of breast cancer associated with different types and durations of hormone replacement therapy (HRT).

#### **Design**

Two nested case-control studies.

#### **Setting**

UK general practices contributing to QResearch or Clinical Practice Research Datalink (CPRD), linked to hospital, mortality, social deprivation, and cancer registry (QResearch only) data.

#### **Participants**

98611 women aged 50-79 with a primary diagnosis of breast cancer between 1998 and 2018, matched by age, general practice, and index date to 457498 female controls

#### **Main outcome measures**

Breast cancer diagnosis from general practice, mortality, hospital, or cancer registry records. Odds ratios for HRT types, adjusted for personal characteristics, smoking status, alcohol consumption, comorbidities, family history, and other prescribed drugs. Separate results from QResearch or CPRD were combined.

#### **Results**

Overall, 33703 (34%) women with a diagnosis of breast cancer and 134391 (31%) controls had

used HRT prior to one year before the index date. Compared with never use, in recent users (<5 years) with long term use (≥5 years), oestrogen only therapy and combined oestrogen and progestogen therapy were both associated with increased risks of breast cancer (adjusted odds ratio 1.15 (95% confidence interval 1.09 to 1.21) and 1.79 (1.73 to 1.85), respectively). For combined progestogens, the increased risk was highest for norethisterone (1.88, 1.79 to 1.99) and lowest for dydrogesterone (1.24, 1.03 to 1.48).

Past long term use of oestrogen only therapy and past short term (<5 years) use of oestrogen-progestogen were not associated with increased risk. The risk associated with past long term oestrogen-progestogen use, however, remained increased (1.16, 1.11 to 1.21).

In recent oestrogen only users, between three (in younger women) and eight (in older women) extra cases per 10000 women years would be expected, and in oestrogen-progestogen users between nine and 36 extra cases per 10000 women years. For past oestrogen-progestogen users, the results would suggest between two and eight extra cases per 10000 women years.

### **Conclusion**

This study has produced new generalisable

estimates of the increased risks of breast cancer associated with use of different hormone

replacement preparations in the UK. The levels of risks varied between types of HRT, with higher risks for combined treatments and for longer duration of use.

### **What is already known on this topic**

Long term systemic use of hormone replacement therapy (HRT) is associated with increased risks of breast cancer, mostly attributable to the progestogens medroxyprogesterone, norethisterone, and levonorgestrel. After discontinuation of treatment, the increased risks decline, but remain raised for some years. A recent large meta-analysis has reported higher than expected breast cancer risks associated with HRT.

### **What this study adds**

The study confirmed increased risks of breast cancer associated with long term use of oestrogen only therapy and combined oestrogen and progestogen therapy.

The combined treatment associated with the lowest risk increase was estradiol-dydrogesterone. The findings suggest lower increased risks of breast cancer associated with longer term HRT use, and a more noticeable decline in risks once treatment is stopped compared with the meta-analysis.

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3873>

## **UROLOGIE**

### **Objective**

To assess treatment related changes in quality of life up to 15 years after diagnosis of localised prostate cancer.

### **Design**

Population based, prospective cohort study with follow-up over 15 years.

### **Setting**

New South Wales, Australia.

### **Participants**

1642 men with localised prostate cancer, aged less than 70, and 786 controls randomly recruited from the New South Wales electoral roll into the New South Wales Prostate Cancer Care

and Outcomes Study (PCOS).

### **Main outcome measures**

General health and disease specific quality of life were self-reported at seven time points over a 15 year period, using the 12-item Short Form Health Survey scale, University of California, Los Angeles prostate cancer index, and expanded prostate cancer index composite short form (EPIC-26). Adjusted mean differences were calculated with controls as the comparison group. Clinical significance of adjusted mean differences was assessed by the minimally important difference, defined as one third of the standard deviation (SD) from the baseline score.

### **Results**

At 15 years, all treatment groups reported high levels of erectile dysfunction, depending on treatment (62.3% (active surveillance/watchful waiting, n=33/53) to 83.0% (non-nerve sparing radical prostatectomy, n=117/141)) compared with controls (42.7% (n=44/103)). Men who had external beam radiation therapy or high dose rate brachytherapy or androgen deprivation therapy as primary treatment reported more bowel problems. Self-reported urinary incontinence was particularly prevalent and persistent for men who underwent surgery, and an increase in urinary bother was reported in the

group receiving androgen deprivation therapy from 10 to 15 years (year 10: adjusted mean difference -5.3, 95% confidence interval -10.8 to 0.2; year 15: -15.9; -25.1 to -6.7).

### **Conclusions**

Patients receiving initial active treatment for localised prostate cancer had generally worse long term self-reported quality of life than men without a diagnosis of prostate cancer. Men treated with radical prostatectomy fared especially badly, particularly in relation to long term sexual outcomes. Clinicians and patients should consider these long term quality of life outcomes when making treatment decisions.

### **What is already known on this topic**

Survival after a diagnosis of localised prostate cancer has increased over the past two decades. Few studies have reported long term ( $\geq 10$  years), treatment related quality of life outcomes associated with these survival gains.

Unlike previous studies this prospective cohort study compares 15 year outcomes with those for men without a diagnosis of prostate cancer who were followed up in parallel.

### **What this study adds**

Each treatment approach was associated with reports of some adverse effects on long term quality of life, and survivors of localised prostate cancer continued to report chronic side effects and associated functional problems (eg, incontinence, bowel, or sexual dysfunction) up to 15 years after diagnosis. Reduced sexual function was common in all management groups in comparison with age matched controls and was

especially prevalent in men who had a radical prostatectomy.

This study strengthens the evidence for informed decision making about the early management of localised prostate cancer.

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3503>

## *Urinaire incontinentie bij vrouwen: is electromyografische feedback een pluspunt bij bekkenbodembodem training?*

### **Abstract**

#### **Objective**

To assess the effectiveness of pelvic floor muscle training (PFMT) plus electromyographic biofeedback or PFMT alone for stress or mixed urinary incontinence in women.

#### **Design**

Parallel group randomised controlled trial.

#### **Setting**

23 community and secondary care centres providing continence care in Scotland and England.

#### **Participants**

600 women aged 18 and older, newly presenting with stress or mixed urinary incontinence between February 2014 and July 2016: 300 were randomised to PFMT plus electromyographic biofeedback and 300 to PFMT alone.

#### **Interventions**

Participants in both groups were offered six appointments with a continence therapist over 16 weeks. Participants in the biofeedback PFMT group received supervised PFMT and a home PFMT programme, incorporating electromyographic biofeedback during clinic appointments and at home. The PFMT group received supervised PFMT and a home PFMT programme. PFMT programmes were progressed over the appointments.

#### **Main outcome measures**

The primary outcome was self-reported severity of urinary incontinence (International Consultation on Incontinence Questionnaire-urinary incontinence short form (ICIQ-UI SF), range 0 to 21, higher scores indicating greater severity) at 24 months. Secondary outcomes were cure or improvement, other pelvic floor symptoms, condition specific quality of life, women's perception of improvement, pelvic floor muscle function, uptake of other urinary incontinence treatment, PFMT self-efficacy, adherence, intervention costs, and quality adjusted life years.

#### **Results**

Mean ICIQ-UI SF scores at 24 months were 8.2 (SD 5.1, n=225) in the biofeedback PFMT group and 8.5 (SD 4.9, n=235) in the PFMT group (mean difference -0.09, 95% confidence interval -0.92 to 0.75, P=0.84). Biofeedback PFMT had similar costs (mean difference £121 (\$154; €133), -£409 to £651, P=0.64) and quality adjusted life years (-0.04, -0.12 to 0.04, P=0.28) to PFMT. 48 participants reported an adverse event: for 23 this was related or possibly related to the interventions.

#### **Conclusions**

At 24 months no evidence was found of any important difference in severity of urinary incontinence between PFMT plus electromyographic biofeedback and PFMT alone

groups. Routine use of electromyographic biofeedback with PFMT should not be recommended. Other ways of maximising the effects of PFMT should be investigated.

#### **What is already known on this topic**

The 2011 Cochrane review assessing the benefit of adding feedback to PFMT for female urinary incontinence included 16 trials, but seven reported more PFMT supervision in the biofeedback group. The results differed depending on whether trial groups had comparable PFMT programmes; it was concluded that biofeedback might provide benefit but further research was needed. Since then a meta-analysis including 11 trials concluded no benefit from adding biofeedback to PFMT, whereas two subsequent small single centre trials found some benefit of biofeedback immediately post-treatment.

#### **What this study adds**

This trial did not show a statistically significant or clinically important difference in severity of urinary incontinence at 24 months between women randomised to electromyographic biofeedback PFMT or to PFMT alone. This trial confirms that routine use of electromyographic biofeedback with PFMT for women with stress or mixed urinary incontinence does not provide additional benefit. Trial registration ISRCTN57756448.

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3719>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

# FOCUS

## RUBRIEK INFO KORT

### ENKELE TOELICHTINGEN BIJ DE ACTIVITEITEN VAN ONZE COMMISSIES MCH FOCUS:

*Commissie Permanente Vorming – prof. dr. Birgitte Schoenmakers –*

*De nieuwe nascholingskalender MCH 2020-2021 vindt u op de website van het MCH (cfr. link: [www.medischcentrumhuisartsen.be](http://www.medischcentrumhuisartsen.be)).*

*Graag informeren wij hierbij dat de **middagnascholing MCH van 8 december** en de **avondnascholing MCH van 17 december** beiden online zullen doorgaan **via webinar**, gezien de huidige Covid-maatregelen.*

*Tevens kan u de voorbije webinars bekijken op onze website MCH via onze link downloads nascholingen: <https://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/focus/agenda/downloads.xml?loc=&lang=nl>*

*Via deze weg wensen wij alle sprekers, moderatoren en medewerkers reeds te bedanken voor hun medewerking en inzet om van onze geplande nascholingen een succesvolle webinar te maken.*

*Aan allen een voorspoedig en gezond 2021 gewenst van de redactie Wetenschappelijke Tijdingen!*