


# Inhoud

1. Voorwoord:  
Even vergetenõ
2. Agenda
4. Labomailing:  
Gevoeligheidspercentages en andere  
epidemiologische gegevens in 2014
6. Wetenschappelijke artikels  
voor u gelezen en interessant  
bevonden 
20. Het hoekje van de  
Zorgtrajectpromotor
21. Tentoonstelling

## Wetenschappelijke artikels in detail:

- 6 Relatie tussen primaire amenorroe en macrocefalie
- 7 Kan en gaat de CT-scan de conventionele röntgendiagnostiek in de toekomst vervangen?
- 9 Endoscopische transpapillaire galblaasdrainage via de pigtailqstent
- 10 GPN: klassieke vorm en vorm met onderliggende oorzaak
- 11 Arteriële trombotische aandoeningen: kunnen acetylsalicylzuur en NSAIDq samen?
- 13 Varicella in de verschillende leeftijdsgroepen
- 14 Een persoonlijke keuze: 15 januari
- 14 Het filosofisch hoekje: RCT Blues
- 15 Aspirine in cardiovasculaire preventie bij een oudere populatie heeft geen effect (in Japan)
- 16 De NOACq hebben minder risico op intracraniale bloedingen
- 17 Pancreaskanker en diabetes type 2
- 17 Eet Mediterraans, verleng uw telomeren en leef langer
- 18 De patiënt in het bed achter box nummer 7

# Voorwoord

## Even vergetenÅ

De feestdagen zijn al even achter de rug. Ieder van ons is met de beste voornemens het nieuwe jaar ingestapt. Ik ben blij dat ik als nieuwe directeur van het MCH als eerste het editoriaal van 2015, in digitale uitgave, mag verzorgen. Laat mij starten met u vanwege alle medewerkers van het MCH een gelukkig en gezond 2015 te wensen!

Klassiek gebruiken bedrijfsleiders de eerste 100 dagen om hun bedrijf in detail te leren kennen en te analyseren. Vandaag ben ik hier meer dan 100 dagen en mag ik dus al iets over het medische centrum zeggen. Gedurende deze eerste maanden heb ik mogen kennis maken met een gedreven groep medewerkers die zorgzaamheid, menselijkheid en professionaliteit hoog in het vaandel dragen. Inlevingsvermogen en plichtsbewustzijn zijn vaste waarden. Naast de huisarts en specialist, mogen we de medewerkers die dagdagelijks meewerken aan een geslaagd traject van de patiëntenzorg niet vergeten: de pick-upmedewerker die het staal komt ophalen, de onthaalbediende die de patiënt ontvangt, de laborante die het staal analyseert, de verpleegkundige die de EKG-test afneemt, de röntgenlaborant die de röntgenfoto neemt, en alle medewerkers die dit traject mee ondersteunen. Direct en indirect streeft iedereen naar de vervulling van dezelfde doelstelling: de optimale zorg voor de patiënt en dienstverlening naar de huisarts. Ook in 2015 zal deze doelstelling centraal blijven staan.

### • Wat brengt 2015 concreet voor het MCH?

- Een herstructurering van de gezondheidszorg, waarop wij ons zullen moeten voorbereiden en onze organisatie als geheel herdenken om hier zo goed mogelijk op te anticiperen.
- De bestaande infrastructuur in Leuven zullen we gericht vernieuwen zodat de adequate zorg aan de patiënt kan aangeboden worden en de werkomgeving voor iedere medewerker aangenamer wordt
- De mooie infrastructuur in Wezembeek-Oppem blijven wij zo goed mogelijk benutten en bouwen we verder uit als optimale zorgomgeving voor de patiënt en zorgverlener.
- Een kwalitatieve dienstverlening naar de huisarts toe die wij in 2015 actiever willen bevragen over en betrekken bij de positionering van het MCH en de ondersteunende rol die we bieden aan de eerste lijn.

Kortom, in 2015 kiest het MCH resoluut voor vooruitgang, dynamiek en vernieuwing.

We kijken er alvast naar uit!

Dorien De Ryck  
Algemeen directeur



# Agenda

- 1. Werkgroep Huisartsen Nascholingscyclus (verantwoordelijke dr. Birgitte Schoenmakers) - derde donderdag van de maand - Grote vergaderzaal MCH Leuven - Aanvang: 21 uur**
  - 26.02.2015 Titel: Relaties tussen huisarts en preventiearts (CLB, K&G, ò ). Hoe omgaan met elkaar?  
Wat zijn de gemeenschappelijke raakvlakken/aandachtspunten?  
Sprekers: dr. Veerle Vekeman, Provinciaal adviserend arts Vlaams-Brabant en Brussel Kind en Gezin  
dr. Veerle Vangerven, CLB  
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
  - 19.03.2015 Titel: Robotchirurgie in de urologie. Waar staan we? Nierstenen ò  
Spreker: dr. Geert Martens, urologie MCH Leuven  
Moderator: nog te bepalen
  - 16.04.2015 Titel: LMN Groot Leuven: (semi-) urgenties in de psychiatrie in de eerste lijn en op de wachtpost.  
Sprekers: dr. Jeroen Decoster, psychiatrie UZ Leuven  
dr. Geert Pint, huisarts en Roos Wouters, zorgtrajectpromotor  
Moderator: dr. Wouter Vanmechelen
  - 21.05.2015 Titel: Overzicht van de endoveneuze technieken voor de behandeling van veneuze ziekte  
Sprekers: dr. Sarah Thomis, dr. Veerle Laeremans, vaatheelkunde MCH Leuven  
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
  - 18.06.2015 Titel: Wachtdienst-project 1733  
Sprekers: dr. Chris Vandermullen, dr. Sabine Vanbaelen, huisartsen  
Roos Wouters, zorgtrajectpromotor  
Moderator: nog te bepalen
- 2. MIDDAGNASCHOLING M.C.H. (verantwoordelijke dr. Hendrik De Vis) - tweede dinsdag van de maand - Aanvang: 12.00 uur**
  - 10.02.2015 Titel: Allergische reacties: mechanisme, diagnostiek en recente ontwikkelingen  
Sprekers: dr. Sc. Erna Van Hoeyveld, laboratoriumgeneeskunde UZ Leuven  
apr. Luc Van Campen, arts, klinisch bioloog MCH-Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
  - 17.03.2015 Titel: Robotchirurgie in de urologie. Waar staan we? Nierstenen ò  
Spreker: dr. Geert Martens, uroloog MCH  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
  - 21.04.2015 Titel: nog te bepalen
  - 12.05.2015 Titel: Chirurgische aspecten van cholelithiasis  
Spreker: dr. Paul Haers, dr. Karel Mulier, orthopedie MCH Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
  - 16.06.2015 Titel: De behandeling van voorkamerfibrillatie met de nieuwe orale antistollingsmiddelen  
Spreker: prof. dr. Rik Willems, cardiologie UZ Leuven (Gasthuisberg)  
Moderator: dr. Hendrik De vis
- 3. P.U.K. Wezembeek-Oppem (verantwoordelijke dr. Noël Mortier) - vierde donderdag van de maand Ë Aanvang: 21 uur stipt.**
  - 26.02.2015 Titel: Update urgenties  
Spreker: Prof. dr. Ives Hubloue, spoedgevallendienst UZ Brussel  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
  - 26.03.2015 Titel: Niet-infectieuze blaaspathologie  
Spreker: dr. Van Wynsberge Lodewijk, Urologie, R.Z. H. Hart Tienen  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
  - 23.04.2015 Titel: Diëten . Proteïnedieet - Wonderdieet  
Spreker: Prof. dr. Van Gaal, endocrinologie-diabetologie-en-metabole-ziekten UZA  
Moderator: dr. Fonteyn
  - 28.05.2015 Titel: Neurobiologie van de depressie  
Spreker: Audenaert (?)  
Moderator: dr. Fonteyn

25.06.2015 Titel: Samenwerking Brandweer met de 1° lijn  
Staande Orders - Triage  
Spreker: Brandweer Zaventem  
Moderator: dr. Guido Istaš

**4. Nascholing te Neerijse - verantwoordelijke dr. Paul Corty - eerste donderdag om de twee maand - Cafeteria R.V.T. Ter Meeren - Aanvang: 21 uur**

05.02.2015 Titel: Samenwerking tussen arbeidsgeneesheer en Curatieve arts  
Spreker: dr. Annemie Degrave, arbeidsgeneesheer Premed  
Moderator: dr. Paul Corty

02.04.2015 Titel: Huisarts en labo, update 2015  
Sprekers: dr. Heidi Castryck en Britt Van Meensel, Apotheker-bioloog Eric De Schouwer,  
Luc Van Campen, klinisch biologen MCH Leuven

04.06.2015 Titel: Een update over URINEZUUR  
Spreker: dr. Kurt De Vlam, reumatologie, UZ Leuven  
Moderator: dr. Paul Corty

**NASCHOLINGSCYCLUS Í RESIDENTIËLE OUDERENZORGÍ, verantwoordelijke dr. Johan Vliers, voorzitter commissie WZC (WoonZorgCentra), locaties: afwisselend in WoonZorgCentra in de regio**

26.02.2015 Titel: Medicamenteuze behandeling bij gedrags- en psychiatrische stoornissen bij bejaarden met dementie. Huidige stand van zaken.

Sprekers: Prof.dr. Philippe Persoons, psychiater UPC KULeuven  
dr. Filip Van Wouwe, afdelingsarts WZC Betlehem  
Moderator: dr. Michaël Van Pelt

**Locatie: Woon-en Zorgcentrum Betlehem te Herent,**  
Wilselsesteenweg 70, 3020 Herent . tel. 016/21.96.11

23.04.2015 Titel: Nieuwe werking in WZC Remy . toelichting medicatiebeleid  
Sprekers:  
Moderator

**Locatie: Woon-en Zorgcentrum Ed. Remy te Leuven**

24.09.2015 Titel en locatie nog te bepalen

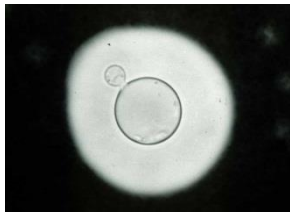
26.11.2015 Titel en locatie nog te bepalen

**5. PENTALFA (videoconferenties) - verantwoordelijke locatie Leuven, dr. Birgitte Schoenmakers - tweede donderdag van de maand - Auditorium AZK, U.Z. St Rafaël Ę Aanvang: 20.30 uur**

**6. Symposia Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart in samenwerking met MCH en de K.G.K.L. verantwoordelijken dr. Lieven Peperstraete Ę dr. Nancy De Vadder - vijfde donderdag van de maand**

Inlichtingen via Heilig Hartziekenhuis Ę Leuven, nucleaire geneeskunde tel. 016/209664 - 016/209665.

# Medische Literatuur



## Labo-Mailing

### GEVOELIGHEIDSPERCENTAGES EN ANDERE EPIDEMIOLOGISCHE GEGEVENS IN 2014 (MCH LEUVEN)

Intestinale pathogenen: aantal (n) en % gevoelige stammen					
	n	ampi*	cotrim	erythr	cipro
<i>Campylobacter spp.</i>	750	R	R	99	31
<i>Giardia lamblia</i>	168	(geen gevoeligheidsbepalingen, protozoön)			
<i>Aeromonas spp.</i>	118	R	95	R	98
<i>Salmonella spp.</i>	63	59	83	R	95
<i>Cryptosporidium spp.</i>	53	(geen gevoeligheidsbepalingen, protozoön)			
<i>Shigella spp.</i>	50	90	62	R	88
<i>Yersinia enterocolitica</i>	31	0	83	R	100

De resistentie tegen chinolonen bij *Campylobacter spp.* is aanzienlijk. Er was een regionale outbreak met *Shigella sonnei* (24 van de 46 *Shigella sonnei*.) in september-november 2014.

Respiratoire pathogenen: aantal (n) en % gevoelige stammen									
	n	amoclav*	ampi	pen	c.clor	cotrim	tetra	erythr	cipro
<i>Haemophilus influenzae</i>	299	100	80	ng	93	79	84	I	100
<i>Moraxella catarrhalis</i>	69	100	(4)	ng	100	96	100	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50	100**	ng	68	Ng	(66)	68	77	100****

De gevoeligheid (S) aan penicilline bij pneumokokken nam verder af tot 68 %. Alle pneumokokken waren steeds gevoelig voor amoxicilline met als hoogste MIC 1 mg/L (3 stammen) (3).

Urinaire pathogenen: aantal (n) en % gevoelige stammen							
	n	amoclav*	ampi	fosfo	cotrim	nitrof	cipro
<i>Escherichia coli</i>	4683	82	54	99	78	93	85
<i>Enterococcus faecalis</i>	909	S	99	I	Ng	96	88****
<i>Proteus mirabilis</i>	521	96	57	Ng	67	0	75
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	427	89	0	Ng	89	25	92
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	213	97	0***	R	98	100	100****

\* amoclav = amoxicilline-clavulanaat; ampi = ampicilline; c.clor = cefaclor; cipro = ciprofloxacine; cotrim = cotrimoxazole; doxy = doxycycline; erythr = erythromycine; fosfo = fosfomycine; levo = levofloxacine; nitrof = nitrofurantoin; pen = penicilline-G; tetra = tetracycline; ( ) = de uitslag moet gerelativeerd worden ondermeer wegens technische interferenties; ng = niet getest; \_\_ = het aantal intermediair (gedeeltelijk onbepaald) gevoeligen is aanzienlijk ten opzichte van het aantal resistenten; R (resistent), I (intermediair gevoelig), S (gevoelig) volgens literatuurgegevens.

\*\* bepaald met amoxicilline, \*\*\* met penicilline-G, \*\*\*\* met levofloxacine (zie Bespreking+).

Bij de urinaire pathogenen werden er in 2014 geen noemenswaardige veranderingen vastgesteld t.o.v. 2013. De chinolone-resistentie bij *E. coli* in urine (n= 4683) en uit andere sites (n = 117) bedraagt respectievelijk 15 % en 12 % in 2014. Deze (gestabiliseerde?) toename van de chinolone-resistentie is ondermeer het gevolg van de verspreiding van plasmidische resistentie-elementen die de selectie van resistente mutanten in de hand werken (5). Men dacht aanvankelijk dat deze plasmidische resistentie-elementen niet zouden verschijnen omdat deze synthetische moleculen niet in de natuur voorkwamen.

### **MRSA**

Het percentage MRSA bedroeg in 2013 8 % op een totaal van 817 *Staphylococcus aureus*. De resultaten van de MRSA screenings werden niet geïnccludeerd.

### **Macrolide resistentie bij *Streptococcus pyogenes***

Op 412 geteste stammen bedroeg de resistentie (R+) tegen erythromycine 12,4 %, de resistentie tegen clindamycine (R+) 5,3 %.

### **Prevalentie van *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae***

Met de gecombineerde PCR voor *C. trachomatis* en *N. gonorrhoeae* op genitale stalen en urine bedroeg de respectievelijke prevalentie 5,4 % (318 + op 5874 patiënten) voor *C. trachomatis* en 1,3 % (75 + op 5874 patiënten) voor *N. gonorrhoeae*. Van de effectief aangevraagde PCR testen voor *N. gonorrhoeae* waren 2,2 % positief (75 + op 3388 patiënten). Op 11 gekweekte *N. gonorrhoeae* stammen waren er 8 met resistentie tegen ciprofloxacin (73 %). Ze waren allen gevoelig voor ceftriaxon met de CLSI-methode (3).

### ***Plasmodium* spp.**

Er waren vier positieve dikkedruppels, twee met *Plasmodium falciparum*, één met *Plasmodium malariae* en één met *Plasmodium ovale* allen uit Afrika.

### **Bespreking**

De meeste resultaten mogen geëxtrapoleerd worden naar de klasse waartoe het geteste antibioticum behoort omdat er kruisresistentie is binnen deze groep. Dit geldt voor ampicilline en amoxicilline, voor tetracycline en de andere tetracyclines, voor erythromycine, de andere (neo-) macroliden en azithromycine, voor ciprofloxacin, levofloxacin en de andere fluorochinolonen. Luchtwegeninfecties met pneumokokken met verhoogde MIC-waarden voor penicilline-G kunnen doorgaans afdoende worden behandeld met hoge dosissen  $\beta$ -lactam antibiotica (1, 3). Amoxicilline (en derde generatie cefalosporines voor meningitis) zijn  $\beta$ -lactam antibiotica met een goede activiteit op pneumokokken.

De resultaten moeten gerelativeerd worden. De voornaamste bias is vermoedelijk de selectie van de patiënten. Het lijkt logisch dat men vooral na falen van een empirische therapie een cultuur met antibiogram zal laten uitvoeren.

**Globaal genomen observeerden we in 2014 geen grote veranderingen t.o.v. 2013.**

### **Materiaal en methode**

De onderzochte stammen zijn uitsluitend afkomstig van ambulante patiënten. Er werd slechts één isolaat per patiënt weerhouden per periode van 99 dagen (computerprogramma CEGEKA CORTEX). De gevoeligheidsbepalingen werden uitgevoerd met schijfjes en met de Vitek2 (2) volgens de CLSI-norm (3) of de EUCAST-norm (4). De intermediair-gevoelige stammen (gedeeltelijk onbepaalde gevoeligheid) werden niet bij de gevoeligen geteld. Door het resultaat te onderlijnen wordt er aangegeven dat er voor de bacteriesoort een aanzienlijk aantal intermediair-gevoelige stammen zijn.

### **Referenties**

1. Bishai W. 2002. The *in vivo* - *in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infections. JAC. 49:433-436.
2. Blanckaert H., Verhaegen J., Lontie M. 2000. Comparison of the VITEK 2 and the NCCLS disk diffusion susceptibility testing. 10th ECCMID, Poster:10/4, TuP232.
3. CLSI. 2014. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. M100-S24 Vol. 34 No. 1.
4. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) <http://www.eucast.org>
5. Strahilevitz J., Jacoby G., Hooper D., Robiscsek A. 2009. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. CMR. 22:664-689.

B. Van Meensel, H. Castryck, E. De Schouwer, M. Lontie

# Ten gronde

## Gynaecologie/Neurologie

### **Relatie tussen primaire amenorroe en macrocefalie**

Als de menarche uitblijft tot na de leeftijd van 16 jaar, of binnen 5 jaar na het begin van de borstontwikkeling, mits deze voor de leeftijd van 10 jaar aanwezig was, dan definieert men dit als primaire amenorroe. De differentiaaldiagnose kan zeer uiteenlopend zijn: van relatief onschuldig tot ernstig:

*Casus:* een jonge vrouw van 16 jaar en 9 maanden wordt door de perifere kinderarts naar het kinderendocrinologisch spreekuur verwezen omwille van vertraagde puberteitsontwikkeling en primaire amenorroe.

- Anamnese:
  - Omwille van astma en een kleine gestalte was ze al onder controle bij de kinderarts.
  - Thelarche (eerste borstontwikkeling) en pubarche (eerste schaambeharing) waren gestart op de leeftijd van 14 jaar.
  - Er blijkt sprake te zijn van cyclische buikpijn en vaginale afscheiding, maar geen menarche
  - Ze vertoont een ongestoorde psychomotorische ontwikkeling en volgt actueel het hoger beroeps-onderwijs.
  - Ze vertoont verder als enige klacht frequent optredende hoofdpijn, die licht in ernst toeneemt naarmate de dag vordert.
- Klinisch onderzoek:
  - We zien een niet-afwijkend geproportioneerde, enigszins adipeuze, jonge vrouw, zonder dysmorfieën.
  - Met 1,63 cm (-0,9 SD) valt de lengtegroei binnen het streefgebied.
  - Haar gewicht bedraagt 71,2 kg (+1,9 SD) en de puberteitsstadia volgens Tanner zijn M3P4.
  - De externe genitaliën en het neurologisch onderzoek zijn niet-afwijkend.
- Aanvullend onderzoek:
  - FT4: 14,1 pmol/l (10-23); TSH: 1,4 mE/l (0,5-5,0); FSH: 3,6 U/l (0,14-8,78); LH: < 1U/l (0,05-20,2); 17- $\beta$ -estradiol: < 0,04 nmol/l (0,04-1,38).
  - Waarden van de androgenen uit de bijniere, de ovaria of het perifere weefsel zijn niet-afwijkend, net zoals de prolactineconcentratie.
- MRI-scan van de hersenen:
  - Wordt uitgevoerd omwille van vermoeden van primaire amenorroe op basis van hypogonadotrop hypogonadisme.
  - Toont een triventriculaire hydrocefalus, die veroorzaakt is door een grote retrocerebellaire arachnoïdale cyste.
  - Toont ook een hypoplasie van de rechter cerebellaire hemisfeer en rechter cerebellaire pedunkel.
  - Er is sprake van druk op de hypothalamus door dilatatie van de derde ventrikel.

- Er is tevens sprake van uitrekking van de hypofysesteel door intrasellaire uitbolling van de derde ventrikel.
- De hypofyse tenslotte is nog goed zichtbaar.
- Diagnosestelling:  $\pm$  hypogonadotrop hypogonadisme op basis van een secundaire hydrocefalus door een retrocerebellaire arachnoïdale cyste
- Verdere aanpak:
  - Meting van de schedelomtrek: is op de leeftijd van 17 jaar en 5 maanden 63,5 cm (+4,9 SD), is dus fors te groot.
  - Aanvullend laboratoriumonderzoek: er zijn geen aanwijzingen voor additionele hypofysaire uitval.
  - Er volgt een verwijzing naar de neurochirurg die een endoscopische derde-ventriculocisternostomie verricht, welke ongecompliceerd verloopt.
- verdere evolutie:
  - Ze heeft na de drukverlagende operatie minder vaak last van hoofdpijn.
  - 8 maanden later treedt de menarche op, en nadien volgt een reguliere menstruatiecyclus.

*Definiëring:* macrocefalie is een schedelomvang van meer dan 2 SD boven het gemiddelde, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, en hiervoor komen talrijke aandoeningen in aanmerking:

- Toegenomen massa of hersenmassa:
  - Al dan niet familiale megalencefalie (te groot hersenvolume).
  - Syndromale aandoeningen o.a. neurocutane aandoeningen, PTEN-hamartoomsyndromen, neurocardio-facio-cutane aandoeningen en overgroei-syndromen.
  - Metabole syndromen zoals leukodystrofieën, organische acidurieën en lysosomale stapelingsziekten.
- Toegenomen hoeveelheid vocht of hersenvocht:
  - Hydrocefalus, benigne externe hydrocefalus, hygroom, bloedingen en arterioveneuze malformaties.
- Ruimte-innemende processen, namelijk tumoren en cysten.
- Overmatige botgroei of afwijkende schedelontwikkeling bij thalassemieën, skeletdysplasieën en overige al dan niet syndromale oorzaken.

*Incidentie en verwijzing:*

- Familiale megalencefalie, benigne externe hydrocefalus en hydrocefalus zijn op de kinderleeftijd de meest voorkomende oorzaken.
- Er zijn in Nederland nog geen officiële verwijsriteria voor kinderen met een toenemende schedelomtrek.
- De patiënt wordt over het algemeen vanuit het consultatiebureau naar de huisarts verwezen als de schedelomtrek meer dan 2,5 SD boven het gemiddelde bedraagt, of als 2 percentiellijnen doorkruist worden.



- Binnen de eerste 10 levensmaanden wordt het overgrote deel van de kinderen met een toegenomen schedelomtrek, op basis van intracranieële expansie, verwezen.
  - Men pleit er dan ook voor om de schedelomtrek te meten tot de leeftijd van 1 jaar.
  - Ook op latere leeftijd kan afbuiging van de groei-curve met doorkruising van percentiellijnen echter wijzen op pathologische afwijkingen.
  - Een meting van de schedelomtrek is nochtans eenvoudig en snel uit te voeren en daardoor kosteneffectief.

#### *Terug naar de casus:*

- De schedelomtrek bleek zijn toegenomen van 37 cm (0 SD) op de leeftijd van 4 weken tot 51,6 cm (+3,2 SD) bij de laatste controle op het consultatiebureau op de leeftijd van 16 maanden.
- Er vond destijds geen verwijzing plaats voor verdere evaluatie van de macrocefalie, maar de reden hiervoor is onbekend.
- Patiënte bezocht de jaren nadien meermaals de huisarts en de kinderarts omwille van astma en het achterblijven van de groei, maar die werd dan verklaard door hoge doses inhalatiecorticosteroiden, terwijl de schedelomtrek nooit gemeten werd.
- De hydrocefalus had dus eerder aan het licht kunnen komen als ze in de eerste levensjaren verwezen was en als de schedelomtrek tijdens een van de daaropvolgende consulten gemeten was.
  - Het is natuurlijk achteraf niet met zekerheid te concluderen of dit tot neurochirurgisch ingrijpen geleid zou hebben en of dan de primaire amenorroe voorkomen zou geweest zijn.
  - Deze ziektegeschiedenis illustreert wel het belang van het meten en evalueren van de schedelomtrek bij pediatrie patiënten, ook na het eerste levensjaar.

#### *Pathofysiologie:*

- Er zijn meerdere endocriene stoornissen die met hydrocefalie gepaard kunnen gaan:
  - o.a. primaire en secundaire amenorroe, pubertas praecox en pubertas tarda, secundaire hypothyreoïdie en groeihormoonsecretiestoornissen.
  - Ze kunnen ontstaan op het niveau van de hypothalamus, de hypofysesteel of de hypofyse, bvb. het secundaire lege-sellasyndroom.
- In het geval van de casus lag de oorzaak waarschijnlijk op het niveau van de hypothalamus, vermits de hypofyse goed zichtbaar was op de MRI-scan en er geen andere hypofysaire functiestoornissen gevonden werden (= **hypothalamie amenorroe**):
  - Er is hiervan bekend dat de menstruatie vaak maanden na een drukverlagende operatie weer spontaan op gang komt.
  - Het pathofysiologische mechanisme is echter tot op heden nog niet volledig opgeklaard.

nissen gevonden werden (= **hypothalamie amenorroe**):

- Men veronderstelt dat er door de toegenomen druk van de vergrote derde ventrikel op de gonadotrofine-releasinghormoon (GnRH)-producerende neuronen in de ventrale hypothalamus een functiestoornis optreedt:
  - De GnRH-producerende cellen van de mediane eminentie (in de proximale hypofysesteel) blijven hierbij gespaard.
  - Fit zou resulteren in een relatieve GnRH-deficiëntie, waarbij namelijk de pulsatiele secretie van GnRH verloren gaat.
  - De niet-pulsatiele GnRH-secretie verklaart de nog resterende mate van gonadotrope stimulatie, iets wat de laboratoriumuitslagen en de puberteitsontwikkeling in het geval van de casus verklaren.
- Het neurologisch onderzoek kan bij een langzaam progressieve hydrocefalus volstrekt ongestoord verlopen.
- In het geval van bovenstaande casus werden ook geen neurologische symptomen gezien, buiten lichte hoofdpijn.
  - Haar klachten waren nooit zo hevig geweest dat ze hiervoor een arts consulteerde.
  - Ze vertelde echter wel dat ze na de ventriculostomie veel minder vaak moe was en dat ze minder vaak hoofdpijn had.

#### *Besluit:*

- Ook na het eerste levensjaar is het meten van de schedelomtrek een waardevolle, eenvoudige en kosteneffectieve handeling, die idealiter gebeurt bij alle pediatrie patiënten die door een kinderarts gezien worden.
- Bij vaststelling van een afwijkend groeipatroon moet men ofwel verwijzen, ofwel een aanvullende diagnostiek laten plaatsvinden.
- Bij primaire amenorroe en lage gonadotropineconcentraties (centraal hypogonadisme) moet er altijd beeldvormend onderzoek van de hersenen worden verricht, kwestie van intracranieële pathologische afwijkingen uit te sluiten.

Ned Tijdschr Geneeskd 16 augustus 2014 pag. 1440-1444.

## Medische Beeldvorming en Economie

### ***Kan en gaat de CT-scan de conventionele röntgendiagnostiek in de toekomst vervangen?***

In de jaren 70 begon men met de ontwikkeling van CT-scanners met meerdere detectoren waardoor het mogelijk werd om in korte tijd een groter lichaamsgebied te scannen.

#### *Een paar cijfers:*

- Het aantal CT-scans in Nederland is verdubbeld van 600.000 in 2002 naar 1,2 miljoen in 2010.
- Er bestaan spijtig genoeg geen prospectieve studies naar de carcinogene effecten van röntgenstraling, maar toch moet de stralingsdosis per CT-scan tot een minimum beperkt worden:
  - De stralingsdosis van een thoraxfoto bedraagt ongeveer 0,05-0,24 millisievert.
  - De dosis van een CT-scan van de thorax kan echter oplopen tot meer dan 10 millisievert.



- De mogelijkheid zit er echter in om CT-scans te maken met een vergelijkbare stralingsdosis als die van de conventionele röntgenfoto's:
  - In de toekomst zal de rol van röntgenstraling dus van ondergeschikt belang worden.
  - Dat zal er ook toe leiden dat conventionele foto's in toenemende mate vervangen worden door lage dosis-CT-scans.

#### *Hoe zit het met de nieuwe mogelijkheden?*

- Er zijn de afgelopen jaren diverse nieuwe technieken ontwikkeld met als doel om de stralingsdosis van CT-scans te verlagen en de beeldkwaliteit te verbeteren:
  - Belangrijk was ook dat bewegingen van de patiënt tot minder verstoring leidden van de beeldkwaliteit.
  - Door toename van het aantal detectoren brengen bvb. de nieuwste CT-scanners het ganse hart binnen de duur van 1 hartslag in beeld.
- De stralingsdosis hangt af van de spanning (voltage) en de stroomsterkte (amperage) van de röntgenbuis.
- Nieuwe CT-scanners passen de spanning en de stroomsterkte automatisch aan op het te scannen lichaamsgebied:
  - Kleine patiënten krijgen daardoor afhankelijk van het gewicht of de BMI minder straling dan grote patiënten.
  - Anderzijds worden lichaamsdelen die weinig straling nodig hebben om goed te worden afgebeeld, zoals de longen, ook minder blootgesteld aan straling.
  - Hierdoor vermindert de totale hoeveelheid straling, zonder dat er op de diagnostische waarde ingeleverd wordt.
  - Spanning en stroomsterkte kunnen alleen automatisch aangepast worden op CT-scanners van de nieuwste generatie, wat maakt dat deze techniek op dit ogenblik nog niet overal beschikbaar is.
- De manier waarop de uiteindelijke beelden gereconstrueerd worden uit de afzonderlijke attenuatieprofielen is een andere belangrijke verbetering van CT-scanners:
  - Een CT-scanner genereert complexe data die in beelden worden omgezet.
  - Sinds de jaren 70 is de standaardreconstructietechniek waarmee CT-data in beelden omgezet worden eenvoudig en vrijwel niet veranderd.
- Iteratieve reconstructie is een geavanceerde methode die meer informatie haalt uit deze complexe data:
  - Het principe ervan werd al in de jaren 70 beschreven, maar kon niet toegepast worden door gebrek aan rekenkracht van de CT-hardware.
  - Recent zijn er door verbeterde rekenkracht diverse iteratieve reconstructietechnieken op de markt gebracht die het mogelijk maken om de stralingsdosis met 23-76 % te verminderen.
  - Hangt af van de indicatie, het gescande lichaamsgebied en het type iteratieve reconstructie.
- De detectie van de energieniveaus van röntgenfotonen is een van de nieuwste en meest veelbelovende technieken op het gebied van CT:

- Detectoren maakten voorheen geen onderscheid tussen energiever verschillen van röntgenfotonen.
- Met de nieuwste scanners die in staat zijn om laag- en hoogenergetische fotonen van elkaar te onderscheiden is dit proces verbeterd.
- Deze ontwikkeling zal doorgaan naar scanners die de energieniveaus van individuele fotonen meten.
- Dit zorgt voor een sterke verbetering in contrast, beter onderscheid tussen niet-afwijkend en pathologisch weefsel, en een nog lagere stralingsdosis.
- Kan bvb. toegepast worden om de perfusie van het myocard weer te geven bij verdenking op coronair lijden of de longperfusie bij verdenking op longembolieën.

#### *Verdere vooruitzichten:*

- Het is mogelijk om met de nieuwste technieken CT-scans te maken met lage stralingsdoses van minder dan 1 millisievert:
  - Dat is vergelijkbaar met de dosis van conventionele foto's.
  - Groot voordeel hiervan is dat CT-scans meer informatie geven door de 3-dimensionale opname.
- De stralingsdosis zal in de toekomst geen beperking meer vormen voor het maken van CT-scans:
  - Daardoor zullen de indicaties voor het aanvragen van CT-scans ruimer worden.
  - Zo zal men bij verdenking op fracturen die moeilijk te beoordelen zijn op conventionele röntgenfoto's, zoals scafoïd-, rib- en voetfracturen, in de toekomst kunnen overwegen om direct een CT-scan aan te vragen.
  - CT-scans zullen dus in de toekomst in steeds grotere mate conventionele röntgenopnames vervangen.
  - Dit geeft betere diagnostische mogelijkheden, waardoor gericht kan worden behandeld.
- Bij patiënten met onderliggend longlijden of een afweerstoornis is het bvb. moeilijk of niet mogelijk om een pneumonie te detecteren met een thoraxfoto:
  - In die gevallen kan een lage dosis-CT-scan uitkomst bieden.
  - Deze nieuwe technieken zullen ook een belangrijke bijdrage gaan leveren aan het zo laag mogelijk houden van de stralingsdosis bij long- en colonkankerscreening met CT.
- De in dit artikel besproken technieken zijn nog maar pas beschikbaar gekomen:
  - Maakt dat er nog veel onderzoek dient plaats te vinden naar vervanging van conventionele röntgenopnames door CT-scans.
  - Voor lichaamsdelen met grote contrasten tussen de weefsels, zoals de longen (lucht versus longweefsel) zijn de eerste resultaten echter veelbelovend.
  - Er zijn ook lichaamsdelen waar de contrasten minder groot zijn, zoals de buik, en die zijn moeilijker af te beelden met een lage stralingsdosis.
  - Er is dus verder onderzoek nodig naar de exacte manier van dosisreductie.
- Een CT-scan is op dit ogenblik meer dan 3 keer zo duur als een conventionele röntgenopname:
  - Het is echter mogelijk om door nieuwere technieken sneller te scannen.

- o De verwachting is ook dat radiologen vaker zullen geholpen worden door beeldbewerkers en computerondersteuning.
- o Dit kan leiden tot een afname in de kosten, maar dat moet nog onderzocht worden.

#### Besluit:

- Er is de laatste jaren een sterke toename te noteren van het aantal CT-scans en daarmee ook de blootstelling aan röntgenstraling.
- Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe dosisverlagende technieken, waarmee het mogelijk wordt om CT-scans te maken met een lage stralingsdosis die deze van conventionele röntgenfoto's benadert.

lingsdosis die deze van conventionele röntgenfoto's benadert.

- De indicaties voor het maken van CT-scans zullen toenemen omdat de blootstelling aan röntgenstraling vrijwel geen rol meer zal spelen.
  - o CT-diagnostiek zal dus in toenemende mate conventionele röntgendiagnostiek vervangen.
  - o De kosten en opbrengsten van dergelijke strategie moeten echter onderzocht worden.

Ned Tijdschr Geneeskd 23 augustus 2014 pag. 1481-1483.

## Gastro-Enterologie

### **Endoscopische transpapillaire galblaasdrainage via de *pigtail* stent**

Voor de behandeling van acute cholecystitis en symptomatisch galsteenlijden geldt nog altijd de gouden standaard van een al dan niet laparoscopische cholecystectomie.

- De postoperatieve mortaliteit loopt bij oudere patiënten of bij patiënten met een ernstige comorbiditeit zoals levercirrose of cardiopulmonale ziekte echter op tot 14-30 %.
- Percutane transhepatische of transperitoneale galblaasdrainage is een alternatieve behandeling voor decompressie van de galblaas bij patiënten met een acute cholecystitis.
  - o Het risico op een recidief van cholecystitis is na deze behandeling echter hoog, tot 33 %.
  - o Externe drainage is bij patiënten met coagulopathie of trombocytopenie te riskant wegens een verhoogd bloedingsrisico door het percutaan aanprikken van de galblaas.
  - o Er zijn nog andere nadelen van percutane drainage zoals het risico op draindislocatie, gallekkage en de duur dat de drain in situ moet blijven voor rijping van het fisteltraject.
  - o Dat gaat minimaal om 3 weken en gaat gepaard met een lagere kwaliteit van leven.
- Het lijkt daarom gewenst dat er nog een alternatieve aanpak komt voor deze klasse van patiënten.

#### *Endoscopische transpapillaire galblaasdrainage:*

- Betreft een nieuwe, relatief non-invasieve behandeling voor patiënten met symptomatisch galsteenlijden of acute cholecystitis en een verhoogd operatierisico.
- Een **pigtail-stent** wordt vanaf de papilla duodeni major (papil van Vater) tot in de galblaas geplaatst zodat galdrainage via de anatomische route gewaarborgd kan worden:
  - o Er gebeurt een endoscopische retrograde cholangiografie (ERC) waarna er een dubbele pigtailstent met een diameter van 7 French (= ongeveer 2 mm) over een voerdraad wordt opgevoerd.
  - o De krullen aan de uiteindes van de pigtailstent worden bij het terugtrekken van de voerdraad in respectievelijk de galblaas en het duodenum ontplooid.
  - o Nadien wordt de ligging via medische beeldvorming geëvalueerd.

- o Om het risico op een post-ERCP-pancreatitis zo laag mogelijk te houden wordt een papillotomie aangeraden, als de stolling dit ten minste toelaat.

#### *Welke zijn de indicaties ?*

- Zowel acalculouse als calculouse cholecystitis, als symptomatisch galsteenlijden worden beschreven bij patiënten met een hoog operatierisico:
  - o Zo'n hoog risico heeft men bij een hoge ASA-classificatie (klasse 3-4), een scoresysteem dat het algemeen operatierisico van de patiënt weergeeft aan de hand van verschillende patiëntenkenmerken.
  - o Er kan ook een tijdelijk verhoogd operatierisico bestaan, naast een relatief lage ASA-klasse, bvb. bij gebruik van antistollingsmiddelen na recent myocardinfarct of een longembolie.
- In dat geval kan plaatsing van een pigtailstent tijdelijk galdrainage waarborgen tot op het ogenblik van een cholecystectomie in een later stadium.
- De stent kan dan de dag voor de operatie verwijderd worden met ERC.

#### *Welk is dan het nuteffect van zo'n stent?*

- De stent voorkomt galsteenmigratie vanuit de galblaas naar de ductus cysticus en ductus choledochus.
  - o Hierdoor kunnen galstenen de galblaas niet afsluiten, waardoor een cholecystitis voorkomen wordt.
  - o Verder blijkt dat de ductus cysticus door de stent als het ware wordt rechtgetrokken, wat maakt dat deze niet meer afknikt, en dat voorkomt eveneens de ontwikkeling van een cholecystitis.
- Er is nog een ander voordeel voor patiënten met een hoge ASA-classificatie: ze hoeven niet onder algehele narcose te worden gebracht, waardoor deze procedure relatief weinig belastend is.

#### *Wat weet men over de effectiviteit en/of klinisch succes?*

- Uit een recent verschenen onderzoek bij patiënten > 65 jaar met acute cholecystitis (n = 46) blijkt dat er een technisch succes is van 77,5 % en een klinisch succes van 96,7 %, ligt dus hoog.
- Er bestaan nog andere onderzoeken die eveneens hoge klinische succespercentages tonen.
  - o Slechts een klein aantal van de patiënten ontwikkelt dus opnieuw klachten bij een technisch succesvolle plaatsing van een pigtailstent.
  - o Er zijn echter tot nog toe alleen kleine retrospectieve studies verricht bij patiënten bij wie percutane

ne drainage niet mogelijk is, namelijk bij patiënten met leverfalen in een eindfase.

- Het tijdstip van de plaatsing is bepalend voor het technische succes:
  - Gebeurt dit in een acute setting, dan kan canulatie van de ductus cysticus bemoeilijkt worden door de aanwezigheid van galsediment (sludge), knikken (kinking) en stricturen van de galwegen.
  - Als er echter een eerdere primaire behandeling heeft plaatsgevonden, zoals percutane drainage, dan worden er hoge technische succespercentages behaald die tot 100 % oplopen.
- Stentmigratie, stentocclusie en de ontwikkeling van een post-ERC-pancreatitis worden als mogelijke complicaties beschreven:
  - Als de stolling het toelaat, wordt ter preventie een papillotomie aangeraden.
  - Risico op post-ERC-pancreatitis blijft echter bestaan met een kans van 3 % per verrichte ERC.
- Occlusie van de stent gebeurt vrij snel, maar dat is niet klinisch relevant:
  - De gal blijft immers als het ware langs de stent stromen, al dan niet via de capillaire werking.
  - De stent voorkomt vooral dat er stenen naar de ductus cysticus migreren.
- Er bestaan follow-upstudies, die patiënten volgden van 1 tot maximaal 5 jaar, en die een recidievrij be-

loop vonden bij respectievelijk 80 % (16/20) en 96,7 % (30/31) van de patiënten.

- Vervanging van de pigtailstent kan opnieuw een risico geven op complicaties, zoals een post-ERC-pancreatitis, en daarom is een afwachtend beleid ten aanzien van stentvervanging voldoende.

*Is de techniek moeilijk te leren?*

- Bij symptomatisch galsteenlijden zonder acute cholecystitis of na een eerder ondergane percutane galblaasdrainage, is de techniek voor een ervaren mdl-arts goed uitvoerbaar, de galblaas is dan immers niet ontstoken.
- Bij een acute cholecystitis of bij aanwezigheid van vastzittende galstenen kan canulatie van de ductus cysticus echter technisch lastig zijn, wat leidt tot lagere technische succespercentages.
- Volgens de literatuur is de leercurve van de techniek nochtans steil, maar voornamelijk geldt het advies om de galblaasdrainage te laten uitvoeren door ervaren mdl-endoscopisten.

*Besluit:* om de waarde van deze nieuwe techniek goed te kunnen beoordelen, is een prospectieve gerandomiseerde multicentrische trial nodig, want slechts dan kan blijken of deze techniek tot de gangbare medische praktijk zal gaan behoren.

Ned Tijdschr Geneesk 30 augustus 2014 pag. 1512-1514.

## Neurologie

### **GPN: klassieke vorm en vorm met onderliggende oorzaak**

Meestal is de oorzaak van een neuralgie onbekend, maar soms wordt ze veroorzaakt door een onderliggende pathologie.

*Casus:* een patiënt, 58 jaar, wordt door de huisarts naar de dienst Spoedgevallen verwezen wegens sinds 6 weken bestaande continue progressieve pijn bij het rechteroor, die doortrekt naar de rechteronderkaak en de rechterzijde van de hals.

- Anamnese:
  - Patiënt transpireert bovenmatig tijdens het eten van warm voedsel aan de rechterzijde van de hals en het gelaat.
  - Hij vertoonde kortdurend slikproblemen, maar die zijn vanzelf overgegaan.
  - Sinds 2 weken is er sprake van een aanvalsgewijze, snerpande pijn gedurende enkele minuten in hetzelfde gebied, en niezen kan zo'n aanval uitlokken.
  - Soms krijgt hij tijdens een aanval een licht gevoel in het hoofd, waarna hij tijdens korte tijd het bewustzijn verliest.
  - Daarna is hij direct helder en er worden geen trekkingen geobserveerd.
  - Voorgeschiedenis: een TIA in de linkerhemisfeer en een bovenbeenamputatie links na een ongeval.
  - De huisarts schreef onder de werkdiagnose *neuralgie* Pregabaline tot 150 mg 2 dd. voor, maar dit heeft geen effect op de pijn.

- Neurologisch onderzoek:
  - Men vindt een geringe anisocorie ten nadele van rechts.
  - Ptosis en blikbeperking zijn daarentegen afwezig.
  - Peauriculaire compressie rechts doet de pijn toenemen.
- Diagnosestelling:
  - Men denkt aan een glossopharyngeusneuralgie (GPN) of een trigeminusneuralgie.
    - De secundair optredende syncope lijkt meest te passen bij een GPN.
    - De continue zeurende pijn is eerder atypisch voor een klassieke GPN.
  - Het kan ook gaan om een afwijking aan de kaak of het KNO-gebied.
- Differentiaaldiagnose:
  - In eerste instantie wordt gedacht aan een neoplasma in het brughoekgebied.
  - Kan gaan om een hoofd-halstumor, Arnold-Chiari-malformatie of een infectieuze oorzaak.
- Oriënterend laboratoriumonderzoek: er is een geringe leukocytose ( $11,2 \times 10^9/l$ ), verder oké.
- Verwijzing naar de KNO-arts:
  - Vindt bij palpatie een harde massa superieur en anterieur van de processus alveolaris van de bovenkaak.
  - Deze bevindt zich ter hoogte van de diepe kwab van de glandula parotis rechts.
- CT-scan van het aangezicht + daaropvolgende MRI-scan van de hals:

- Men ziet een bolvormige massa in de regio van de masticatorloge en een diepe kwab van de glandula parotis rechts.
- Deze breidt zich uit naar retrofaryngeaal en naar de carotisloge met compressie op de N. glossopharyngeus en de A. carotis interna rechts.
- In de halstreek zijn er meerdere vergrote lymfeklieren te vinden.
- PET-CT-scan:
  - Toont longmetastasen beiderzijds.
  - Toont lymfekliermetastasen in de hals en supraclaviculair.
- Cytologische punctie van de massa bij de glandula parotis: levert te weinig materiaal op voor een diagnosestelling.
- Histopathologisch onderzoek van een vergrote halsklier: toont verdenking op een metastase van een adenocarcinoom.
- Verdere evolutie:
  - Meest waarschijnlijke diagnose is een primaire speekselklier tumor, maar een metastase van een longcarcinoom kan niet volledig uitgesloten worden.
  - Een second opinion in het Antoni van Leeuwenhoek geeft hierover geen uitsluitel.
  - Hij krijgt palliatieve radiotherapie op de parotisloge en de hals rechts en daarmee wordt hij vrijwel pijnvrij en er treden geen wegrakingen meer op.
  - Palliatieve chemotherapie zou alleen maar zinvol zijn als het ging om een metastase van een longcarcinoom.
  - Patiënt kiest ervoor om deze behandeling niet te ondergaan en om niet onder controle bij het ziekenhuis te blijven.

*Definitie van de klassieke GPN volgens de richtlijnen van de International Headache Society*

- **Criterium A:** pijnaanvallen die voldoen aan de criteria B en C en die een fractie van een seconde tot 2 minuten duren.
- **Criterium B:** de pijn heeft elk van de volgende kenmerken:
  - Unilaterale locatie.
  - Distributie binnen het achterste deel van de tong, tonsillaire fossa, farynx of onderkaak en/of in het oor.
  - Scherpe, stekende en ernstige pijn.
  - Luxatie door kauwen, praten, hoesten en/of geeuwen.
- **Criterium C:** de aanvallen zijn stereotiep bij de individuele patiënt.
- **Criterium D:** er zijn geen neurologische afwijkingen.
- **Criterium E:** de klachten zijn niet het gevolg van een andere stoornis.

*Incidentie en etiologie van GPN:*

- Het gaat om een zeldzaam ziektebeeld met een incidentie van 0,8 per 100.000 personen per jaar.
- Meestal ziet men de idiopathische of klassieke vorm van GPN = zonder aanwijsbare onderliggende oorzaak.
- Continue zeurende pijn en afwijkingen bij neurologisch onderzoek zijn onderscheidende kenmerken

die in de richting van een onderliggende oorzaak wijzen.

*Klinische presentatie:*

- GPN wordt gekenmerkt door stereotiepe pijn met een karakteristieke distributie.
- Komt voor in clusters van weken tot maanden met remissies van maanden tot jaren.
- Er kunnen excessieve vagale reacties voorkomen tijdens of net na een aanval, en die kunnen leiden tot bradycardie, syncope, epileptische insulpen en zelfs een aritmie:
  - Treedt op bij circa 10 % van de patiënten en wordt ook wel vagoglossopharyngeale neuralgie genoemd.
  - Mogelijk is de vagale reactie het gevolg van verbindingen tussen de N. glossopharyngeus en de N. vagus met vezels van de sinus caroticus of een verloop van prikkels van de N. glossopharyngeus via de tractus solitarius naar de N. vagus.
- Er bestaan nog andere zeldzame begeleidende verschijnselen:
  - Vertigo, sensibele stoornissen in het verloop van de N. glossopharyngeus, hoesten, heesheid en inspiratoire stridor.
  - Er zijn ook autonome verschijnselen door overprikkeling van de parasympaticus zoals braken, tranen, zweten, speekselvloed, roodheid en ipsilaterale miosis.
- Specifieke triggers kunnen de aanvallen uitlokken, en daarbij is de gedachte dat niet zozeer de handeling de uitlokkende factor is, maar dat passage van voedsel of speeksel de innervatiezones van de N. glossopharyngeus prikkelen.

*Even terug naar de casus:*

- De ipsilaterale miosis bij patiënt wordt geïnterpreteerd als een partieel syndroom van Horner door compressie van de tumor op de sympatische vezels langs de A. carotis interna.
- Minder waarschijnlijk is een overprikkeling van de parasympaticus in het kader van GPN, omdat die ook aanwezig is buiten de neuralgische episodes.

*Definitie van een GPN op basis van een onderliggende oorzaak volgens de richtlijnen van de International Headache Society*

- **Criteria A, B en C:** idem als voor de klassieke vorm, maar zeurende pijn mag tussen neuralgische episodes wel voorkomen, evenals sensibele afwijkingen in het distributiegebied van de N. glossopharyngeus.
- **Criterium D:** er is een onderliggende oorzaak aangetoond.

*Bij verdenking op een onderliggende oorzaak:*

- Vormt indicatie voor beeldvormend onderzoek bij middel van een MRI- of CT-scan + een gedegen KNO-onderzoek.
- Vermoedt men een infectie, dan moet men ook oriënterend laboratoriumonderzoek verrichten.

*Differentiaaldiagnose van onderliggende pathologie bij GPN = breed:*

- Omvat compressie door neoplasmata in het brughoekgebied en structurele afwijkingen zoals hoofdhalmstomoren of een Arnold-Chiari-malformatie.
- Infecties zijn ook mogelijk, naast inflammatoire aandoeningen, trauma, een geëlongeerd processus styloïdeus (Eagle-syndroom) en iatrogene afwijkingen inclusief post-radiatieschade.
- In tegenstelling tot bij trigeminusneuralgie wordt een neurovasculair conflict zelden beschreven.

#### Behandeling bij GPN:

- Eerste keuze is neuropathische pijnstilling:

- Tussen de verschillende neuropathische pijnmedicijnen onderling is er geen bewezen verschil in effectiviteit.
- Naar analogie met de trigeminusneuralgie zal men vaak starten met Carbamazepine.
- Men kan de vagale reacties doen afnemen door behandeling met atropine.
- Bij een onderliggende oorzaak wordt de behandeling hierop gericht, waarbij palliatieve radiotherapie of een zenuwblokkade uitkomst kan bieden bij maligniteiten.

Ned Tijdschr Geneeskd 6 september 2014 pag. 1558-1561

## Farmacologie

### Arteriële trombotische aandoeningen: kunnen acetylsalicylzuur en NSAID's samen?

Het EMA (European Medicines Agency) heeft in 2013 mede op basis van de onderzoeksgegevens uit de CNT-studie (= een meta-analyse van individuele patiëntengegevens in gerandomiseerde klinische onderzoeken naar de bijwerkingen van NSAID's) het gebruik van Diclofenac niet meer toegestaan bij patiënten met arteriële trombotische aandoeningen:

- Meestal gebruiken deze patiënten preventief als trombocytenuitremmer een lage dosis acetylsalicylzuur.
- Na gebruik van Diclofenac bleek het risico op arteriële trombotische aandoeningen verhoogd.
- Om diezelfde reden waren coxibs eerder al tegen aangewezen voor patiënten bekend met arteriële trombotische aandoeningen.
- Bedoeling is om in dit artikel uit te leggen waarom **Diclofenac** en **cyclo-oxygenase (COX)-2-remmers (coxibs)** juist de voorkeur verdienen bij patiënten die acetylsalicylzuur gebruiken.

#### Welke zijn de farmacologische eigenschappen van NSAID's?

- Ze blokkeren het iso-enzym COX-2 en daarnaast in mindere of meerder mate het iso-enzym COX-1.
  - De COX-2-selectiviteit neemt af in de volgorde coxibs > Diclofenac > Ibuprofen > Naproxen.
  - Remming van COX-2 veroorzaakt het pijnstillende en ontstekingswerende effect van NSAID's.
  - Ze verminderen daardoor de productie van prostaglandines en verhogen de prikkelrempel voor pijn en ontstekingsverschijnselen.
- Remming van COX-2 vermindert echter ook de productie van prostacycline, en dat is de fysiologische antagonist van tromboxaan.
  - Geeft een pro-trombotisch effect door vasoconstrictie, stimulatie van trombocytenuitremming en proliferatie van glad spierweefsel in de wand van bloedvaten, vooral bij langdurig gebruik.
  - Het pijnstillend effect van NSAID's is dus direct gekoppeld aan een pro-trombotisch effect.
- Als het NSAID tegelijkertijd COX-1 voldoende remt om de plaatjesfunctie te laten afnemen, dan kan dit pro-trombotisch effect verminderd worden:
  - Er is hiervoor echter ten minste 95 % remming nodig van COX-1 in de bloedplaatjes.

- Coxibs en Diclofenac bereiken zo'n sterke remming nooit en Ibuprofen bereikt zo'n remming slechts gedurende een deel van het doseringsinterval.
- Afgezien van acetylsalicylzuur is Naproxen het enige NSAID waarmee een dergelijke remming van de tromboxaanproductie bereikt kan worden en gedurende het ganse doseringsinterval kan blijven bestaan, maar enkel bij een hoge dosis en slechts bij een deel van de proefpersonen.
- Verklaart waarom in de CNT-meta-analyse de kans op cardiovasculaire complicaties alleen significant verhoogd was met coxibs en Diclofenac, niet significant verhoogd met Ibuprofen en gemiddeld niet verhoogd of verlaagd met Naproxen.
- Het is dus op basis van deze onderzoeksgegevens terecht dat behalve coxibs nu ook Diclofenac afgeraden wordt bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren.

#### Interactie met acetylsalicylzuur:

- Het ligt heel anders bij patiënten die als tromboprotaxie een lage dosis acetylsalicylzuur gebruiken:
  - Om tromboprotaxie te bekomen moet de tromboxaanconcentratie gedurende het ganse doseringsinterval lager liggen dan 10 µg/l.
  - Enkel acetylsalicylzuur bereikt dit via de irreversibele remming van de tromboxaansynthese.
  - Gebeurt dus niet via de reversibele remming van de tromboxaansynthese door alle andere NSAID's.
  - Acetylsalicylzuur is een bijzondere NSAID, die bij lage dosis vrijwel uitsluitend COX-1 remt, en deze lage dosis is bewezen effectief als tromboprotaxie van arteriële trombotische aandoeningen.
- Dit profylactisch effect kan door sommige NSAID's geantagoniseerd worden door blokkeren van de toegang van acetylsalicylzuur tot de actieve bindingsplaats in het COX-1-enzym:
  - Anders gezegd, Ibuprofen of Naproxen houden het COX-1-enzym al bezet, wat maakt dat acetylsalicylzuur er niet meer bij kan.
  - Dit gebeurt namelijk bij NSAID's met een hoge affiniteit voor COX-1 en een snelle absorptie na orale toediening, o.a. bij Ibuprofen en Naproxen.
  - Deze middelen kunnen zo beletten dat acetylsalicylzuur voldoende COX-1-enzymen blokkeert om de tromboxaanspiegel onder de 10 µg/l te houden, en dat gebeurt **niet** met coxibs en Diclofenac.



- Ibuprofen of Naproxen verhinderen zelf de aanmaak van tromboxaan, zolang ze zelf het COX-1-enzym bezetten, maar hun binding is reversibel:
  - Als dan de halfwaardetijd van het NSAID kort is, zoals bij Ibuprofen, dan kan er na het vrijkomen van het COX-1-enzym toch nog voldoende tromboxaan gevormd worden voor een prothrombotisch effect.
  - Dat is met Naproxen veel minder het geval, omdat de halfwaardetijd hier veel langer is.
  - Maakt dan ook dat de interactie van acetylsalicylzuur met Naproxen potentieel minder gevaarlijk is dan met Ibuprofen.
- Het is niet meer zeker dat er nog een tromboprolactisch effect bestaat als de remming van de maximale tromboxaanproductie door interactie van acetylsalicylzuur met een NSAID minder sterk is dan de remming door acetylsalicylzuur alleen:
  - Bij indicatie voor zowel een lage dosis acetylsalicylzuur als een NSAID is de keus dus beperkt tot NSAID's die géén farmacodynamische interactie geven met acetylsalicylzuur, o.a. coxibs of Diclofenac.
  - Er werd bij gezonde vrijwilligers een farmacodynamische interactie aangetoond van acetylsalicylzuur met Ibuprofen en met Naproxen, maar niet met diclofenac of Rofecoxib.
  - Ook bij patiënten met artrose + stabiele ischämische hartziekte werd deze interactie aangetoond met Ibuprofen, maar niet met Celecoxib.

#### *Klinische aanwijzingen voor relevantie van de interactie:*

- Wat betreft de farmacodynamische interactie tussen beiden is er nooit een onderzoek geweest om aan te tonen of er mogelijk wijze een toename zou kunnen zijn van het risico op arteriële trombotische aandoeningen, maar er bestaan naast de farmacologische argumenten daarvoor wel klinische aanwijzingen:

- Men vond in een post-hocanalyse van de TARGET-studie dat 2,14 % van de patiënten met Ibuprofen en acetylsalicylzuur een cardiovasculaire complicatie kreeg.
  - Daartegenover stond dat slechts 0,25 % van de patiënten met acetylsalicylzuur en Lumiracoxib deze complicatie kreeg ( $p = 0,038$ ).
  - Combineren met Ibuprofen leidde dus tot significant meer cardiovasculaire complicaties dan combinatie met Lumiracoxib, dat geen farmacodynamische interactie geeft met acetylsalicylzuur.
- Er is ook nog een post-hocanalyse van de CLASS-studie:
  - Bij gebruik van Celecoxib was het risico op cardiovasculaire complicaties hoger als de patiënten die tevens acetylsalicylzuur gebruikten uitgesloten werden.
  - Dit suggereert dat het antitrombotische effect van acetylsalicylzuur blijft bestaan als het met Celecoxib gecombineerd wordt.

#### *Standpunt van de FDA:*

- Deze heeft in 2006 al aanbevolen om acetylsalicylzuur enkel te combineren met NSAID's waarvan aangetoond is dat ze deze interactie (= competitie om het COX-1-enzym) niet vertonen:
  - Other nonselective over-the-counter NSAID's (than Ibuprofen) should be viewed as having potential to interfere with the antiplatelet effect of lowdose aspirin unless proven otherwise
  - In feite hebben EMA en CBG (= het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) in hun verklaring van 2013 nagelaten om dit afwijkend standpunt van de FDA te vermelden.

*Conclusie:* Diclofenac en coxibs hebben bij patiënten met een indicatie voor trombofylaxe met acetylsalicylzuur de voorkeur.

Ned Tijdschr Geneesk 13 september 2014 pag. 1572-1574.

## Infectieziekten / Dagelijkse Praktijk

### ***Varicella in de verschillende leeftijdsgroepen***

In feite is waterpokken of een primo-infectie met het varicella zostervirus (VZV, zijnde één van de herpesvirussen) een zeer besmettelijke, maar over het algemeen onschuldige kinderziekte.

#### *Incidentie:*

- 80-90 % van de blootgestelde seronegatieve patiënten krijgt waterpokken.
- Meer dan 95 % van de 12-jarigen heeft waterpokken doorgemaakt.

#### *Klinische presentatie:*

- De incubatietijd bedraagt na binnendringen van het virus in de nasofarynx 10 tot 21 dagen.
- Een plots begin is kenmerkend voor de ziekte:
  - Soms gebeurt dit na een enkele dagen durende prodromale fase met koorts en een griepachtig beeld.

- Soms gebeurt dit met een dag roodheid van de huid.
- Huiduitslag ontwikkelt zich na enkele dagen koorts.
  - Deze begint op hoofd en romp, met bultjes die zich tot blaasjes ontwikkelen.
  - Dit gebeurt asynchroon, en dat is kenmerkend voor waterpokken.
  - Hierdoor zijn er verschillende stadia waarneembaar op de huid.
  - De blaasjes zijn na enkele dagen ingedroogd, en na 7-10 dagen vallen de korstjes af.
- In het algemeen zijn de symptomen van waterpokken bij volwassenen heviger:
  - 5-15 % krijgt een griepachtig beeld.
  - Er bestaat ook een grotere kans op een moeilijk behandelbare varicellapneumonie.
  - Bacteriële surinfectie is een andere mogelijk complicatie, naast acute cerebellaire ataxie en encefalitis, maar deze laatste twee zijn immuungemedieerd.



- Bij waterpokken bij patiënten ouder dan 5 jaar gebeuren er jaarlijks ongeveer 130 opnames.
  - Bij 1,3 % gaat het om een pneumonie en bij 0,2 % om een encefalitis.
  - Bij 15,9 % gaat het om andere complicaties.

*Risicogroepen bij volwassenen bij wie de ziekte ernstig kan verlopen:*

- Zwangeren zonder waterpokken in de anamnese.
- Patiënten met een aangeboren of verworven immuundeficiëntie, o.a. primaire of verworven T-celdeficiëntie, hiv-positieve patiënten, patiënten met chemotherapie of andere immuunonderdrukkende medicatie.
- Volwassenen of ouderen die tevoren geen waterpokken doormaakten.

*Mogelijke complicaties bij zwangeren:*

- 5-10 % van hen krijgt een varicellapneumonie.
- 5 % kan een partus prematurus ontwikkelen.
- Er is risico op een congenitaal varicellasyndroom (met infectie van de foetus tijdens de zwangerschap en mogelijk congenitale afwijkingen).
- Er bestaat een risico op neonatale infectie (rondom de partus, infectie via de moeder).

*Behandeling:*

- Gezonde volwassenen:
  - Ze krijgen in principe geen antivirale therapie.

- Jeuk t.h.v. de blaasjes: valt eventueel te behandelen met lotio alba.

- Een patiënt met varicellapneumonie: moet ASAP intraveneus Aciclovir krijgen.
- Risicopatiënten:
  - Ze krijgen Famciclovir, Valaciclovir of Aciclovir oraal.
  - Feze behandeling kan in overleg met de behandelende specialist in de eerste lijn plaatsvinden, maar hierover bestaat geen consensus.
- Wat de werksfeer betreft kan aan de patiënten geadviseerd worden om met de bedrijfsarts te overleggen in verband met besmettingsgevaar.
- Het is belangrijk om na te gaan of de patiënt met waterpokken tijdens de incubatieperiode contact heeft gehad met mensen uit risicogroepen die nog geen waterpokken gehad hebben:
  - De risicopatiënt in kwestie moet dan binnen 96 uur immuunglobuline toegediend krijgen ter preventie van ernstige ziekte of congenitale afwijkingen.
  - Als het hiervoor te laat is, dan is Aciclovir een mogelijk alternatief voor immuun gecompromitteerde patiënten, want dit reduceert de klinische verschijnselen van waterpokken.

Huisarts & Wetenschap 57(9) september 2014 pag. 502.

## *In vogelvlucht*

### *MCH-DIGEST Ę 15 januari*

## Een persoonlijke keuze

Ook 2015 begint met een kritische noot in BMJ: een perfect uitgevoerde RCT is de gouden standaard om interventies te beoordelen, maar met de uitvoering en de publicatie loopt het heel dikwijls fout. Tussen de meer dan 20.000(!) die jaarlijks opgestart worden zit dus meer kaf dan koren.

Een Japanse studie in JAMA vindt bij een oudere populatie met cardiovasculair risico geen baat bij dagelijks lage dosissen aspirine op cardiovasculaire harde eindpunten. Na de sepsis voor type 2 diabetes een nieuwe ontzuivering.

Ook positief nieuws in JAMA: de NOACS geven minder risico op intracraniele bloedingen dan klassieke antico.

Er is een link tussen diabetes en pancreaskanker, een maligniteit met slechte prognose en in opmars. In BMJ een aanwijzing dat daling van de glycemie in zowel prediabetes als diabetes het risico op pancreaskanker doet dalen. Een stijging van de glycemie met 10 mg doet het risico met 14 % stijgen. Hopelijk is het omgekeerde ook waar?

Langere telomeren doen langer leven. Een Mediterraans dieet gaat gepaard met langere telomeren. E viva Espana, allen naar Benidorm? Of Griekenland, die kunnen het nog meer gebruiken om hun euro te redden.

## Het filosofisch hoekje: RCT Blues

### **Trials that are unregistered, unfinished, unpublished, unreachable, or simply irrelevant**

Randomized controlled trials are the gold standard tool for evaluating interventions. Nevertheless, the utility of this excellent tool is contingent on how it is used. Chapman and colleagues (doi:10.1136/bmj.g6870) show this in a sample of 395

trials relevant to surgical practice that were registered in ClinicalTrials.gov between 2008 and 2009. By the end of 2013, 21 % were discontinued, 34 % of those that were completed were not published, and for 77 % of the trials that had uncertain fate no way existed to reach investigators to find what had happened to them. This work adds to several other empirical evaluations showing that evidence from randomized con-

trolled trials is wasted at multiple stages from conception to publication and beyond.

Many trials are entirely lost, as they are not even registered. Substantial diversity probably exists across specialties, countries, and settings. Overall, in a survey conducted in 2012, only 30 % of journal editors requested or encouraged trial registration.

Among registered trials, a sizeable fraction are never completed. In some cases, discontinuation may be the best course of action. Trials that prove to be futile should clearly be discontinued. Futility may develop after a trial has started, even with the best intentions and design- for example, if new and conclusive data emerge about the tested treatments. Moreover, the inability of a trial to recruit enough participants to get a meaningful answer to the research question can typically be known within a few months of the trial starting. However, for most trials that are discontinued early, this could probably have been avoided with more careful study design and upfront consideration of the recruitment landscape before starting the trial.

Non-publication of completed trials remains a serious and common problem across diverse specialties, as documented in multiple empirical surveys. The 34 % non-publication rate reported by Chapman et al is among the more conservative estimates from studies assessing the publication rate of registered trials. It is also conservative compared with another recent study of the non-publication rate (44 %) of surgical trials approved by six ethics committees.

Paradoxically, published trials may be the weakest link in the chain of lost and distorted evidence. Strong evidence shows that only some of the original outcomes are reported and many outcomes are manipulated during analysis and reporting, that reported results are inflated and inferences are made with spin towards favorable conclusions,<sup>10</sup> and that harms of interventions get second rate coverage compared with benefits.

Ideally, the whole process of conducting trials would be more accountable. Investigators starting a clinical trial should be reachable to provide information about their research and its fate. This is particularly important for trials that remain unpublished and those whose fate is uncertain. However, as Chapman et al show, getting even minimal information from primary investigators is difficult. Getting answers to other, more sophisticated requests such as details about protocols, analysis plans, amendments, full results, and raw data can be an ordeal.

Finally, many trials, registered or not, completed or not, and published or not, simply represent wasted effort because the questions they ask and the com-

parisons and outcomes they choose to study are clinically irrelevant. Looking at the many thousands of clinical trials launched annually, this irrelevance may be actually the biggest source of waste in randomized controlled trials, although measurement of irrelevance can be subjective. The reasons why all this waste is still acceptable are complex, but largely they reflect the consequences of the current incentive system for performing clinical research.

To corporate sponsors, trials have become an unavoidable nuisance to satisfy regulators and an indispensable marketing tool. Several public funding organizations that should have been champions in supporting important, informative clinical trials, such as the US National Institutes of Health, have gradually retreated from supporting randomized controlled trials. To many clinical researchers, trials have become a way to get a generous stipend (paid in proportion to the number of participants they recruit), co-author more papers, and acquire power and visibility in their professional networks. To many journals, trials offer valuable opportunities to accrue citations, influence, and reprint orders.

The perfect randomized controlled trial does not exist. Nor can perfection be reasonably expected from a design that aims to recruit and study human beings with all their wonderful diversity and freedom of choice. Moreover, the background of clinical evidence is often rapidly evolving, and seeking the best research questions to ask can feel like walking on shifting sand. However, plenty of room exists to improve the situation. Perhaps we do not need more than 20 000 clinical trials launched each year. We may do well with substantially fewer, if carefully chosen.

Trials should be properly randomized (currently more than half are not randomized at all) and use optimal study designs. They should ask key questions that matter to patients and the public, and they should be informed by a systematic examination of previous evidence. Trials should be well powered and use the best comparators, with pre-registration of their design and outcomes, and, whenever possible, of the analysis plan. They should avoid overt conflicts in their funding. They should be designed and conducted by non-conflicted trialists. Their results and their raw data should be publicly available and transparent. Eventually, randomized controlled trials could be the pride of clinical investigators who collaborate in research that matters, and the best source of information on how to improve health. This is what trials were supposed to be, even if we have almost totally forgotten this over the years.

<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g7089>

---

## Cardiovascular

### Aspirine in cardiovasculaire preventie bij een oudere populatie heeft geen effect (in Japan)

#### Importance:

Prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases is an important public health priority in Japan due to an aging population.

**Objective:**

To determine whether daily, low-dose aspirin reduces the incidence of cardiovascular events in older Japanese patients with multiple atherosclerotic risk factors.

**Design, Setting, and Participants:**

The Japanese Primary Prevention Project (JPPP) was a multicenter, open-label, randomized, parallel-group trial. Patients (N = 14 464) were aged 60 to 85 years, presenting with hypertension, dyslipidemia, or diabetes mellitus recruited by primary care physicians at 1007 clinics in Japan between March 2005 and June 2007, and were followed up for up to 6.5 years, with last follow-up in May 2012. A multidisciplinary expert panel (blinded to treatment assignments) adjudicated study outcomes.

**Interventions:**

Patients were randomized 1:1 to enteric-coated aspirin 100 mg/d or no aspirin in addition to ongoing medications.

**Main Outcomes and Measures:**

Composite primary outcome was death from cardiovascular causes (myocardial infarction, stroke, and other cardiovascular causes), nonfatal stroke (ischemic or hemorrhagic, including undefined cerebrovascular events), and nonfatal myocardial infarction. Secondary outcomes included individual end points.

**Results:**

The study was terminated early by the data monitoring committee after a median follow-up of 5.02 years (interquartile range, 4.55-5.33) based on likely futility. In both the aspirin and no aspirin groups, 56 fatal

events occurred. Patients with an occurrence of nonfatal stroke totaled 114 in the aspirin group and 108 in the no aspirin group; of nonfatal myocardial infarction, 20 in the aspirin group and 38 in the no aspirin group; of undefined cerebrovascular events, 3 in the aspirin group and 5 in the no aspirin group. The 5-year cumulative primary outcome event rate was not significantly different between the groups (2.77 % [95 % CI, 2.40 %-3.20%] for aspirin vs 2.96 % [95 % CI, 2.58%-3.40%] for no aspirin; hazard ratio [HR], 0.94 [95% CI, 0.77-1.15]; P = .54). Aspirin significantly reduced incidence of nonfatal myocardial infarction (0.30 [95 % CI, 0.19-0.47] for aspirin vs 0.58 [95% CI, 0.42-0.81] for no aspirin; HR, 0.53 [95% CI, 0.31-0.91]; P = .02) and transient ischemic attack (0.26 [95 % CI, 0.16-0.42] for aspirin vs 0.49 [95 % CI, 0.35-0.69] for no aspirin; HR, 0.57 [95 % CI, 0.32-0.99]; P = .04), and significantly increased the risk of extracranial hemorrhage requiring transfusion or hospitalization (0.86 [95 % CI, 0.67-1.11] for aspirin vs 0.51 [95 % CI, 0.37-0.72] for no aspirin; HR, 1.85 [95 % CI, 1.22-2.81]; P = .004).

**Conclusions and Relevance:**

Once-daily, low-dose aspirin did not significantly reduce the risk of the composite outcome of cardiovascular death, nonfatal stroke, and nonfatal myocardial infarction among Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00225849.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1936801>

## De NOACs hebben minder risico op intracraniale bloedingen

**JAMA Neurology**

New Oral Anticoagulants and the Risk of Intracranial Hemorrhage: Traditional and Bayesian Meta-analysis and Mixed Treatment Comparison of Randomized Trials of New Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation

Saurav Chatterjee, MD; Partha Sardar, MD; Giuseppe Biondi-Zoccai, MD; Dharam J. Kumbhani, MD, SM, MRCP

**Importance:**

Randomized studies have shown a decreased risk of intracranial hemorrhage (ICH) with use of novel oral anticoagulants (NOACs). However, it is unclear whether the magnitude of benefit is similar for all NOACs currently available.

**Objective:**

To perform a systematic review and meta-analysis to quantitatively assess the rates of ICH within the framework of both conventional and Bayesian statistics.

**Data Sources:**

The MEDLINE, CENTRAL, CINAHL, and EBSCO databases, supplemented with conference abstracts, were searched up to December 1, 2012, with no language restriction.

**Study Selection:**

Randomized trials comparing NOACs vs a comparator and reporting on ICH events.

**Data Extraction and Synthesis:**

The NOACs were pooled to perform a comparison with all comparators and among themselves in both traditional frequentist and Bayesian random-effects models using vague priors and Markov chain Monte Carlo simulation with Gibbs sampling, calculating pooled odds ratios and associated 95 % confidence intervals as well as numbers needed to treat and 95 % credible intervals for the Bayesian analysis.

**Main Outcomes and Measures:**

Intracranial hemorrhage events associated with NOACs in comparison with comparators, expressed as odds ratios.

**Results:**

Six studies (1 administering dabigatran etexilate mesylate, 2 administering rivaroxaban, and 3 administering apixaban) enrolling a total of 57 491 patients were included for analysis. The NOACs significantly reduced the risk of ICH against all comparators (odds ratio = 0.49; 95 % CI, 0.36-0.65). Each of the 3 drugs reduced the risk of ICH, with Bayesian indirect comparison analysis not revealing a significant credible difference between the specific medications.

**Conclusions and Relevance:**

Novel oral anticoagulants are uniformly associated with an overall reduced risk of ICH when used for stroke prevention in atrial fibrillation. Any of the cur-

rently available NOACs can be considered first line for patients at high risk for ICH.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2040179>

## Oncologie

### Pancreaskanker en diabetes type 2

#### Objective:

To evaluate potential linear and non-linear dose-response relations between blood glucose and risk of pancreatic cancer.

#### Design:

Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective observational studies.

#### Data sources:

Search of PubMed, Scopus, and related reviews before 30 November 2013 without language restriction.

#### Eligibility criteria:

Prospective studies evaluating the association between blood glucose concentration and pancreatic cancer. Retrospective and cross sectional studies excluded to avoid reverse causality.

#### Data extraction and synthesis:

Two reviewers independently extracted relevant information and assessed study quality with the Newcastle-Ottawa scale. Random effects dose-response meta-analysis was conducted to assess potential linear and non-linear dose-response relations.

#### Results:

Nine studies were included for analysis, with a total of 2408 patients with pancreatic cancer. There was a strong linear dose-response association between fasting blood glucose concentration and the rate of pancreatic cancer across the range of prediabetes and diabetes. No non-linear association was detected. The pooled rate ratio of pancreatic cancer per 0.56 mmol/L (10 mg/dL) increase in fasting blood glucose was 1.14 (95 % confidence interval 1.06 to 1.22;  $P < 0.001$ ) without significant heterogeneity. Sensitivity analysis excluding blood glucose catego-

ries in the range of diabetes showed similar results (pooled rate ratio per 0.56 mmol/L increase in fasting blood glucose was 1.15, 95 % confidence interval 1.05 to 1.27;  $P = 0.003$ ), strengthening the association between prediabetes and pancreatic cancer.

#### Conclusions:

Every 0.56 mmol/L increase in fasting blood glucose is associated with a 14 % increase in the rate of pancreatic cancer. As prediabetes can be improved or even reversed through lifestyle changes, early detection of prediabetes coupled with lifestyle changes could represent a viable strategy to curb the increasing incidence of pancreatic cancer.

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

- Type 2 diabetes is an established risk factor for pancreatic adenocarcinoma, the most lethal cancer
- Prediabetes precedes type 2 diabetes and can be improved or reversed through lifestyle changes, suggesting that prediabetes might be a risk factor for pancreatic cancer and an opportunity for prevention
- Whether prediabetes increases the risk of pancreatic cancer remains unclear; previous studies yielded inconsistent results, and no systematic review has assessed the dose-response relation between blood glucose and risk

#### What this study adds?

- The rate of pancreatic cancer increases linearly by 14% with every 0.56 mmol/L (10 mg/dL) increase in fasting blood glucose across both prediabetes and diabetes
- Efforts toward early detection of prediabetes and lifestyle changes to improve glucose metabolism could represent a viable strategy to curb the increasing incidence of pancreatic cancer

<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g7371>

## Voeding

### Eet Mediterraans, verleng uw telomeren en leef langer

#### Objective:

To examine whether adherence to the Mediterranean diet was associated with longer telomere length, a biomarker of aging.

#### Design:

Population based cohort study.

#### Setting:

NursesqHealth Study, an ongoing prospective cohort study of 121 700 nurses enrolled in 1976; in 1989-90 a subset of 32 825 women provided blood samples.

#### Participants:

4676 disease-free women from nested case-control studies within the NursesqHealth Study with telomere length measured who also completed food frequency questionnaires.

#### Main outcome measure:

Association between relative telomere lengths in peripheral blood leukocytes measured by quantitative real time polymerase chain reaction and Alternate Mediterranean Diet score calculated from self reported dietary data.

#### Results:

Greater adherence to the Mediterranean diet was associated with longer telomeres after adjustment for potential confounders. Least squares mean telomere length z scores were 0.038 (SE 0.035) for the low-



est Mediterranean diet score groups and 0.072 (0.030) for the highest group (P for trend=0.004).

### Conclusion:

In this large study, greater adherence to the Mediterranean diet was associated with longer telomeres. These results further support the benefits of adherence to the Mediterranean diet for promoting health and longevity.

### Introduction

The traditional Mediterranean diet is characterized by a high intake of vegetables, fruits, nuts, legumes, and grains (mainly unrefined); a high intake of olive oil but a low intake of saturated lipids; a moderately high intake of fish; a low intake of dairy products, meat, and poultry; and a regular but moderate intake of alcohol (specifically wine with meals). Observational studies and intervention trials have consistently shown the health benefits of a high degree of adherence to the Mediterranean diet, including reduction of overall mortality; reduced incidence of chronic diseases, especially major cardiovascular diseases; and increased likelihood of healthy aging.

Telomeres are repetitive DNA sequences at the ends of eukaryotic chromosomes that undergo attrition each time a somatic cell divides.<sup>7</sup> Telomeres prevent the loss of genomic DNA at the ends of linear chromosomes and in turn protect their physical integrity. Telomere attrition has been shown to be accelerated by oxidative stress and inflammation. Telomere length is considered to be a biomarker of aging; shorter telomeres are associated with a decreased

life expectancy and increased rates of developing age related chronic diseases. Telomere length decreases with age and varies considerably among individuals. Studies suggest that telomere attrition is modifiable, as substantial variability exists in the rate of telomere shortening that is independent of chronological age. Therefore, variability of telomere length may be partially explained by lifestyle practices, including dietary patterns. As accelerated telomere attrition may underlie many chronic diseases, identifying modifiable factors that affect telomere dynamics is important

### What is already known on this topic?

- The Mediterranean diet has been consistently linked with health benefits, including reduced mortality and reduced risk of chronic diseases
- No study has examined whether adherence to the Mediterranean diet is associated with longer telomere length, a biomarker of aging

### What this study adds?

- Greater adherence to the Mediterranean diet was associated with longer telomeres
- Telomere length variability may be partially explained by lifestyle practices; as accelerated telomere attrition may underlie many chronic diseases, identifying modifiable factors that affect telomere dynamics is important
- The results further support the benefits of adherence to the Mediterranean diet for promoting health and longevity

<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6674>

---

## ***Een frisse blik op huisartsgeneeskunde***

### **De patiënt in het bed achter box nummer 7**

#### **Of wanneer de arts zelf patiënt wordt.**

Voor één keer een persoonlijk verhaal.

Begin november werd ik op een dinsdagnacht rond 4u wakker met behoorlijk wat flankpijn. Gezien de familiale voorgeschiedenis van nierstenen en de aard van de pijn was het mij snel duidelijk wat er aan de hand was. Helaas, 3 uur en heel wat NSAID's en Buscopan later, was het nog niets beter. Er zat dus niets anders op dan een bezoek aan spoedgevallen. De spoed van Gasthuisberg is het dichtste bij en dus daar zat ik in de wachtzaal, overgevend en ijsberend van de pijn. Gelukkig moest ik maar een kwartiertje wachten vooraleer er een zogenaamde box vrij was. Nog een kwartiertje en een stagiair verpleegkundige later hing er, ondanks mijn suggesties van met iets sterkers te beginnen, een Perfusalgan aan het infuus. Een half uur en een co-assistent later werd de pijn

eindelijk redelijk draaglijk, na trap 2 en trap 3 van de pijnladder.

Volgens het protocol moest ik nog onder de CT en moest ik effe wachten, men zette mij met mijn bed in de gang achter box 7. Er waren wel meer patiënten die in die gang zaten. Eigenlijk stond de hele gang vol. Iedereen liep zoekend, soms roepend door de gang op zoek naar een patiënt of een familielid. Dat maakte het erg moeilijk voor mijn echtgenote om bij mij te blijven, er was immers al amper plaats voor al de bedden en de zorgverleners laat staan voor haar. Aangezien ik al snel een 3-tal uur moest wachten had ik de tijd om het gebeuren te observeren. Eigenlijk hoorde en zag ik veel te veel.

Zo zag ik hoe men een beademde patiënt in de box, op twee meter van mij, binnenrolde en hoorde hem enkele minuten later dood verklaren. Zijn naam en de telefoons met de familie waren duidelijk verstaanbaar. Ik hoorde de discussies en diagnoses over zo wat elke patiënt in de omliggende boxen. Meermaals

werden de patiënten omgeroepen of kwamen roepende verzorgers ze zoeken tussen al de bedden.

Uiteindelijk kreeg ik mijn scan. Een half uurtje later hoorde ik mijn naam roepen en kreeg, terwijl ik op mijn bed lag in de overvolle gang, mijn diagnose en behandeling te horen. Vervolgens keerde ik na de middag naar huis en waterde de volgende dag mijn steen uit. Eind goed al goed, het protocol op de spoed was perfect gevolgd maar toch blijven er enkele bedenkingen bij mij hangen.

Ben ik de enige die vind dat het niet normaal is om patiënten in de gang op te stapelen? Als je op een doordeweekse ochtend al veel te veel patiënten op je spoedgevallen hebt, moet je dan niet of bijbouwen of zorgen dat ze sneller weg zijn op de spoed? Geldt privacy en beroepsgeheim niet meer wanneer je op spoed ligt? Als je dan toch mensen in de gang legt, kan je er dan niet voor zorgen dat je verplegenden en medische staf ook nog eens door die gang lopen?

Leerde men ons niet in de opleiding van op dezelfde hoogte te gaan zitten als de patiënt? Geen nieuws mee te delen als er toehoorders zijn? Ik kan zo nog even doorgaan

Er is nog wat werk op de spoedgevallen, maar laat ons eerlijk zijn, doen wij het als huisartsen wel zoveel beter? Geven wij telefonisch geen vertrouwelijke informatie over patiënten terwijl er andere patiënten voor ons zitten? Zitten onze wachtzalen soms niet vol met wachtenden? Is de wachtzaal van onze wachtpost niet veel te klein? Laten wij mensen met pijn, ook niet lang wachten? Horen de mensen in de wachtzaal ook niet teveel van wat er zich binnen onze consultatieruimte afspeelt?

We hebben nog een lange weg te gaan om te komen tot de zorg waarbij de patiënt centraal staat en niet de zorgverleners of het medische protocol of zorgpad.

---

**Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst, dr. Willy Storms en dr. Gijs Van Pottelberg**



# Het hoekje van de zorgtrajectpromotor



**Wat met nieuwe Vlaamse bevoegdheden? Is de eerstelijnsgezondheidszorg: klaar voor de uitdaging en hoe kan Vlaanderen dit implementeren?**

Om de toegankelijkheid van de eerstelijnsgezondheidszorg te bevorderen, dienen alle drempels te worden weggenomen, ook de financiële. Bovendien moet worden ingezet op meer integratie, met aandacht voor de samenwerking tussen gezondheid en welzijn, versterking van de patiënt, een financiering die kwaliteit en rechtvaardigheid in de zorg bevordert. Wetenschappelijk onderzoek is noodzakelijk, alsook investeren in opleiding van hulpverleners om de nieuwe uitdagingen tegemoet te treden. De uitdaging waarvoor we staan is om solidariteit in verscheidenheid in de praktijk te brengen.

De eerstelijns is volop bezig zich te structureren, er groeit eensgezindheid over de oriëntaties, maar er is nog heel wat implementatie- en organisatie werk.

Volgend op het symposium 'De eerste lijn in beweging' dd. 07.12.2013 is een actieprogramma opgesteld.

## **1. Eerstelijnsgezondheidszorg drempelvrij maken**

Wetenschappelijk onderzoek leert dat meer dan 90 % van alle problemen die zich aanmelden op de eerstelijns daar ook worden opgelost. Dit vormt een voldoende reden voor een universele benadering, waarbij er voor de burger geen drempels naar de gezondheidszorg worden ingebouwd.

## **2. Horizontale en verticale integratie**

De algemene regel is dat men eerst naar de brede, generalistische zorg gaat, en vandaar wordt doorverwezen naar gespecialiseerde zorg. Dit betekent dat de zorg via echelonnering wordt aangeboden. De toepassing van echelonnering kan verschillend zijn voor acute problemen en voor chronische problemen. Voor acute problemen gebruikt men best een lineair model: eerst naar de brede eerstelijns en zo nodig naar gespecialiseerde zorg. Voor chronische problemen verdient een spiraalvormige benadering de voorkeur: de patiënt zal opeenvolgend, horizontaal worden doorverwezen, maar op sommige momenten ook verticaal.

## **3. Inzetten op gezondheids promotie, preventie, empowerment en participatie**

Gezondheidswinst kan nog geboekt worden op vlak van gezond bewegen, eten en niet roken.

## **4. Het aanbod dient territoriaal goed gestructureerd en toegankelijk te zijn**

Op het meso-niveau dienen de organisatorische voorwaarden geschapen om het micro-niveau zo kwaliteitsvol en efficiënt mogelijk te laten werken: dit betekent afstemming tussen organisaties in de verschillende sectoren, uittekenen van interdisciplinaire samenwerkingsafspraken, afstemming met andere sectoren.

## **5. Een slimme financiering voor de eerste lijn**

De uitdaging bestaat erin om stimuli in te bouwen die de doelstellingen van zorgverlening op het vlak van relevantie, equity, kwaliteit, kosteneffectiviteit, persoon- en populatiegerichtheid, duurzaamheid en innovatie best benaderen.

## **6. Equity als doelstelling voor de zorg**

Out-reaching naar kansarme groepen, samen met een meer effectieve hantering van het GMD plus, kunnen een belangrijke bijdrage bieden om de sociale gezondheidskloof te versmallen.

## **7. Permanente monitoring en evaluatie, en wetenschappelijk onderzoek voedt het gezondheidsbeleid**

Dit biedt de mogelijkheid om vraag en aanbod binnen gezondheids- en welzijnszorg in kaart te brengen, bestaande praktijkvormen te evalueren en innovatieve organisatie modellen te onderbouwen.

## **8. Investeren in vernieuwende opleiding en menskracht**

Er zijn nog steeds knelpuntberoepen en er is nood aan nieuwe profielen en skill-mix.

## **9. De patiënt staat centraal**

Iedereen is het hierover eens. Om hen effectief dit stuurwiel in handen te geven, moeten patiëntenorganisaties dringend wettelijk erkend en gefinancierd worden.

De belangrijkste uitdaging i.v.m. de toekomst van gezondheids- en welzijnszorg ligt in het leren denken binnen andere kaders. De eerstelijns kan op die manier een eigenstandige bijdrage leveren tot het uittekenen van een samenleving die solidariteit in verscheidenheid in de praktijk brengt.

Ref. visieteksten J. De Maeseneer en Y. Nuyens  
Fabrice Hamel, Zorgtrajectpromotor LMN Groot Leuven  
[www.zorgtrajecten-brabant.be](http://www.zorgtrajecten-brabant.be)



Zorgtrajecten willen de samenwerking tussen patiënten met een chronische ziekte, hun huisarts, specialist en andere gezondheidswerkers zo goed mogelijk organiseren voor een kwalitatieve opvolging van de patiënt.

# Tentoonstelling MCH Leuven

**Februari 2015**

**Adriaens Roos**

°5 mei 1952 te Leuven  
Dellenhof, 6  
3001 Heverlee

016 201262  
0485 949 048

[Roos-adriaens@hotmail.com](mailto:Roos-adriaens@hotmail.com)

**Opleiding:**

2002-2009: tekenkunst bij Marc Raes, Marc Horemans en Benoni Vansteenlandt, SLAC Leuven  
2009-2014: schilderkunst bij Philippe Desmedt

**Tentoonstellingen:**

In groep  
2004: leerlingen workshop aquarel Lucas Veltem  
2008: Kulturama bib Tweebronnen Leuven  
2013: CC Den Blank Overijse

Deze werken zijn te bezichtigen alle werkdagen van 8.30 uur tot 19.00uur, behalve zaterdag tot 12uur.