


Inhoud

1. Voorwoord:
Paradigma
2. Agenda
4. Labomailing:
Carbapenemase producerende enterobacteriaceae (CPE)
5. Wetenschappelijke artikels voor u gelezen en interessant bevonden 
33. MCH FOCUS
34. Het hoekje van de
Zorgtrajectpromotor
35. Tentoonstelling

Wetenschappelijke artikels in detail:

- 5 Liespijn: diagnosestelling kan een heleboel richtingen uit
- 8 Een toenemend probleem: ongevallen met een scooter
- 9 Alarmerend signaal over de introductie van NOAC's + verdere fundamentele vragen
- 11 Osteoporose en multipale fracturen op jonge leeftijd
- 12 TTM, ook wel voetballersmigraine genoemd
- 14 Pijnlijke, rode onderbenen door capillaritis
- 15 Een persoonlijke keuze: 1 maart
- 15 Als inleiding...
- 16 Type 2 diabetes en bloeddruk
- 16 De Vit D saga: waar ligt de relevantie?
- 18 COPD
- 27 Een persoonlijke keuze: 15 maart
- 27 NSAID en antico na infarct: een gevaarlijke combinatie
- 27 Déremboursements bienvenus: glucosamine, kétoprofène en gel, strontium
- 28 Nog een reden om statines te slikken?
- 28 NICE guidelines voor IBS
- 31 Een nieuwe behandeling voor COPD?
- 31 Dokter, ben ik te dik...

Voorwoord

Paradigma

Op 16 maart overleed ons aller collega Guido Marquenie.

Guido was medestichter en mee-bezielende kracht achter het MCH.

Bij de oprichting was het vooral de bedoeling de huisarts te ondersteunen in een gestructureerde samenwerking met de tweede en derde lijn, iets wat bijna 50 jaar geleden helemaal niet vanzelfsprekend was.

Zo ontstond eerst een labo dat op huisartsenmaat georganiseerd was, en korte tijd later dan de polikliniek waar specialisten hun raadplegingen kwamen houden.

Baanbrekend was onder andere de verplichte verwijsbrief met daaraan gekoppeld de verplichte terugrapportering door de specialist, dingen die nu verworven zijn maar in die jaren echt vernieuwend waren.

Op die manier heeft het MCH de samenwerking tussen huisartsen, specialisten en ziekenhuizen mee vorm gegeven en er mee voor gezorgd dat deze manier van werken gemeengoed geworden is.

Ondertussen is de wereld geëvolueerd en worden we met ons allen ouder en ouder en nemen chronische aandoeningen hand over hand toe. Patiënten hebben niet één maar meerdere chronische ziekten. De cijfers leren ons dat de helft van de 65-plussers drie of meer chronische aandoeningen heeft, en 20 % van hen zelfs meer dan 5.

Een nieuw paradigma kondigt zich dan ook aan: 'Multimorbiditeit'.

In een wereld waarin we steeds toenemende subspecialisatie zien (voor wanneer de orthopedist die zich alleen met de grote teen zal bezighouden?) zal de rol van de huisarts als zorgmanager en coach van onze patiënten met multipale chronische aandoeningen belangrijker en belangrijker worden.

De huidige structuren zijn hiervoor echter nog niet aangepast, en het zal zaak zijn om deze zo aan te passen dat we onze rol in de zorg rond multimorbiditeit kunnen opnemen.

En hierin ligt de nieuwe taak van het MCH: willen we even vernieuwend zijn als onze stichters dan moeten we in deze materie van veranderende zorg het voortouw nemen en samen met een aantal partners mee richting geven aan deze zich ontwikkelende structuren.

Ik denk dat we dat aan Guido verplicht zijn.

Dr. Jef Van Deun
Bestuurder



Agenda

1. Werkgroep Huisartsen Nascholingscyclus (verantwoordelijke dr. Birgitte Schoenmakers) - derde donderdag van de maand - Grote vergaderzaal MCH Leuven - Aanvang: 21 uur

- 16.04.2015 Titel: (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, kringcoördinator
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
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 18.06.2015 Titel: Wachtdienst-project 1733
Sprekers: dr. Chris Vandermullen, dr. Sabine Van Baelen, 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

- 21.04.2015 Titel: COPD: Verleden, heden en toekomst
Spreker: Prof. dr. Paul Van den Brande, pneumoloog MCH
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 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 - Aanvang: 21 uur stipt.

- 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 Ista

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

- 02.04.2015 Titel: Huisarts en labo, update 2015
Sprekers: dr. Heidi Castryck en dr. Britt Van Meensel, arts klinisch bioloog, Eric De Schouwer,
Apr. Luc Van Campen, klinisch biologen MCH Leuven
Moderator: dr. Paul Corty
- 04.06.2015 Titel: Een update over URINEZUUR
Spreker: dr. Kurt De Vlam, reumatologie, UZ Leuven
Moderator: dr. Paul Corty

NASCHOLINGSCYCLUS “RESIDENTIËLE OUDERENZORG”, verantwoordelijke dr. Johan Vliers, voorzitter commissie WZC (WoonZorgCentra), locaties: afwisselend in WoonZorgCentra in de regio

23.04.2015 Titel: Praktische hulpbronnen om beter medicatie voor te schrijven bij ouderen
Sprekers: dr. Floris De Knijf, CRA en huisarts in UGP Leuven, dr. Gijs Van Pottelbergh, CRA en onderzoeker aan het ACHG, KU Leuven
Moderator dr. Sophie Maes

Locatie: Woon-en Zorgcentrum Ed. Remy te Leuven

Andreas Vesaliusstraat 10/bus1 – 3000 Leuven – tel: 016 248420
(zaal de Pintelier – ingang via Andreas Vesalius nr. 10)

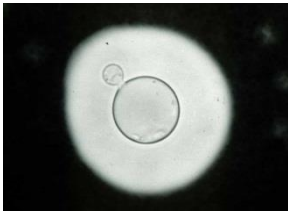
24.09.2015 Titel en locatie nog te bepalen

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 – Aanvang: 20.30 uur

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

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



Labo-Mailing

Carbapenemase producerende enterobacteriaceae (CPE)

Definities

Carbapenems (doripenem, imipenem en meropenem in België) vormen een aparte groep β -lactam antibiotica. Ze bezitten een zeer breed-spectrum, inclusief activiteit op vele anaëroben en dit hoofdzakelijk wegens hun zeer grote stabiliteit in aanwezigheid van zeer diverse β -lactamasen, waaronder de meeste ESBLs (extended-spectrum β -lactamasen). Resistentie tegen carbapenems wordt hoofdzakelijk bepaald door vier mechanismen: de productie van een β -lactamase dat carbapenems hydrolyseert; een verminderde permeabiliteit, ondermeer door de afwezigheid (verlies of wijzigingen) van verschillende porines bij Gramnegatieve bacteriën; efflux van carbapenems door de buitenste membraan in Gramnegatieve bacteriën; en de productie van een gewijzigd penicillinebindend eiwit (PBP) met lage affiniteit (1). Resistentie tegen carbapenems betekent dat geen enkel β -lactam-antibioticum nog bruikbaar is.

Epidemiologie en klinisch belang

In Europa en meer bepaald in de landen rond de Middellandse zee (Italië, Griekenland), begon de verspreiding van carbapenemasen eind jaren '90. Deze carbapenemasen werden eerst voornamelijk bij *Pseudomonas aeruginosa* vastgesteld. Vanaf 2004 werd Griekenland getroffen door een ernstige epidemie, die veroorzaakt werd door meerdere klonen van *Klebsiella pneumoniae* die een metallo- β -lactamase (VIM-1) produceerden. Er volgde een tweede epidemie vanaf 2006 die veroorzaakt werd door een *K. pneumoniae* die een carbapenemase van het type KPC produceerde. Dit carbapenemase is momenteel het meest verspreide onder de Enterobacteriaceae in Europa. In Griekenland en Italië waren respectievelijk 68% en 26% van de invasieve isolaten van *K. pneumoniae* (stammen geïsoleerd uit hemoculturen) intermediair gevoelig of resistent tegen de carbapenems (2). In de meeste andere Europese landen werden zowel sporadische gevallen als epidemieën gerapporteerd, maar de prevalentie blijft laag (< 1%). Onder de andere oprukkende carbapenemasen vermelden we het New-Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1), dat zeer prevalent aanwezig is in Indië, Pakistan en het Midden-Oosten (3). De carbapenemasen van het type OXA-48 die voor het eerst gerapporteerd werden in Turkije in 2004, en vervolgens wijdverspreid teruggevonden werden in Noord-Afrika (Marokko, Tunesië, Libië) en het Midden-Oosten (Egypte, Libanon,...) zijn dezen die zich het snelst verspreiden. Er werden meerdere epidemieën met OXA-48 gerapporteerd in het merendeel van de Europese landen sinds 2010 (4, 5). In België, waar het surveillance-programma gezamenlijk opgestart werd door het WIV (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, 1050 Brussel) en het Nationaal Referentiecentrum (NRC) (6, 7, 8), stelt men een toename vast van het aantal Enterobacteriaceae die carbapenemasen produceren. In België zijn de carbapenemasen in meerderheid OXA-48, gevolgd door KPC en NDM. Loco-regionale epidemieën werden gerapporteerd in verschillende provincies, vooral veroorzaakt door het species *K. pneumoniae*. De verspreiding van OXA-48 is te wijten aan verschillende klonen alsmede aan de overdracht zowel binnen als tussen de species van een zeer stabiel conjugatief plasmide van het type IncL/M. Anderzijds lijkt de verspreiding van KPC vooral door één succesvolle klonen (ST 258) te geschieden zoals dit ook het geval is in de meeste andere landen. Een studie, uitgevoerd door het NRC in 2012 in 24 Belgische ziekenhuizen schatte de prevalentie van Enterobacteriaceae die niet gevoelig zijn aan carbapenems (I of R) bij gehospitaliseerde patiënten op ongeveer 3%. Ongeveer 10% van deze stammen (of een prevalentie van 0.3%) zijn carbapenemase-producers (voornamelijk *K. pneumoniae* met een OXA-48) (9). Tevens valt op te merken dat sinds 2012 *E. coli* stammen die het carbapenemase OXA-48 produceren meer en meer teruggevonden worden in de commensale flora en in de urine van niet-gehospitaliseerde patiënten.

Behandeling en management

De Hoge Gezondheidsraad publiceerde verschillende documenten over de aanpak en problematiek van carbapenemase producerende bacteriën (10). Het behandelen van carbapenemase producerende Enterobacteriaceae (CPE) is moeilijk omdat het therapeutisch arsenaal zeer beperkt is. Risicofactoren voor een CPE zijn een hospitalisatie in het buitenland (o.a. Middellandse Zeegebied, Midden en Verre Oosten), een langdurig verblijf in een verzorgingsinstelling, de aanwezigheid van kiemen met een ESBL en het voorafgaand gebruik van chinolonen. Het is raadzaam enkel infecties en geen kolonisatie met CPE te behandelen. Een restrictief antibioticagebruik zowel ambulans als in het ziekenhuis is zeker aangewezen. Bij een infectie met een CPE is het aangewezen te starten met

combinatietherapie: een carbapenem met colistine en/of tigecycline. Colistine is een oud antibioticum dat sinds een tiental jaren meer en meer wordt aangewend voor de behandeling van infecties met multi-resistente Gramnegatieve bacteriën, voornamelijk als er geen andere opties meer overblijven. Het spectrum van colistine beperkt zich tot Gramnegatieve bacteriën, Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. Sommige Gramnegatieven zijn resistent tegen colistine, ondermeer *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp. en *Burkholderia* spp. Verworven resistentie tegen colistine is zeldzaam, maar wordt wel meer en meer gerapporteerd. Een uitgebreid antibiogram met MIC-bepalingen is nuttig bij CPE. Zolang de MIC voor meropenem $\leq 8/(16)$ mg/L is, blijft men best een carbapenem in hoge dosis en in combinatie gebruiken. Falagas *et al.* (11) vergeleken in 2013 22 niet-gerandomiseerde studies met betrekking tot de behandeling van infecties met CPE bij 692 patiënten. Bij patiënten die met monotherapie werden behandeld, kon de mortaliteit oplopen tot 80 % (voor tigecycline) in vergelijking met 67 % voor combinatietherapie (carbapenem met colistine). Combinatietherapie lijkt zeker aangewezen bij ernstig zieke patiënten. Verdere studies zijn echter onontbeerlijk, heden is er immers geen enkele evidence-based ondersteuning voor de verschillende combinatietherapiën bij CPE (12).

Het oude antibioticum, colistine, wordt heel belangrijk bij CPE omdat er weinig alternatieven zijn. De laatste twintig jaren werden er nagenoeg geen nieuwe antibiotica ontwikkeld. De meeste grote farmabedrijven hebben hun antibiotica research fors teruggeschoefd wegens de onzekere financiële return (ondermeer wegens de te korte looptijd van de patenten). Vele experts zijn dan ook zeer ongerust over deze evolutie (13).

Literatuur

1. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 4943–4960.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2012.
3. Bogaerts P, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R *et al.* Emergence of NDM-1 producing Enterobacteriaceae in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 3036–3038.
4. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67: 1597–1606.
5. Bonten MJ. Antibioticaresistente bacteriën: lessen uit het Maasstad Ziekenhuis. *Ned Tijdschrift Geneesk.* 2011; 155: A3992.
6. Bogaerts P, Rezende de Castro R, de Mendonça R. *et al.* Validation of carbapenemase and extended-spectrum β -lactamase multiplex endpoint PCR assays according to ISO 15189. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1576–1582.
7. Jans B, Catry B, Glupczynski Y. Microbiologische en epidemiologische surveillance van carbapenemase producerende Enterobacteriaceae in België, januari 2012 - december 2013.
8. http://www.nsih.be/download/MDR/CPE_SURV/rapport_CPE_2013/CPE_2012_2013_epidsurv_V7_NL.pdf
9. http://www.nsih.be/surv_carba/carbapenemase_nl.asp
10. Huang TD, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1832–1837.
11. <http://www.health.belgium.be/eportal/Aboutus/relatedinstitutions/SuperiorHealthCouncil/?fodnlang=nl>
12. Falagas ME, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis PI *et al.* Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Sep 30. [Epub ahead of print]
13. Mical P, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW *et al.* Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2305–2309.
14. McCarthy M. Number of agents being developed to combat drug resistant bacteria is “alarmingly low”, warns report. *BMJ* 2013; 346: f2548.

B. Van Meensel, H. Castryck, M. Lontie

Ten gronde

Dagelijkse Praktijk / Sportgeneeskunde

Liespijn: diagnosestelling kan een heleboel richtingen uit

Liespijn kan bij sportieve patiënten uiteenlopende oorzaken hebben, wat maakt dat ze gezien de wens tot snelle hervatting van de sportactiviteiten vaak kort na het ontstaan van de klachten de huisartsenpraktijk bezoeken.

Incidentie:

- In Nederland worden jaarlijks ongeveer 1,6 miljoen mensen behandeld wegens een sportblessure, van wie 590.000 door de huisarts.
- Zowel bij professionele als bij recreatieve sporters blijkt dat ongeveer 2,5 % van alle sport gerelateerde klachten uit liespijn bestaat.
- De lies is bij professionele voetballers zelfs bij tot 18 % van de blessures betrokken.
- Een verhoogd risico op liesblessures is vooral aanwezig bij sporten die snelle start- en stopmomenten en snelle draaibewegingen met zich meebrengen.

Casus 1: een 19-jarige vrouw meldt zich bij de huisarts met bilaterale liesklachten:

- Anamnese:
 - Ze volgt een dansopleiding, maar door de liespijn lukt dansen nu al bijna 2 maanden niet meer.
 - Er is ook pijn aanwezig bij zitten en lopen, maar in mindere mate.
 - Bij strekbewegingen treden er daarnaast slotklachten van de heup op.
 - Ze vertelt ook dat de klachten geleidelijk ontstaan zijn, en dat er geen sprake is van een duidelijk trauma.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Men ziet beiderzijds een ruime heupfunctie passend bij hyperlaxiteit.
 - Men vindt een positieve (= pijnlijke) flexie-adductie-interne rotatie (FADDIR)-test aan beide zijden.
- Verdere aanpak:
 - Patiënte wordt doorverwezen naar de multidisciplinaire poli Sportgeneeskunde omwille van klinische aanwijzingen voor een labrumletsel.
 - Er volgt daar een MR-artrogram van beide heupgewrichten, met als resultaat inderdaad een **labrumscheur** in beide heupen.
 - Het labrum is een ring van kraakbeen, bevestigd aan het acetabulum, functioneert o.a. als een soort schokbreker en zorgt voor een stevigere ophanging van de femurkop in het acetabulum.
 - Zo'n scheur geeft pijn en soms slotklachten doordat er onregelmatigheden ontstaan in het gladde kraakbeenoppervlak.
- Behandeling:
 - Er zijn verschillende behandelopties, maar finaal valt het besluit om operatief in te grijpen, eerst t.h.v. de rechterheup en enkele maanden later t.h.v. de linkerheup.
 - De labrumscheuren worden gehecht door toepassing van een artroscopische techniek.
- Verdere evolutie:
 - Patiënte is vrijwel volledig klachtenvrij ongeveer 1 jaar na haar eerste presentatie op de poli Sportgeneeskunde en na behandeling door de fysiotherapeut.
 - Ze heeft ondertussen wel besloten om te stoppen met dansen, ook al omwille van het risico op een recidief, en ze zou een andere opleiding gaan volgen.

Casus 2: een 19-jarige voetballer meldt zich via de huisarts op de poli Sportgeneeskunde omwille van bilaterale liespijn.

- Anamnese:
 - Hij heeft er al 4 jaar wisselend last van, maar de pijn is de afgelopen maanden toegenomen.
 - Pijnscheuten treden namelijk op bij het geven van passes, rechts feller dan links.
 - Van een duidelijk trauma is er nooit sprake geweest en blessures heeft hij eerder nooit gehad.
 - Hij zegt wel dat de pijn vooral optreedt in periodes waarin de trainingsarbeid intensiever is.
 - De pijn is in rust ten andere soms volledig afwezig.

- De pijnmedicatie, gegeven door de huisarts, en de behandeling door de fysiotherapeut gaven niet het gewenste resultaat.
- Lichamelijk onderzoek op de polikliniek:
 - Opvallend is de drukpijn t.h.v. de aanhechting van de adductorenmusculatuur op het os pubis.
 - Verder is het aanspannen van de heupadductoren pijnlijk, maar de heupfunctie is niet afwijkend.
- Aanvullende MRI-scan: beiderzijds in het os pubis is er oedeem zichtbaar, waarop de diagnose '**osteitis pubis**' gesteld wordt:
 - Hierbij ontstaat er een steriele ontsteking van de symphysis pubis en het omliggende os pubis.
 - Is het resultaat van een chronische overbelasting door de trekkrachten van de adductorenmusculatuur en de M. rectus abdominis op het os pubis.
- Verdere aanpak:
 - Hij krijgt het advies om de trainingsintensiteit aan te passen.
 - Hij begint ook een specifiek traject fysiotherapie, gericht op het verbeteren van de stabiliteit van de romp.
- Verdere evolutie: de klachten zijn enkele maanden na het starten van dit traject duidelijk afgenomen en patiënt kan weer vrijwel volledig meetrainen.

Klinische bevindingen:

- Meestal hebben patiënten met liespijn een inspanningsafhankelijke diepe pijn in de lies.
- Het blijkt niet altijd duidelijk te zijn wanneer de pijn precies ontstaan is.
- Meestal is de pijn unilateraal met soms uitstraling naar de onderbuik, het perineum of het scrotum.

Differentiaaldiagnose van liespijn:

- Ossaal:
 - Stressfractuur van collum femoris, avulsiefractuur, osteïtis pubis en coxartrose.
 - Femoro-acetabulaire 'impigment' door Cam- en/of Pincer-deformiteit en/of labrumletsel:
 - Is een compressie van de hals van de heupkop tegen de rand van de heupkom.
 - Een Cam-deformiteit: hier is er extra botvorming aan de voor- of bovenzijde van de femurhals-heupkopovergang.
 - Een Pincer-deformiteit: hier groeit er te veel bot aan de rand van de heupkom.
 - Bij kinderen: M. perthes, epifysiolyse caput femoris.
- Myogeen of tendinogeen:
 - Spierscheur- of verrekking, tendinopathie van de adductoren of van de insertie ervan.
 - M.-psoastendinitis of -abces, M.-rectus-abdoministendinopathie.
 - Coxa saltans ('snapping hip'), bursitis iliopectinea.
 - 'Sportsman's hernia':
 - Gaat om een letsel van de buikwand zonder dat er een liesbreuk palpabel is.
 - Meestal is er een verrekking of scheur ontstaan in de fascia die de M. rectus abdominis of de oblique buikspieren verbindt met het os pubis.
- Neurogeen:
 - HNP (= hernia nucleus pulposi) met compressie van zenuwwortel L1.

- Neuropathie van N. iliohypogastricus, N. ilioinguinalis of N. genitofemoralis.
- Meralgia paresthetica.
- Hernia inguinalis of femoralis.
- Overige oorzaken:
 - Lymfangitis of hydradenitis.
 - Urologische aandoening zoals cystitis, urolithiasis en epididymitis.
 - Gynaecologische aandoening zoals endometriose en ovariumcyste.

Feitelijke diagnosestelling:

- Men stelt bij veel sporters met liespijn de diagnose '**adductorentendinopathie**':
 - Gaat over een overbelastingsbeeld van de pees van de M. adductor longus of van zijn insertie op het os pubis.
 - De adductorenmusculatuur speelt bij ongeveer 57 % van de patiënten met liespijn ook daadwerkelijk een rol.
 - Maar bij slechts 3 % van de patiënten is er echter sprake van een geïsoleerde vorm van adductorentendinopathie.
- Bij liespijn is er dus volgens deze gegevens vaak overlap tussen verschillende diagnoses binnen een bredere differentiaaldiagnose, immers bij circa 42 % van de patiënten blijkt sprake te zijn van meer dan één afzonderlijke diagnose.

Even terug naar de casussen:

- De presentatie hiervan toont aan dat er een brede differentiaaldiagnose is voor 'liespijn'.
- De klachten waarmee beide patiënten zich op het spreekuur aanboden waren vrijwel identiek.
- Toch werd er uiteindelijk telkens een andere diagnose gesteld.

Belang van een gerichte anamnese:

- Er zijn een aantal van bovenstaande diagnoses, zoals stressfractuur van het collum femoris die in vergelijking met andere, bvb. lymfadenitis, een duidelijkere samenhang hebben met sport.
- Men kan met een gerichte anamnese al vaak een relatie tussen liespijn en sport aantonen dan wel uitsluiten.
- Vragen over de ontstaanswijze en duur van de klachten, de exacte locatie van de pijn en de aanwezigheid van een eventueel uitlokkend moment zijn hierbij van onmisbare waarde.
- Men moet ook epidemiologische gegevens in acht nemen:
 - Bij vrouwelijke duursporters die voldoen aan de criteria van de zogenoemde 'female athlete triad' (= lage BMI, lage botdichtheid en oligo- of amenorroe) komt een stressfractuur van het collum femoris bvb. vaker voor.
 - De ziekte van Perthes of een epifysiolysis capitis femoris kunnen op de kinderleeftijd een oorzaak zijn van de liesklachten.
 - Op oudere leeftijd daarentegen is coxartrose een vaker voorkomend probleem.

Kenmerken van een goed lichamelijk onderzoek:

- Inspectie:
 - Nagaan van de stand en het looppatroon.

- Kijken of er lokale roodheid of zwelling aanwezig is in de liesregio.

- Palpatie:
 - Bij hernia inguinalis of femoralis voelt men een zwelling in de liesregio.
 - Bij 'sportsman's hernia' vindt men drukpijn in de liesregio zonder palpabele zwelling.
 - Bij tendinopathie is er drukpijn ter plaatse van de insertie of over het verloop van de aangedane pees of spier (adductoren, M. iliopsoas of M. rectus abdominis).
 - Bij osteïtis pubis bestaat er drukpijn over het os pubis.
- Controle van de heupfunctie:
 - Bij het femoro-acetabulaire 'impingement' en het labrumletsel vindt men pijn bij maximale flexie, adductie en interne rotatie van de heup (FADDIR-test).
 - Bij coxa saltans ('snapping hip') is er verspringen zichtbaar van het peesblad en/of een knappend geluid hoorbaar bij extensie van de heup vanuit volledige flexie.
 - Bij coxartrose is er een beperkte en pijnlijke rotatie en endorotatie.
- Weerstandstesten:
 - Bij adductorentendinopathie ondervindt men pijn bij adductie tegen weerstand.
 - Bij M.-psoastendinopathie vindt men pijn bij flexie tegen weerstand.
 - Bij M. rectus-abdoministendinopathie is er pijn bij het aanspannen van de buikmusculatuur (= 'sit up').

Verder aanvullend onderzoek:

- Bij onvoldoende zekerheid en vermoeden van een buikwanddeficiëntie volstaat als aanvullend onderzoek in eerste instantie vaak een röntgenfoto of een echografie.
- Daarna kan er eventueel een MRI-scan (uitsluitel van osteïtis pubis of stressfractuur) of een MR-artrogram (bij mogelijk labrumletsel) gemaakt worden.

Behandeling: therapeutische planning hangt af van de gestelde diagnose:

- Men start bij een groot deel van de patiënten met een conservatief traject, gericht op het opbouwen van de massa van de heup- en buikspieren.
- Soms moet men toch een operatie overwegen, zoals bij een hernia inguinalis, sportman's hernia, labrumletsel of coxartrose.

Besluit:

- Bij de sportende patiënt kan liespijn gezien de brede differentiaaldiagnose een moeilijk probleem vormen, en gezien de wens tot snelle sporthervatting, moet men zich als arts daarvan bewust zijn.
- Doel is dan ook om een adequaat behandelplan op te stellen, gericht op een specifieke oorzaak, waardoor de uitval van de duur van de sportactiviteit geminimaliseerd wordt.

Ned Tijdschr Geneeskd 1 november 2014 pag. 1896-1900

Traumatologie / Medische Statistiek

Een toenemend probleem: ongevallen met een scootmobiel

Omwille van zijn lage snelheid lijkt de scootmobiel een relatief veilig vervoersmiddel, maar veilig gebruik ervan kan vooral bij oudere bestuurders negatief beïnvloed worden door het bestaan van chronische ziekten en polyfarmacie, en door veranderingen in het fysieke en cognitieve vermogen.

Enkele cijfers:

- Er waren in Nederland medio 2006 naar schatting 150.000 scootmobielen.
- Ze worden in Nederland door gemeentes in het kader van de Wet Maatschappelijke Ondersteuning (WMO) in bruikleen gegeven aan personen die fysieke beperkingen hebben, maar die toch mobiel willen blijven.
- Men verwacht een groei van het aantal scootmobielen tot rond de 600.000 in 2030 omwille van de mobiliteitsbehoefte bij deze specifieke groep personen.
- Er komen jaarlijks ongeveer 1200 55-plussers, waarvan ruim de helft 75 jaar of ouder is, voor behandeling op de dienst Spoedgevallen terecht van een Nederlands ziekenhuis na een ongeval met een scootmobiel.
- Ongeveer 380 hiervan (33%) worden opgenomen, een hoog opnamepercentage, zeker bij de bedenking dat het vaak gaat om ongevallen met een lage energieoverdracht, en waar geen andere verkeersdeelnemers bij betrokken zijn.
- Ter vergelijking: slechts 23 % van alle verkeersslachtoffers die op een dienst Spoedgevallen behandeld worden, wordt daadwerkelijk opgenomen.

Vanwaar die hoge cijfers?

- Als gevolg van (mogelijks uitgebreide) comorbiditeit en afgenomen fysieke reserves reageren ouderen anders op een trauma dan jonge personen:
 - Er zal dus bij ouderen mogelijk eerder een opname-indicatie ontstaan.
 - De kans op een gecompliceerd beloop is bij ouderen ook groter.
 - Dit alles heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven en de kans op overleving.
 - Een hoge leeftijd gaat daarnaast ook gepaard met een hoger risico op ernstig letsel na verkeersongevallen.

Een retrospectief beschrijvend cohort onderzoek ter zake:

- Alle slachtoffers van een ongeval met scootmobiel met een leeftijd van 18 jaar of ouder die in de periode 2003-2013 in een ziekenhuis waren opgenomen, werden uit de traumaregistratie van het Traumacentrum WEST (TCW) geselecteerd.
- Het gaat in totaal om 11 ziekenhuizen in de TCW-regio.
- Er volgt een analyse van het letselpatroon, de ernst van de letsels en de mortaliteit onder de slachtoffers, en de relatie hiervan met het traumamechanisme en de leeftijd van de patiënt.

- In de traumaregistratie worden de letseldiagnose en -ernst gecodeerd volgens de Abbreviated Injury Scale (AIS) van 1998 en de Injury Severity Score (ISS):
 - Ernstig letsel werd in deze studie gedefinieerd als een AIS-score >2.
 - De score gebeurt per anatomische regio: hoofd, aangezicht, hals en nek, thorax, abdomen, rug, bovenste en onderste ledematen en extern.
 - Letselernst: kan variëren van zeer licht gewond (AIS 1) tot (bijna) dodelijk gewond (AIS 6).
 - Definitie van een meervoudig ernstig letsel (= ISS is gelijk of hoger dan 16).
 - Mortaliteit wordt er gedefinieerd als sterfte tijdens de ziekenhuisopname.
 - Bepaling van het type ongeval:
 - Gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar aan de hand van de beschrijving van het ongevalsmechanisme.
 - Op basis van de ingeschatte hoeveelheid energie die tijdens het ongeval op de patiënt werd overgedragen werd er een onderverdeling gemaakt in laagenergetisch trauma (LET) en hoogenergetisch trauma (HET).
 - Een val uit een stilstaande of langzaam rijdende (< 10 km/h) scootmobiel werd beschouwd als een LET.
 - Een aanrijding of een val uit een snel rijdende (> 10 km/h) scootmobiel werd aanzien als een HET.
 - Met behulp van Fisher's exacte test werden verschillen in patiëntenkenmerken tussen groepen getoetst.

Resultaten in cijfers:

- 242 volwassen slachtoffers van een ongeval met een scootmobiel werden in de periode 1 januari 2003 - 31 december 2013 via de dienst Spoedgevallen opgenomen in ziekenhuizen in de regio van het TCW.
- Er was een toename van het aantal opnames in de loop der jaren: van 3 in 2003 naar 64 in 2013.
- De helft van de slachtoffers was 75 jaar of ouder.
- Bij 151 van de patiënten (62 %) was er sprake van een LET.
- Er was geen verband tussen leeftijdsgroep en type ongeval ($p = 0,60$).
- Er waren onder de slachtoffers ongeveer evenveel mannen als vrouwen (respectievelijk 126 en 116).
- Bij de helft van de opgenomen patiënten werd ernstig letsel gevonden, zonder verschil tussen de leeftijdsgroepen en tussen HET en LET.
- Bij 35 slachtoffers (15 %) kwam meervoudig ernstig letsel voor:
 - Was vaker aanwezig bij slachtoffers van een HET ($p = 0,001$).
 - Zag men ook vaker bij patiënten jonger dan 75 jaar ($p = 0,04$).
- Bij ruim een kwart van alle geregistreerde letsels ging het om een ernstig letsel, waarbij het letselpatroon verschilde tussen de patiëntengroepen:
 - Opname na een HET gaf naar verhouding meer ernstige hoofdletsels dan na opname voor een LET.

- o Opname na een LET bij ouderen (> 75 jaar) toonde voornamelijk ernstige letsels aan de onderste extremiteiten.
- o Daarentegen vormden letsels aan het hoofd en de thorax ruim de helft van alle ernstige letsels bij jongere patiënten (< 75 jaar) opgenomen na een HET.

Opnameduur en mortaliteit.

- Voor alle slachtoffers van scootmobielongevallen bedroeg de mediane opnameduur 6 dagen, met uitersten van 1-65 dagen.
- Ze was dezelfde voor beide leeftijdsgroepen, zowel na een HET als na een LET.
- Patiënten werden aanzienlijk vaker op de IC opgenomen na een HET dan na een LET (21 versus 5 %).
- Er overleden 10 patiënten tijdens de ziekenhuisopname (= 4 % van het totaal).
 - o De 5 patiënten die aan een LET overleden waren allen ouder dan 75 jaar.
 - o Alle overleden patiënten hadden 1 of meer ernstige letsels opgelopen.
 - o Bij de overleden ouderen ging het om een geïsoleerd letsel van de onderste ledematen, een letsel van de wervelzuil en een geïsoleerd hoofdletsel.
 - o Bij de patiënten onder de 75 jaar was de doodsoorzaak het gevolg van een gecombineerd hoofd- en onderste extremiteitenletsel, geïsoleerd letsel van de onderste extremiteiten en na thoraxletsel.

Beschouwing:

- Ongevallen met bestuurders van een scootmobiel gaan vaak gepaard met een onvoorspelbaar letselpatroon en soms ook met overlijden, wat inhoudt dat ze een kwetsbare groep van verkeersdeelnemers vormen:
 - o Het kan zowel voor ambulance- als ziekenhuispersoneel moeilijk vallen om de ernst van een letsel na een ongeval adequaat in te schatten.
 - o Hierbij speelt de toedracht van het ongeval een belangrijke rol.
 - o Daarom kunnen de letsels bij bestuurders van een scootmobiel na een LET gemakkelijk onderschat worden.
 - o Uit de resultaten bleek dat 10 % van de opgenomen patiënten met een LET meervoudig letsel had opgelopen en dat 3 % van hen overleed tijdens de ziekenhuisopname.
 - o Daarmee ligt deze mortaliteit hoger dan onder slachtoffers van motor- en bromfietsongevallen die opgenomen zijn in het hospitaal.

- Bij de overleden slachtoffers van scootmobielongevallen was het letselpatroon divers:
 - o Bij de helft van de overleden slachtoffers waren er uitsluitend letsels aan de extremiteiten en geen thorax- of hoofdletsels.
 - o Er kan dan ook op grond van deze studie niet gesteld worden dat gebruik van een helm door bestuurders van een scootmobiel zal leiden tot een relevante daling van het aantal verkeersdoden, dit in tegenstelling tot bij fietsers en gemotoriseerde tweewielers.
- Hoogenergetische ongevallen blijken volgens studies naar verkeersongevallen gepaard te gaan met ernstiger letsel en een hogere mortaliteit dan laagenergetische ongevallen.
 - o In bovenstaande studie zagen we dit verschil in HET en LET niet terug, maar mogelijk was dit mede het gevolg van de lage power van de studie.
 - o Wat wel opviel, is dat de 5 patiënten die na een LET overleden allemaal ouder waren dan 75 jaar en dat er bij 4 van de 5 geen sprake was van een meervoudig ernstig letsel.
 - o Een bewijs te meer dat de leeftijd en mogelijk daarmee samenhangende factoren zoals chronische ziekten en polyfarmacie van invloed zijn bij de kans op overlijden bij slachtoffers van scootmobielongevallen.
 - o Daarom is het van belang om bij de acute opvang van deze groep patiënten in het ziekenhuis vroegtijdig specialisten van andere disciplines, zoals een traumachirurg, neuroloog en geriater, te betrekken o.a. om onderschatting van de letsels te voorkomen.
- Er zijn bij driekwart van de scootmobielongevallen géén andere weggebruikers betrokken:
 - o Het is m.a.w. de bestuurder zelf die bvb. ongecontroleerd de stoep afrijdt en omvalt of een eenzijdige aanrijding heeft, wat terug te vinden is in de resultaten van de studie.
 - o Men kan hieruit dan ook concluderen dat een groot aantal scootmobielgebruikers blijkbaar onvoldoende vaardig is in het besturen van het voertuig.
 - o Daarom zouden beginnende bestuurders van een scootmobiel een training moeten volgen om de rijvaardigheid te verbeteren, dus een soort van preventie.

Ned Tijdschr Geneesk 8 november 2014 pag. 1937-1941.

Farmacologie / Medische Aansprakelijkheid

Alarmerend signaal over de introductie van NOAC's + verdere fundamentele vragen

Een nieuw medicijn moet alvorens het tot de markt wordt toegelaten eerst getest worden op effectiviteit en veiligheid in een zorgvuldig uitgevoerd vergelijkend onderzoek:

- Er zijn 2 registratieautoriteiten die beoordelen of het onderzoek aan de eisen voldoet:
 - o De European Medicines Agency (EMA).
 - o De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA).
- Als blijkt dat het dossier waarop de toelating gebaseerd is onvolledig is of onjuistheden bevat, wordt het vertrouwen in dit proces uiteraard geschaad.

Feitelikheden:

- Wat hier net beschreven werd, is nu het geval bij de 'Randomized evaluation of long-term anticoagula-

tion therapy' (RE-LY)-trial in het **dabigatran**-dossier.

- Dabigatran, een van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's), werd op basis van deze trial toegelaten op de markt voor de indicatie 'preventie van beroerte bij nonvalvulair boezemfibrilleren':
 - In oktober 2010 werd het product door de FDA toegelaten tot de Amerikaanse markt.
 - In april 2011 gaf de EMA zijn fiat voor de Europese markt.
 - Het middel werd meteen op grote schaal voorgeschreven.

Recente bevindingen:

- Na eerdere revisies van het aantal bloedingen, beroertes en hartinfarcten tijdens de trial werd onlangs, op 14 september 2014, opnieuw een gewijzigde tabel openbaar gemaakt met de kerncijfers over de effectiviteit en veiligheid van dabigatran:
- Een gelukkige bijkomstigheid is het feit dat deze bijstelling geen consequenties blijkt te hebben voor de basale resultaten en conclusies van de trial, het gaat hier echter om de vertrouwenskwestie:
 - In een recente aflevering van *BMJ* (23 juli 2014) stonden de RE-LY-trial en de gang van zaken bij het registratieproces van dabigatran centraal.
 - Er werden in 3 artikelen en een redactioneel commentaar onregelmatigheden aan de orde gesteld bij de uitvoering van de trial en het achterhouden van belangrijke informatie door de producent.
 - Ook de rol van de toezichthouders bleef echter niet buiten schot.
- Wegens betrokkenheid bij een advies van de Gezondheidsraad over de introductie van de NOAC's, uitgebracht in mei 2012, en waarin de RE-LY-trial belangrijk bewijsmateriaal vormde, bestaat de behoefte om bij deze onthullingen enkele kanttekeningen te plaatsen.

Enkele bedenkingen:

- In feite zijn de NOAC's ontwikkeld als alternatief voor vitamine K-antagonisten die 50 jaar dienst hebben gedaan in de behandeling en preventie van veneuze trombose en embolie.
- Dabigatran was de eerste van de NOAC's die de eindstreep haalde van het registratieproces.
 - Het feit dat de dosering van de vitamine K-antagonisten regelmatig moet worden aangepast aan de mate van antistolling, gemeten met de INR, vormt een belastende factor.
 - Deze noodzaak tot monitoring en dosisaanpassing met de daaraan gepaarde ongemakken voor de patiënt leek er niet te zijn bij gebruik van de NOAC's.
 - Daarnaast kunnen de NOAC's effectiever en veiliger zijn.
- Verder werd de komst van deze middelen ook verwelkomd als een succesvol voorbeeld van 'rational drug design' = innovatie gebaseerd op door wetenschappelijk onderzoek verkregen inzicht in de moleculaire processen van de bloedstolling:
 - Dabigatran kwam omwille van dit innovatieve karakter in aanmerking voor de versnelde registratieprocedure = 'fast track'.

- Dat maakte dat o.a. **één** grote klinische trial volstond in plaats van twee.
- Deze ene RE-LY-trial moest aantonen dat dabigatran in vaste dosering zonder monitoring minstens gelijkwaardig was aan een behandeling met vitamine K-antagonisten waarbij wel monitoring plaatsvond.
- Meerwaarde van NOAC's zou bij gelijke effectiviteit en veiligheid dus uitsluitend berusten op het grotere gebruiksgemak.
- *BMJ* geeft kritiek in verband met 3 aspecten:
 - Ten eerste: er zijn onzorgvuldigheden geweest in de uitvoering van de trial, de rapportage en de beoordeling van de uitkomsten.
 - Ten tweede: de FDA en de EMA hebben steken laten vallen in hun functie als toezichthouder en beoordelaar.
 - Ten derde: de producent heeft belangrijke informatie achtergehouden: betreft in het bijzonder de grote interindividuele variabiliteit in de plasmaspiegels van dabigatran en de mogelijke gevolgen daarvan voor de veiligheid en effectiviteit, vooral dan het risico op bloedingen en beroertes.
- Cruciale vraag nu is of die variabiliteit het meten van het effect op stolling of het meten van plasmaspiegels nodig maakt, want daarmee zou het voordeel van NOAC's t.o.v. vitamine K-antagonisten deels verdwijnen.
- Met de titel '*Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie*' hield het Gezondheidsraadadvies ironisch genoeg geen rekening met de mogelijkheid dat bepalingen van geneesmiddelenconcentraties en monitoring mogelijk toch gewenst zijn voor een grotere veiligheid en effectiviteit:
 - Het uitgangspunt voor de commissie was een vaste dosering zonder monitoring.
 - Er waren een aantal overwegingen die de voorzichtigheid van de commissie verklaarden, zoals het ontbreken van een antidotum, zorgen om de therapietrouw en de reële kosteneffectiviteit in de Nederlandse setting.
 - Naar de mening van de commissie behoeften deze bevindingen nader onderzoek en evaluatie.
 - De commissie pleitte er ook voor dat de producenten zouden meebetalen voor zulk onderzoek, onder garanties voor onafhankelijkheid.
 - Nader onderzoek moet volgens de publicatie in de *BMJ* nu ook gericht zijn op de wenselijkheid van monitoring en de consequenties daarvan voor de kosteneffectiviteit.
 - Het belang van zo'n onderzoek was overigens al daarvoor onderstreept.

Meer fundamentele vragen in het kader van deze overwegingen betreffende de NOAC's:

- Alarmerend signaal is het feit dat er twijfels bestaan over hoe 'reliable' de RE-LY-trial was en hoe betrouwbaar het dabigatran-dossier.
- Wat moet er gebeuren om het vertrouwen in de registratiedossiers te kunnen behouden?
 - En wat met de 'versnelde procedures': zijn die wel het juiste antwoord op het bezwaar dat de administratieve obstakels voor de introductie van nieuwe geneesmiddelen te groot zijn?

- Er is ook de recente beslissing van de EMA dat iedereen de bij de EMA ingediende dossiers kan inzien: op zich een belangrijke en waardevolle stap, maar is dit voldoende?
- Zouden niet altijd geanonimiseerde gegevens op patiëntenniveau toegankelijk moeten zijn voor een groep vertrouwde onderzoekers?

- Ten slotte wordt het steeds duidelijker dat de werkelijke klinische waarde van nieuwe middelen pas kan blijken in de dagelijkse praktijk, en dan kan men zich afvragen of het nog acceptabel is dat de industrie *niet* meebetaalt aan verder onafhankelijk onderzoek ter zake.

Ned Tijdschr Geneesk 15 november 2014 pag. 4972-1973.

Congenitale Aandoeningen

Osteoporose en multipele fracturen op jonge leeftijd

Osteoporose staat vooral bekend als een ouderdomsziekte, maar bij kinderen en jongvolwassenen met ernstige verstandelijke en meervoudige beperkingen komen osteoporose en dito fracturen op veel jongere leeftijd voor, zelfs na een minimaal trauma.

De bestaande richtlijnen voor de diagnosestelling, preventie en behandeling van osteoporose zijn gericht naar mensen ouder dan 50 jaar, wat maakt dat deze minder geschikt zijn voor de groep van jongeren.

Casus: een meisje, 14 jaar oud, biedt zich al huilend aan op de dienst Spoedgevallen met klachten van pijn aan het rechterbeen.

- (Hetero)anamnestische gegevens:
 - Door een mutatie van het SCN1A-gen vertoont ze het **Dravet-syndroom**, waardoor ze ernstige, therapieresistente epilepsie heeft, naast een ernstige verstandelijke beperking.
 - Verder wordt in haar voorgeschiedenis een eerdere operatie vermeld omwille van cheilognathoplatoschisis.
- Actuele toestand:
 - Ze vertoont scoliose waarvoor ze een brace heeft.
 - Ze sukkel met obstipatie, waarvoor inname van een macrogellaxativum, en voedingsproblemen, waarvoor ze sinds kort een PEG-sonde gebruikt.
 - Dagelijkse medicatie: omvat meerdere anti-epileptica: valproïnezuur, topiramaat, lamotrigine en clobazam, en bij aanhouden van een insult krijgt ze diazepam rectaal.
 - Daarnaast heeft ze een diplegie, waardoor ze beperkt mobiel is: ze heeft een rolstoel en kan zichzelf voortbewegen met een loophulpmiddel.
 - Na een tweetal orthopedische operaties was ze minder mobiel, het ging namelijk om een derotende femur-osteotomie bilateraal.
- Lichamelijk onderzoek op de dienst Spoedgevallen:
 - Er is geen afwijkende standsafwijking te vinden van het been.
 - Patiënte geeft echter wel veel pijn aan tijdens het onderzoek.
- Medische beeldvorming:
 - Op de röntgenfoto van het rechterbeen is een fractuur merkbaar in de distale metafyse van het femur, die tevens een geringe hoekstand naar dorsaal vertoont.
 - Er is ook kalkarmoede zichtbaar van de botten.

- Behandeling:
 - Voor deze fractuur wordt ze behandeld met een gipsverband.
 - Ze krijgt aanvullend ook calcium in verband met de al bijna optimale calcium-inname door de sondevoeding in een dosering van 500 mg 1 dd.
 - Verder krijgt ze suppletie van vitamine D 800 IE 1 dd.
- Verdere evolutie:
 - Er ontstaat 3 maanden na de eerste fractuur opnieuw een femurfractuur, maar nu van het linkerbeen.
 - Deze fractuur blijkt uit de röntgenfoto niet recent te zijn, maar mogelijk reeds een aantal weken eerder ontstaan te zijn.
 - 5 maanden later: zonder aanwijsbaar trauma breekt ze haar linkertibia en men besluit om aanvullend een 'dual-energy X-ray'-absorptiometrie (DEXA)-scan uit te voeren:
 - Omwille van de bewegingsonrust van patiënte wordt dit onderzoek als 'minder betrouwbaar' beschouwd.
 - Het laat wel een sterk verminderde botdichtheid zien t.o.v. gezonde leeftijdsgenoten ('bone mineral density' (BMD)-Z-score voor het ganse lichaam: -4 SD; BMD-Z-score voor de lumbale wervelkolom: -4,4 SD).
 - Omwille van de lage BMD-Z-score en het optreden van meerdere fracturen krijgt patiënte driemaandelijks IV therapie met het bisfosfonaat pamidronaat in een dosering van 1 mg/kg/dag gedurende 3 dagen.
- Hoe gaat het verder?
 - Patiënte krijgt in een periode van 3 maanden na de start van de behandeling een distale tibiafractuur van het rechterbeen en later ook een femurfractuur, maar ditmaal na een duidelijk trauma.
 - Patiënte krijgt na een jaar behandeld te zijn met bisfosfonaten ter controle opnieuw een DEXA-scan, waarop een lichte verbetering te zien is van de botkwaliteit (BMD-Z-score van het ganse lichaam -3,7 SD; BMD-Z-score van de lumbale wervelzuil: -2,9 SD).
 - Sindsdien heeft patiënte geen fracturen meer gehad.

Beschouwing:

- Bij kinderen met het Dravet-syndroom kunnen een lage botkwaliteit en fracturen na een minimaal of niet-herkend trauma al op jonge leeftijd ontstaan.
- Bij patiënten met aanverwante ziektebeelden met overeenkomstige comorbiditeit, zoals andere neurologische syndromen of cerebrale parese kan dit ook het geval zijn

- Deze vaststellingen gaan gepaard met een paar consequenties:
 - Zo kan het ontbreken van een duidelijk trauma leiden tot een vertraging in het diagnostisch proces van soms zelfs een aantal weken.
 - Zeker in geval van meerdere of recidiverende fracturen wordt er dan ook vaak gedacht aan mishandeling.

Vergelijking van prevalenties:

- In de algemene populatie van boven de 55 jaar bedraagt de prevalentie van een lage botkwaliteit bij mannen 5,2 % en bij vrouwen 16,6 %.
- Die cijfers liggen bij mensen met een verstandelijke beperking aanzienlijk hoger, namelijk rond 40 %.
- De cijfers zijn echter sterk afhankelijk van de onderzochte groep en de bijbehorende comorbiditeit:
 - Zo worden er veel hogere prevalentiecijfers gevonden in de groep kinderen met een matige tot ernstige cerebrale parese, met soortgelijk klinische beelden als bij bovenbeschreven patiëntje.
 - Men verwacht dat de prevalentie van een lage botkwaliteit bij mensen met een verstandelijke beperking de komende jaren verder zal toenemen als gevolg van een toename van de levensverwachting.

Verklaring voor de verhoogde prevalentie van een lage botkwaliteit bij deze groep patiënten:

- Dient gezocht te worden in het frequent voorkomen van risicofactoren voor osteoporose:
 - Er is de immobiliteit, anti-epilepticagebruik, hypogonadisme en hyperprolactinemie – al dan niet door antipsychoticagebruik.
 - Ook voedingsproblemen en vitamine-D-deficiëntie komen frequent voor.
 - Vaak zijn deze risicofactoren al vanaf jonge leeftijd aanwezig.
- De opbouw van het bot tijdens de kinderleeftijd draagt in belangrijke mate bij aan de bereikte piekbotmassa op jongvolwassen leeftijd.
- Een lagere piekbotmassa kan dan ook resulteren in een lage botkwaliteit en fracturen op hogere leeftijd.

Aanvullende diagnosestelling:

- Bij kinderen met meerdere risicofactoren voor een lage botkwaliteit en met één of meerdere fracturen is een DEXA-scan aangewezen:
 - Het is bij kinderen belangrijk dat de DEXA-uitslag in de vorm van Z-scores gegeven wordt.
 - Houdt in dat de uitkomst vergeleken wordt met de referentiewaarden van gezonde leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht .

- Dit gebeurt bij middel van een standaarddeviatiescore.

- De casus leert ons echter dat de uitslagen van het DEXA-onderzoek in deze groep verstoord kunnen worden en daardoor als ‘minder betrouwbaar’ beschouwd worden:
 - Heeft bij de meeste patiënten te maken met bewegen tijdens de opname of ernstige vergroeiingen.
 - Kan ook te maken hebben met de aanwezigheid van lichaamsvreemde voorwerpen, zoals een bacrofenpomp of osteosynthesemateriaal, die een projectie veroorzaken.

Behandeling:

- Op de kinderleeftijd is bij aanwezigheid van meerdere fracturen en een bewezen lage botkwaliteit behandeling met bifosfonaten aangewezen.
 - Dient door een gespecialiseerde kinderarts of een kinderendocrinoloog te worden verricht.
 - Men kiest bij voorkeur voor intermitterende IV therapie als alternatief voor orale aanpak.
- Men moet ook betrachten om bij deze groep patiënten een lage botkwaliteit en fracturen te voorkomen:
 - Ze lijken buiten de gebruikelijke richtlijnen van fractuurpreventie te vallen.
 - Daarom is het belangrijk om al vanaf jonge leeftijd in de botopbouw en preventie van osteoporose te investeren.
 - Voor de preventie van osteoporose bij kinderen met een verhoogd risico hierop zijn er na een systematische review van een beperkt aantal interventiestudies ter zake aanbevelingen gedaan.
 - Voor de preventie van lage botkwaliteit adviseert men om in ieder geval de inname van calcium en vitamine D te optimaliseren en om gewichtsdragende activiteiten te stimuleren.

Besluit:

- Ernstige vormen van osteoporose en meerdere fracturen van de lange pijpbeenderen, namelijk van de onderste ledematen, kunnen bij kinderen met ernstige verstandelijke en meervoudige beperkingen al op de kinderleeftijd voorkomen.
- Men moet dus bij deze groep patiënten reeds op jonge leeftijd aandacht schenken aan de opbouw van de botmassa en de verbetering van de botkwaliteit ter preventie van ernstige osteoporose en fracturen.

Ned Tijdschr Geneeskd 22 november 2014 pag. 2068-2071.

Neurologie / Sportgeneeskunde

TTM, ook wel voetballersmigraine genoemd

Men stelt nogal snel de diagnose ‘hersenschudding’ als er na een schedeltrauma hoofdpijn en andere neurologische verschijnselen zoals misselijkheid optreden.

Er bestaat echter bij dergelijke klachten een alternatieve diagnose, namelijk door trauma getriggerde migraine (‘trauma triggered migraine’ = TTM), ook wel bekend als ‘voetballersmigraine’.

Presentatie:

- Kenmerkend is het optreden van symptomen die voldoen aan de internationaal gehanteerde criteria voor een migraine-aura:
 - Het gaat om visuele, sensorische, motorische of hersenstamverschijnselen, zoals dubbelzien, vertigo en bewustzijnsveranderingen.
 - Deze symptomen treden op na een licht schedeltrauma **zonder** amnesie of bewusteloosheid.
- De symptomen worden gevolgd door hoofdpijn met migrainekenmerken.

- In de huidige hoofdpijncriteria wordt migraine uitgelokt door een schedeltrauma overigens niet als entiteit beschreven.

Beschrijvingen in de literatuur.

- Er zijn wel diverse casuïstische mededelingen over deze vorm van migraine verschenen, maar er bestaan weinig recente publicaties over TTM.
- De eerste verschijnselen van TTM treden volgens de beschrijvingen meestal op na een latentieperiode van enkele minuten tot uren.
- Bij kinderen zijn verwardheid en prikkelbaarheid, maar ook halfzijdige verlammingen, bewustzijnsdalingen, afasie en aute corticale blindheid beschreven.
- Zo'n aanval van TTM kan zich nochtans ook manifesteren als een aura zonder hoofdpijn of enkel hoofdpijn zonder aura.
- De locatie van het trauma lijkt geen invloed te hebben op het ontstaan van TTM.
- Het risico op nieuwe aanvallen na hoofdtrauma is na een eerste aanval van TTM vergroot.
- Het is ook al beschreven dat na een eerste TTM-aanval spontane migraineaanvallen kunnen ontstaan zonder voorafgaand hoofdtrauma.
- Men ziet TTM vooral bij kinderen, adolescenten en – in iets mindere mate – bij jongvolwassenen, maar dat komt wellicht omdat relatief veel personen in deze leeftijdsgroepen sporten.
- Mogelijk ligt de prevalentie van migraine bij voetballers hoger dan bij de algemene bevolking.

Pathofysiologie: lijkt dezelfde te zijn als die van migraine:

- Voor het ontstaan van deze vorm van migraine zijn er diverse hypothesen, maar zonder sluitend bewijs.
- Vrouwelijk geslacht, hoofdpijn in de voorgeschiedenis en hoofdpijn in de familieanamnese zijn risicofactoren voor post-traumatische hoofdpijn en migraine.
- Mogelijk spelen genetische factoren een rol: bij een ernstige variant van migraine met aura, de zogenaamde familiale hemiplegische migraine, kunnen aanvallen ook geprovoceerd worden door een licht schedeltrauma.

Diagnosestelling:

- Kan moeilijk vallen, zeker als patiënt na het trauma enkel hoofdpijn heeft en geen aura:
 - Waarschijnlijk betreft de vaak gestelde diagnose 'kindercontusie' in veel gevallen een TTM.
 - Als patiënt snel, d.w.z. binnen de 24 h, en volledig herstelt, wat meestal gebeurt bij een patiënt met TTM, pleit dit uiteraard tegen een commotio of contusio cerebri.
- Er zijn ook heel wat patiënten die de neiging hebben om eerdere aanvallen van migraine, of zelfs de migraine als aandoening zelf, toe te schrijven aan een schedeltrauma in het verleden.
 - De relatie tussen hoofdpijn en schedeltrauma is complex.
 - Het fenomeen 'recall bias' maakt dat hoofdpijn vaak toegeschreven wordt aan een trauma.

- De diagnose TTM kan wel gesteld worden op basis van het stereotype beeld bij een individuele hoofdpijnaanval.
 - Kan echter niet gesteld worden bij patiënten met chronische hoofdpijnklaften na een trauma.
 - In de literatuur wordt voor deze laatste categorie de term 'posttraumatische hoofdpijn' gebruikt.

Aanvullende onderzoeken:

- Wordt hoofdpijn met of zonder migraineverschijnselen voorafgegaan door een schedeltrauma, dan dient men de hoofdpijn volgens de richtlijn 'Headaches' van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beschouwd te worden als een alarmsignaal.
- Men moet hierbij altijd aanvullend onderzoek uitvoeren:
 - Dit onderzoek zal volgens de huidige richtlijnen meestal bestaan uit een CT-scan van de schedel.
 - In de acute fase van TTM tonen angiografie, CT-onderzoek van de hersenen, EEG en liquoronderzoek echter geen afwijkingen, net zomin als bij 'gewone' migraine met aura.
- Men kan bij patiënten die recidieven vertonen van in eerste instantie goed onderzochte stereotype hoofdpijnaanvallen overwegen om nieuw aanvullend onderzoek achterwege te laten.
- Men moet echter op zijn hoede blijven en bij twijfel toch beeldvormend onderzoek doen.

Behandeling: er bestaat geen specifieke therapie voor TTM.

- Na herhaalde aanvallen geeft men sowieso het advies om uitlokkende factoren te vermijden, en dat houdt in dat patiënt de uitoefening van de betreffende sport zou moeten staken.
- Onderzoek naar een aanvalsbehandeling met Sumatriptan-neusspray bij voetballers gaf de volgende resultaten:
 - Bij 71 % van de aanvallen met aura was de hoofdpijn na 2 h verdwenen.
 - Bij de aanvallen zonder aura bedroeg dat aantal zelfs 90 %.
 - De meeste aanvallen verbeterden al binnen 5-10 minuten.
 - Er werd overigens in dit onderzoek geen onderscheid gemaakt tussen voetballersmigraine uitgelokt door een hoofdtrauma en spontane migraineaanvallen tijdens sportbeoefening.
- Sumatriptan stopt auraverschijnselen niet, wat maakt dat het middel als behandeling in de aurafase zinloos is.
- Sumatriptan zou een behandeloptie kunnen zijn bij patiënten die al eerder TTM-aanvallen hebben doorgemaakt, hoewel het middel ook vasoconstrictieve effecten heeft.
- Als men ondanks de onvoorspelbaarheid van de aanvallen toch besluit om een preventieve behandeling op te starten, dan zou men Candesartan kunnen overwegen.

Ned Tijdschr Geneesk 29 november 2014 pag. 2130-2132

Dermatologie

Pijnlijke, rode onderbenen door capillaritis

Capillaritis is een benigne huidruptie gekarakteriseerd door de aanwezigheid van petechiën, purpura en toegenomen huidpigmentatie, ook wel purpura simplex of inflammatoire purpura zonder vasculitis genoemd.

Casus: een gezonde 18-jarige man biedt zich aan op het spreekuur met een sinds twee dagen bestaande pijnlijke roodheid aan beide onderbenen:

- Anamnese:
 - Een week tevoren heeft hij deelgenomen aan een survivalweek en meer inspanningen geleverd dan normaal.
 - Hij heeft dan vooral aan abseilen en mountainbiken gedaan, en er was geen sprake van compressie van buitenaf, bvb. door een touw.
 - hij heeft ook geen koorts gehad.
- Lichamelijk onderzoek:
 - We zien een niet-zieke adolescent.
 - Hij vertoont op beide onderbenen een niet-verheven, scherpbegrensde, circulatoire, niet-wegdrukbaar, pijnlijke roodheid ter grote van een kinderhandpalm.
 - Beide onderbenen vertonen pitting oedeem.
- Differentiaaldiagnose: men denkt aan verbranding, erythema ab igne en mechanische compressie van buitenaf.
- Verdere aanpak:
 - Er volgt een teledermatologische consultatie bij een dermatoloog.
 - Hier wordt de diagnose **capillaritis** gesteld en men besluit om een tubigrip aan beide onderbenen aan te leggen.
 - De roodheid en de pijn zijn na 2 weken verdwenen.

Incidentie:

- Over de incidentie en prevalentie van de ziekte is er weinig bekend.
- Er bestaan wel meerdere subtypes, vaak genoemd naar de dermatoloog die de aandoening ontdekte, waarbij de ziekte van Schamberg het meest voorkomende subtype is.
- Kan op elke leeftijd voorkomen, en bij beide geslachten in dezelfde verhouding.

Etiologie:

- Bij de ontwikkeling kunnen meerdere factoren een rol spelen, want er is niet één duidelijke oorzaak.
- Kan gaan om veneuze HT, beweging, een gelokaliseerde infectie, alcohol, contactallergenen zoals rubber en reacties op medicatie zoals paracetamol of infliximab.
- Er is echter van geen van geen enkele van deze factoren bewezen dat er een bijdrage bestaat aan het ontstaan van de aandoening.

- Er is ook geen associatie met hematologische afwijkingen zoals afwijkingen van trombocyten of stollingsstoornissen.

Terug naar de casus:

- Vermoedelijke oorzaak bij patiënt was de toegenomen beweging.
- Het klinisch beeld liet geel- en roodbruine, niet-wegdrukbaar maculae zien.

Klinisch beeld:

- Meestal zit de aandoening op de onderbenen, maar kan ook op andere delen van het lichaam voorkomen.
- Handpalmen, voetzolen, gelaat en genitaliën worden hierbij gespaard, een typisch verschijnsel.
- Neerslag van hemosiderine is verantwoordelijk voor het niet-wegdrukbaar aspect.
- Bij dit ziektebeeld zijn perivasculaire infiltraten, extravasatie van erythrocyten, oedeem en neerslag van hemosiderine de klassieke (histo)pathologische bevindingen.

Diagnosestelling:

- Geschiedt op basis van het klinisch beeld.
- Laboratoriumonderzoek heeft geen toegevoegde waarde.
- Wanneer de diagnose niet duidelijk is behoort een huidbiopt tot de mogelijkheden.

Behandeling:

- Is alleen nodig bij symptomen die hinder geven of bij cosmetische bezwaren.
- Vermits de meeste onderzoeksdata over de behandeling gebaseerd zijn op kleine groepen, komt de beste behandeloptie niet naar voren.
- Volgende eerstelijnsbehandelingen zijn mogelijk:
 - Afwachten, aangezien capillaritis in sommige gevallen spontaan verdwijnt.
 - Vermijden van bovengenoemde uitlokkende factoren.
 - Het dragen van elastische kousen om de extravasatie van erythrocyten en het daarmee gepaard gaande oedeem te verminderen.
 - Het topicaal aanbrengen van corticosteroïden 1-2 maal daags gedurende 4-6 weken.
- Fotherapie zou in de tweede lijn nog een behandeloptie kunnen zijn.

Prognose: is goed, de ziekte verdwijnt immers over een periode van weken tot maanden.

Besluit:

- Gaat om een benigne huidruptie met een onbekende oorzaak die op elke leeftijd kan voorkomen.
- De diagnose wordt zelden in de huisartsenpraktijk gesteld.
- De benige diagnose capillaritis moet bij patiënten met pijnlijke niet-wegdrukbaar roodheid in de differentiaaldiagnose staan.

Huisarts & Wetenschap 57(10) oktober 2014 pag.549.

In vogelvlucht

MCH-DIGEST – 1 maart

Een persoonlijke keuze

Als inleiding tot een lange Digest een statement in BMJ over het chronisch vermoeidheid syndroom dat een consensus samenvat van een Amerikaanse stellingname. Het is een reële aandoening die best niet myalgische encefalitis genoemd wordt, waarvan de oorzaak niet gekend is en de behandeling evenmin.

Een artikel in JAMA beklemtoont nogmaals het belang van een goede BD controle bij type 2 diabetes: het heeft invloed op de mortaliteit!

Als inleiding..

The condition known as myalgic encephalitis (ME) or chronic fatigue syndrome (CFS) is a serious, chronic multisystem disease that can cause significant impairment and disability, an expert panel convened by the US Institute of Medicine has concluded in a new report. "In its most severe form, this disease can consume the lives of those whom it afflicts. It is 'real'", the committee wrote.

The institute commissioned the committee to develop evidence based diagnostic criteria for ME/CFS but not to investigate the causes, pathophysiology, pathogenesis, or treatment of the syndrome. The committee's chair was Ellen Wright Clayton, a professor of pediatrics and a professor of law at Vanderbilt University in Nashville, Tennessee.

The committee found that ME/CFS is a debilitating condition characterized by profound fatigue, pain, sleep disturbances, and post-exertional malaise, often accompanied by secondary depression or anxiety. Neurocognitive symptoms are common, the committee found, as are autonomic symptoms, including orthostatic intolerance, a condition in which symptoms worsen when patients are upright and ameliorate when they are recumbent.

The diagnosis of ME/CFS can be frustrating to patients, the committee notes, because there is no known cause or cure and because many clinicians are skeptical that the condition is serious, often believing that the symptoms are the result of psychogenic illness or even a "figment of the patient's imagination".

The committee proposed a new set of diagnostic criteria and a new name for the condition: systemic exertion intolerance disease (SEID).

For a diagnosis of ME/CFS or SEID to be made, the committee said that a patient should have three core symptoms:

- A substantial reduction or impairment in the ability to engage in pre-illness levels of activity that persists for more than six months and is accompanied by fatigue,

Vit D in 'in'. Een overzicht in BMJ: het is zeker geen wondermiddel en heeft eigenlijk alleen zin bij lage spiegels samen met calcium in de aanpak van osteoporose.

Tenslotte een hele cursus COPD: wie dit leest weet er alles van, thanks BMJ once more.

which is often profound, of new or definite onset, not the result of ongoing excessive exertion and not substantially alleviated by rest

- The worsening of symptoms after any type of exertion, such as physical, cognitive, or emotional stress—known as post-exertional malaise, and
- Unrefreshing sleep.

In addition the patients should have at least one of two other manifestations:

- Cognitive impairment.
- Orthostatic intolerance.

"These symptoms should persist for at least six months and be present at least half the time with moderate, substantial, or severe intensity to distinguish ME/CFS from other diseases", the committee said.

The criteria, which are more focused on the central symptoms of ME/CFS than other definitions of the condition, "will make it easier for clinicians to recognize and accurately diagnose these patients in a timelier manner", the committee said.

The committee rejected the term "chronic fatigue syndrome" because it is widely unpopular among patients, who believe that it trivializes the condition and leads others, including clinicians, to think that patients are malingering and that their symptoms are not real.

The committee also rejected the term myalgic encephalitis because, although it is preferred by many patients and advocates, the committee found insufficient evidence of brain inflammation in patients with ME/CFS and because myalgia plays a less prominent role in these patients than the core symptoms identified in the report.

"Systemic exertion intolerance", the committee wrote, "captures the fact that exertion of any sort—physical, cognitive, emotional—can adversely affect these patients in many organ systems and in many aspects of their lives. The committee intends for this name to convey the complexity and severity of this disorder".

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h775>

Cardiovasculair

Type 2 diabetes en bloeddruk

Importance:

Lowering blood pressure (BP) is widely used to reduce vascular risk in individuals with diabetes.

Objective:

To determine the associations between BP-lowering treatment and vascular disease in type 2 diabetes.

Data Sources and Study Selection:

We searched MEDLINE for large-scale randomized controlled trials of BP-lowering treatment including patients with diabetes, published between January 1966 and October 2014.

Data Extraction and Synthesis:

Two reviewers independently extracted study characteristics and vascular outcome data. Estimates were stratified by baseline BP and achieved BP, and pooled using fixed-effects meta-analysis.

Main Outcomes and Measures:

All-cause mortality, cardiovascular events, coronary heart disease events, stroke, heart failure, retinopathy, new or worsening albuminuria, and renal failure.

Results:

Forty trials judged to be of low risk of bias (100 354 participants) were included. Each 10-mm Hg lower systolic BP was associated with a significantly lower

risk of mortality (relative risk [RR], 0.87; 95 % CI, 0.78-0.96); absolute risk reduction (ARR) in events per 1000 patient-years (3.16; 95 % CI, 0.90-5.22), cardiovascular events (RR, 0.89 [95 % CI, 0.83-0.95]; ARR, 3.90 [95 % CI, 1.57-6.06]), coronary heart disease (RR, 0.88 [95 % CI, 0.80-0.98]; ARR, 1.81 [95 % CI, 0.35-3.11]), stroke (RR, 0.73 [95 % CI, 0.64-0.83]; ARR, 4.06 [95 % CI, 2.53-5.40]), albuminuria (RR, 0.83 [95 % CI, 0.79-0.87]; ARR, 9.33 [95 % CI, 7.13-11.37]), and retinopathy (RR, 0.87 [95 % CI, 0.76-0.99]; ARR, 2.23 [95 % CI, 0.15-4.04]). When trials were stratified by mean baseline systolic BP at greater than or less than 140 mm Hg, RRs for outcomes other than stroke, retinopathy, and renal failure were lower in studies with greater baseline systolic BP (P interaction <0.1). The associations between BP-lowering treatments and outcomes were not significantly different, irrespective of drug class, except for stroke and heart failure. Estimates were similar when all trials, regardless of risk of bias, were included.

Conclusions and Relevance:

Among patients with type 2 diabetes, BP lowering was associated with improved mortality and other clinical outcomes with lower RRs observed among those with baseline BP of 140 mm Hg and greater. These findings support the use of medications for BP lowering in these patients.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2108887>

Farmacologie

De Vit D saga: waar ligt de relevantie?

The bottom line

- Do not recommend vitamin D supplements to prevent chronic disease because clear evidence of benefit does not currently exist and adverse effects cannot be excluded
- Vitamin D supplements in doses of 600-800 IU (15-20 µg) per day combined with calcium (0-1000 mg/day, depending on current dairy intake) may be recommended to prevent fractures in elderly people

Vitamin D has gained much attention in research and clinical practice as a possible preventive factor for a wide array of chronic diseases, including cardiovascular disease, various cancers, type 2 diabetes, autoimmune diseases, and chronic obstructive pulmonary disease. Vitamin D3 (cholecalciferol) is a steroid hormone precursor and is synthesised when skin is exposed to ultraviolet B radiation. It is also found in a limited number of foods, especially oily fish. The other form of the vitamin, vitamin D2 (ergocalciferol), is found in dietary plant sterols exposed to ultraviolet B radiation and is somewhat less effective than vitamin D3. Vitamin D has well known effects on calcium metabolism and is traditionally linked to the prevention of rickets in children. It is also now clear that vitamin D deficiency causes bone loss through secondary hyperparathyroidism.

Because vitamin D receptors are present in many organs and tissues, vitamin D may have extraskelatal effects. In addition, many observational studies have shown associations between 25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3), the major circulating form of vitamin D, and the risk of chronic diseases. As a consequence of increased popularity, measurement of 25(OH)D3 to determine vitamin D status has become common, and vitamin D supplements, at doses far exceeding the recommended daily allowances or dietary reference values, are often given, despite limited evidence of an effect.

What are the possible benefits?

On the basis of the existing evidence, we can conclude that vitamin D supplements combined with calcium decrease the incidence of fractures in elderly people. However, there is insufficient evidence that, in the doses tested, vitamin D supplements alone prevent fracture.

It is biologically plausible that vitamin D can help prevent various chronic diseases, and this seems to be supported by observational studies. However, observational data might be biased by confounding, and diseases might also lead to low vitamin D rather than the other way around. According to meta-analyses and systematic reviews, clinical trials have shown no consistent effect of vitamin D supplements on the incidence of cardiovascular disease, cancer, chronic obstructive lung disease, or diabetes. A Cochrane review concluded that vitamin D3 supplementation for an average of 4.4 years slightly decreased all cause mortality.

ty (from 11.4 % to 11.0 %; relative risk 0.94, 95 % confidence interval 0.91 to 0.98), and the result was also significant in those given less than 800 IU a day. However, these results were not considered to be robust enough to recommend widespread supplementation.

What dosage?

The dose consistent with fracture prevention in randomised controlled trials (RCTs) was in general not higher than 800 IU (20 µg) a day when combined with calcium (1000-1200 mg/day in most trials). Updated dietary reference values for vitamin D from Europe and the United States, mainly based on its benefits for bone health, are 400-600 IU (10-15 µg) per day for adults and 800 IU (20 µg) per day for elderly people.

Who would benefit?

It is plausible that most gain can be obtained by increasing concentrations in people with the lowest baseline values. In a recent meta-analysis of observational studies, the inverse association between 25(OH)D3 and total mortality was non-linear, with the largest difference in mortality between the groups with the lowest and second lowest 25(OH)D3 values, a finding that concurs with several other disease outcomes, such as cardiovascular disease and colon cancer. Whether optimal serum concentrations of 25(OH)D3 should be 50 nmol/L or 75 nmol/L is under debate,¹¹ and this is not helped by standardisation of laboratory assays for 25(OH)D3 being less than ideal.

Most studies on the health effects of vitamin D have been performed in white populations. The evidence is even more scant in other ethnic groups. Non-Western immigrants living in Western countries often have widespread vitamin D deficiency (serum 25(OH)D3 <25 nmol/L), and their 25(OH)D3 concentration is lower than that of people in their country of origin. In the Women's Health Initiative Observational Study, low 25(OH)D3 was associated with an increased risk of fracture in white women, whereas a high concentration was associated with increased risk of fracture in black and Asian women. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis found that white and Chinese participants with higher concentrations of 25(OH)D3 had a lower risk of coronary heart disease, whereas no association was found in black and Hispanic participants.

Given all these uncertainties in observational data, it makes sense to limit measurement of 25(OH)D3 to situations where it is unclear whether or not to supplement.

What are the potential hazards and costs?

In a recent Cochrane review, combined vitamin D and calcium supplementation moderately increased the risk of nephrolithiasis (relative risk 1.17, 1.02 to 1.34), whereas vitamin D2 and vitamin D3 had no significant effect on other adverse events. Although the risk of vitamin D toxicity is low, side effects from high doses cannot be excluded. In two double blind RCTs that gave annual megadoses of vitamin D, the incidence of falls and fractures increased after vitamin D3 treatment in one, and in the other the risk of hip fracture increased after treatment with vitamin D2.

The likely costs of large scale high dose supplementation and concomitant monitoring would first need to be justified by evidence of benefit.

Is ongoing research likely to provide relevant evidence?

We searched the US ClinicalTrials.gov database (www.clinicaltrials.gov) for trials with at least 1000 participants that tested the effects of vitamin D supplements on the incidence of chronic diseases and mortality in the general population. We identified five ongoing randomised controlled trials and are aware of three others.

Many previous trials are limited by the fact that they were performed in elderly people; fracture prevention was the primary outcome, with chronic disease (such as cardiovascular disease) being analysed retrospectively; low doses of vitamin D were given, often in combination with calcium; and follow-up was relatively short. New trials use much higher doses than most of the earlier large trials, and they aim to assess whether high dose vitamin D supplementation without concomitant calcium can prevent chronic disease in healthy populations. However, these trials may not completely answer this question. For example, the VITAL trial was planned with a statistical power to detect risk reductions of 15-40 % (depending on the outcome), but the true preventive effect of vitamin D on chronic diseases could be less than 15 %. The suggested effect of vitamin D supplements on total mortality was small according to the Cochrane review (relative risk 0.94). An effect of this size might be regarded as negligible at an individual patient level but might be relevant at the population level. In addition, owing to the inclusion criteria, a large proportion of participants in new trials will probably not have a low initial 25(OH)D3 concentration, and the statistical power to study subgroups with a low vitamin D status at baseline will be smaller. As well as the ongoing studies in the table, our suggestions for further trials are in the recommendations box.

Recommendations for further research:

- *Population:* People over 60 years with low vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D3 <50 nmol/L)
- *Intervention:* Vitamin D3 800 IU/day or vitamin D3 2000 IU/day.
- *Control:* Placebo
- *Outcome:* Cardiovascular disease, type 2 diabetes, respiratory diseases, cancer, mortality

What should we do in the light of the uncertainty?

We need a balanced view on vitamin D, with not too little and not too much. Because clear evidence of benefit over harm for vitamin D has not been proved, we should not recommend vitamin D supplements for prevention of chronic diseases (such as cardiovascular disease, cancer, chronic obstructive lung disease, or diabetes) until more definitive further research evidence is available.

Vitamin D deficiency (25(OH)D3 <30 nmol/L) should of course be treated to prevent skeletal complications.

Vitamin D supplementation at doses of 600-800 IU (15-20 µg) per day combined with calcium may be recommended to prevent fractures in elderly people, according to evidence from a Cochrane review and

updated nutritional recommendations for vitamin D intake in the general population.

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h321>

Pneumologie

COPD

Introduction:

Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are characterized clinically by worsening dyspnea, cough, sputum production, and airflow obstruction. Such exacerbations are associated with short term and long term reductions in quality of life and lung function, as well as increased risk of death. Owing to the considerable impact of these exacerbations on patients' health status, their frequency is now recognized as a key component of the characterization of patients with COPD, and the prevention and treatment of exacerbations has become a primary goal of treatment.

Definition of an exacerbation of COPD:

Exacerbations of COPD are characterized by a sustained worsening of respiratory symptoms from the usual stable state beyond normal day to day variations. Typical symptoms associated with exacerbations include worsening of dyspnea and cough, as well as increased sputum volume and sputum purulence. Exacerbations range in severity from transient reductions in functional status to fatal events.

Definitions of exacerbations vary between clinical studies. Studies that use home based symptom diaries or other symptom monitoring tools—such as the COPD assessment test or the exacerbations of chronic pulmonary disease tool scales—may use symptom based definitions that rely on a sustained worsening of respiratory symptoms for two consecutive days. Studies in COPD cohorts suggest that many of these symptom based events may go unreported and untreated. Most clinical trials that evaluate drugs to prevent exacerbations use event based definitions of exacerbation, which require an increase in both symptoms and the use of healthcare resources. Recent pivotal clinical trials define moderate exacerbations as those that require treatment with systemic glucocorticoids or antibiotics (or both) and severe exacerbations as those that require hospital admission.

To investigate whether the use of different definitions of COPD exacerbations affected the results of clinical trials, the INSPIRE study compared the incidence of exacerbations using both symptom based definitions and treatment based ones. In this long term study, three COPD exacerbations were detected per patient year when a symptom based definition was used compared with about 1.5 exacerbations per patient year when a treatment based definition was used. Thus about 50 % of symptom defined COPD exacerbations are not treated by physicians, and these exacerbations are unlikely to be counted as exacerbation events in most clinical trials.

Causes of COPD exacerbations:

COPD exacerbations are caused by complex interactions between the host, respiratory viruses, and airway bacteria, which lead to an increase in the inflammatory burden within the airway. Studies suggest that airway neutrophils, as well as systemic and local mediators of inflammation, such as interleukin 8 and tumor necrosis factor α (TNF-α) increase during COPD exacerbations compared with the stable state. Migration and activation of neutrophils within the airway leads to the release of proteases and reactive oxygen species; this further damages the airway epithelium and leads to worsening of airway inflammation and airflow limitation (fig 1). A minority of exacerbations are associated with airway and sputum eosinophilia.

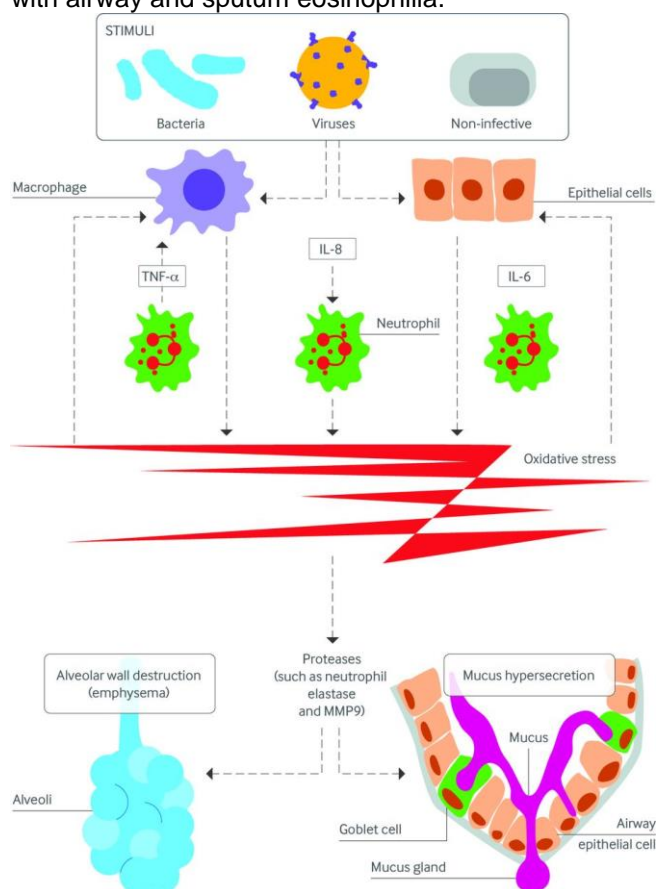


Fig 1 Mechanism for acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Triggers of COPD exacerbations include infectious agents such as bacteria and viruses and non-infectious agents such as air pollution. These stimuli activate airway epithelial cells and macrophages to release inflammatory cytokines including tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin 6 (IL-6), and IL-8. These cytokines lead to neutrophil recruitment and the release of reactive oxidant species and proteases from activated neutrophils, which magnify the inflammatory process

COPD exacerbations are accompanied by changes in airway physiology that induce dyspnea. A clinical study suggested that patients experience acute worsening of airflow obstruction accompanied by acute lung hyperinflation at the time of a moderate exacerbations. At recovery, 60 days after the onset of the exacerbation,

inspiratory capacity and forced expiratory volume in one second (FEV1) increased by 18 % compared with values during the exacerbation, and air trapping (residual volume) decreased by 11%. Improvements in dyspnea after acute exacerbations significantly correlated with a reduction in lung hyperinflation and consequent increase in expiratory flow rates.

This suggests that dyspnea during an acute exacerbation is probably partially mediated by the dynamic hyperinflation that occurs in response to the airflow limitation associated with these events (fig 2).²²

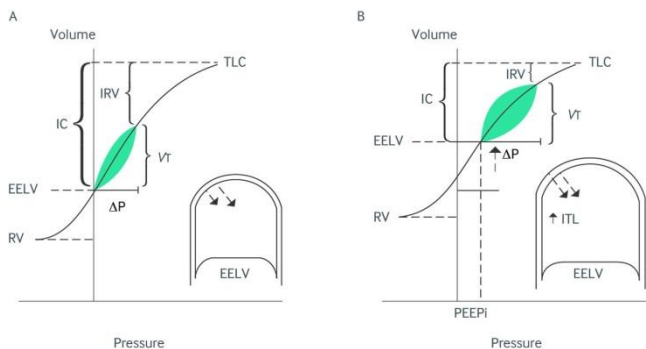


Fig 2 Schematic diagram of the pathophysiologic effects of an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pressure-volume plots are shown during (A) stable COPD and (B) an exacerbation. During exacerbation, worsening airflow obstruction leads to dynamic hyperinflation, with increased end expiratory lung volume (EELV) and air trapping manifested as an increased residual volume (RV). Corresponding reductions occur in inspiratory capacity (IC) and inspiratory reserve volume (IRV). As a result, tidal breathing is shifted to the right on the pressure-volume curve, closer to total lung capacity (TLC), resulting in unfavorable overall compliance of the respiratory system. Increased mechanical pressures must be generated by the respiratory muscles to maintain tidal volume (VT). At EELV during an exacerbation, intrapulmonary pressures do not return to zero, as a result of the development of intrinsic positive end expiratory pressure (PEEPI), which imposes further increased inspiratory threshold loading (ITL) on the inspiratory muscles (inset). ΔP =change in pleural pressure. Reproduced, with permission, from Bafadhel and colleagues

In general, viral and bacterial infections are the most important triggers of exacerbation. Studies suggest that exacerbations are often associated with the isolation of new strains of airway bacteria, with an accompanying host inflammatory response to these new strains. Respiratory bacteria and viruses often act in combination. Recent studies of experimentally induced rhinovirus infection in patients with COPD suggest that bacterial infection of the airways often follows acute rhinovirus infection, and that infection with both viruses and bacteria can exert a synergistic inflammatory effect.

Coinfection with viruses and bacteria has been detected in 25% of exacerbations and is associated with more severe functional impairment and longer hospital stays. Molecular techniques, including multiplex polymerase chain reaction, provide greater sensitivity to detect acute viral respiratory tract infections that cause exacerbations. However, a specific infectious or environmental cause cannot be identified in about a third of severe exacerbations.

Recent investigations using cluster analysis suggest that exacerbations can be grouped into four categories:

bacterial, viral, predominantly eosinophilic, and a “pauci-inflammatory” category associated with limited changes in the inflammatory profile. Each of these clusters is associated with a biomarker, suggesting that biomarkers may become useful for categorizing the cause of an exacerbation.

Natural course of exacerbations: onset and recovery:

A recent prospective cohort of 212 patients with COPD was monitored using daily symptom diaries for a median of 2.8 years to characterize the time course of the onset of COPD exacerbations. Patients recorded 4439 episodes of worsening respiratory symptoms from baseline; 55% of these events resolved spontaneously and 45% resulted in an exacerbation. In 56% of COPD exacerbations the onset was sudden and the exacerbation threshold was crossed on the same day that respiratory symptoms began. By contrast, in 44% of exacerbations the onset of symptoms was gradual (median duration from symptom onset to exacerbation: four days; fig 3). Patients with sudden onset exacerbations had more intense symptoms but a shorter median recovery time back to baseline health status (11 v 13 days; $P < 0.001$). The study concluded that COPD exacerbations exhibit two distinct patterns—sudden and gradual onset—and that sudden exacerbations are associated with increased peak respiratory symptoms but shorter exacerbation recovery times.

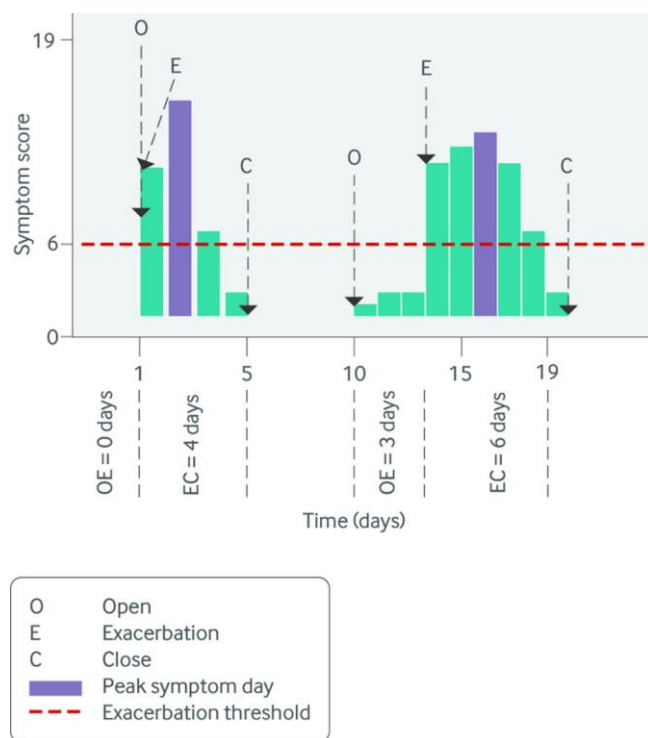


Fig 3 Time course and calculation of the onset and duration of exacerbation intervals: a sudden onset exacerbation is shown on the left, a gradual onset exacerbation on the right. The opening event (O) was defined as the first day of worsening of respiratory symptoms above usual baseline values. An exacerbation (E) was defined as the first of two or more consecutive days during which the patient recorded two or more new or worsening symptoms, at least one of which was a major symptom (a daily symptom score of ≥ 6 points for two consecutive days (indicated by the dotted line)).

A closing (C) was defined as the first of five consecutive days during which symptoms had returned to their usual baseline levels. For sudden onset exacerbations the OE

interval is 0 days, indicating that the exacerbation occurs on the first day of worsening of respiratory symptoms. About 55% of exacerbations are sudden onset. The EC represents the duration of the exacerbation—the time from the onset of the exacerbation to recovery back to baseline. Reproduced, with permission, from Papi and colleagues

Previous data have suggested that the median duration of recovery time after an acute exacerbation is 7-10 days for lung function as measured by peak expiratory flow, although there is wide variation, and a minority (<10 %) of patients never recover to their pre-exacerbation lung function. Symptoms may take longer to recover than peak expiratory flow, and the median duration of symptom recovery back to previous baseline is 11-13 days.

About a quarter of inpatients treated for an acute COPD exacerbation do not respond to initial treatment and experience an adverse outcome, defined as either death, intubation, or need for readmission or intensification of drug therapy. Similarly, studies suggest that a quarter of outpatients treated for an acute exacerbation either relapse (defined as an unscheduled visit to a physician or the emergency department because of worsening dyspnea) or have a second exacerbation within 30 days of the initial presentation. Many of these patients require readmission to hospital.

In 2010 in the United States, there were 606 000 hospital admissions for COPD and 126 000 patients (21 %) required readmission within 30 days. Clinical trials indicate that about 27 % of outpatients treated with combined antibiotic and corticosteroid therapy relapse within 30 days. Treatment failure rates in inpatients with an exacerbation average 24 % at 30 days and rise to 36-37 % by 90 days. A recent systematic review found that there was not enough evidence to recommend specific interventions to reduce the risk of readmission in patients who have been treated in hospital for an acute exacerbation.

COPD exacerbations and mortality:

A prospective five year cohort study of 304 Spanish men with COPD found that the frequency of exacerbations is independently associated with mortality. When a service based definition of COPD exacerbation (need for emergency department treatment) was used, patients with three or more exacerbations had a survival rate of 30 % at five years, whereas those without an exacerbation had a survival rate of 80 % (hazard ratio 4.13, 95 % confidence interval 1.80 to 9.41). Survival was also influenced by the severity of the exacerbation—exacerbations that necessitated hospital admission or readmission were associated with the poorest survival.

Patients who are admitted for an exacerbation have an in-hospital mortality of about 10 %. Patients with an exacerbation and hypercapnic respiratory failure have a two year mortality rate of about 50 %.³⁹ A recent study of 1824 European patients with COPD documented a 45 % four year mortality rate after discharge from hospital in those admitted with an exacerbation.

Incidence of COPD exacerbations across GOLD categories of severity:

The severity of airflow limitation is traditionally classified using the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) spirometric grading system, which uses specific spirometric cut-off points for simplicity.⁴ Although this classification system correlates poorly with health related quality of life, numerous studies suggest that the risk of COPD exacerbations, hospital admission, and death from COPD increase with worsening of GOLD spirometric stage.

A recent longitudinal cohort study enrolled 2138 patients with COPD whose post-bronchodilator FEV1 was less than 80 % of predicted. Patients were followed prospectively for three years, and the rate of moderate exacerbations that needed treatment with systemic steroids or antibiotics (or both) and severe exacerbations that required hospital admission was recorded. The study found a mean incidence of 1.21 exacerbations per patient year among the entire cohort and that incidence was associated with GOLD stage of airflow obstruction at baseline. Patients with GOLD stage II COPD (FEV1 50-80 % of predicted) had 0.85 exacerbations per patient year that needed treatment with systemic steroids or antibiotics (or both). However, this figure was 1.34 for those with GOLD stage III COPD (FEV1 30-50 % of predicted) and 2.00 for those with the most severe GOLD stage IV COPD (FEV1 <30 % of predicted).

Exacerbations become more frequent and severe as the severity of COPD increases. However, a distinct group of patients seems to be susceptible to exacerbations, irrespective of disease severity, and these susceptible patients typically experience two or more moderate or severe exacerbations a year. This susceptibility phenotype is relatively stable over time and occurs across all severities of airflow obstruction, suggesting that these patients are prone to exacerbations, perhaps as a result of intrinsic susceptibility to particular triggers, such as respiratory infections or pollutants.

Treatment of acute exacerbations:

Corticosteroids:

Standard treatment for acute COPD exacerbations includes treatment with bronchodilators, antibiotics, and corticosteroids. Clinical trials have shown that the addition of oral or intravenous corticosteroids to antibiotics significantly decreases treatment failure rates in inpatients with COPD exacerbations and prevents relapse in outpatients with an exacerbation. A recent RCT suggested that, in patients presenting to the emergency department with acute exacerbations of COPD (most of whom were admitted), a five day treatment course with 40 mg of prednisone daily was non-inferior to a 14 day treatment course. Patients treated with five days of prednisone had similar rates of re-exacerbation within six months of follow-up but had significantly reduced exposure to glucocorticoids.

Another recent randomised controlled trial investigated whether blood eosinophilia could be used as a biomarker to predict response to oral corticosteroids in patients with a COPD exacerbation. Serum eosinophilia of ≥ 2 % occurs in about 50 % of patients who present with a COPD exacerbation. People in the biomarker directed arm of the study were treated with

prednisone for two weeks if their serum eosinophil count was $\geq 2\%$, whereas those whose eosinophil count was $< 2\%$ received placebo. Both groups received antibiotics. Patients with eosinophil counts $< 2\%$ in the biomarker directed treatment arm (who were treated with placebo) had a greater improvement in quality of life than those in the other arm, who were given prednisone (mean difference in chronic respiratory questionnaire score 0.45; $P=0.04$). Similarly, treatment failure rates were lower in those with serum eosinophils $< 2\%$ who were treated with placebo rather than prednisone (15% v 2%; $P=0.04$). These results suggest that a subgroup of patients with COPD exacerbations who have serum eosinophil counts $< 2\%$ of their total leukocyte count at presentation may not respond to systemic steroids. However, further clinical trials are needed to confirm the results of this relatively small study.

Antibiotics:

GOLD guidelines and European Respiratory Society guidelines advocate antibiotics for patients with acute COPD exacerbations who also have worsening dyspnoea as well as increased sputum volume and purulence, or if any two of these symptoms, particularly increased sputum purulence, worsen. These recommendations are based on older studies that demonstrated better outcomes in outpatients with COPD exacerbations treated with broad spectrum antibiotics such as trimethoprim-sulfamethoxazole, doxycycline, or amoxicillin. In addition, a clinical trial in patients with severe exacerbations, who needed mechanical ventilation, showed that ofloxacin significantly reduced mortality associated with severe exacerbations.

Two recently published RCTs assessed the use of antibiotics in COPD exacerbations. The first study of 223 inpatients with COPD exacerbations compared the addition of seven days of doxycycline or placebo with treatment with systemic corticosteroids. It found no significant difference in the primary endpoint of clinical success (61% v 53%; $P=0.32$), clinical cure, or lung function at day 30. By contrast, the other RCT studied 310 outpatients with mild to moderate exacerbations, most of whom were not treated with concomitant oral steroids. Amoxicillin-clavulanic acid significantly increased clinical cure rates at the end of treatment (days 9-11) compared with placebo (74% v 60%; difference 14.2%, 3.7% to 24.3%). Treatment with amoxicillin-clavulanic acid was also associated with a prolonged time to next exacerbation compared with placebo.

Non-invasive ventilation:

Non-invasive ventilation using pressure cycled bilevel positive airway pressure has been studied in several RCTs. It decreases respiratory rate and work of breathing, improves acute respiratory acidosis, and decreases the requirement for intubation and invasive ventilation in patients with COPD exacerbations and respiratory failure. A decrease in the need for invasive ventilation with this treatment has also translated into lower rates of ventilator associated pneumonia, shorter hospital stays, and reduced mortality. GOLD guidelines recommend that patients with severe dyspnea,

increased work of breathing, and respiratory acidosis ($\text{pH} \leq 7.35$ or arterial carbon dioxide pressure ≥ 45 mm Hg, or both) should be considered for this treatment, provided they are conscious and able to protect their airway and deal with respiratory secretions.

New potential treatments for COPD exacerbations:

Novel anti-inflammatory drugs:

Several RCTs of novel drugs for the treatment of COPD exacerbations have been published recently. A trial from Canada evaluated the TNF- α antagonist etanercept as an anti-inflammatory treatment for this condition. The investigators randomized 81 patients with a COPD exacerbation to treatment with prednisone (40 mg/day for 10 days) or etanercept 50 mg given subcutaneously on the day of the exacerbation and seven days later. Both groups were treated with antibiotics (levofloxacin) plus long acting bronchodilators. No significant difference was seen in lung function at 14 days or treatment failure at 90 days (32% v 40%; $P=0.44$). A subgroup analysis suggested that prednisone was more effective than etanercept in patients who presented with serum eosinophils greater than 2%.

A similar study of alternative anti-inflammatory treatment randomized 119 inpatients with an exacerbation to oral treatment with the anti-leukotriene inhibitor zileuton 600 mg four times daily or placebo. Patients were treated with 14 days of oral prednisone plus an antibiotic. The study found no significant difference in duration of hospital stay and treatment failure rates.

Novel enhanced secretion clearance techniques:

A recent RCT evaluated positive expiratory pressure therapy to enhance sputum clearance in 90 inpatients with a COPD exacerbation. Patients were randomized to receive this new treatment or usual care while in hospital. The addition of positive expiratory pressure therapy did not significantly improve short term outcomes, such as respiratory symptoms at day of discharge, or disease specific quality of life at eight weeks. Similarly, rates of exacerbation and admission to hospital did not differ between the two treatment groups during the six months after discharge.

Early inpatient respiratory rehabilitation during an exacerbation:

An RCT of 389 people evaluated early inpatient pulmonary rehabilitation begun within 48 hours of admission to hospital for an acute exacerbation and continued for six weeks after discharge. It found no significant effect of early pulmonary rehabilitation on readmission rates in the year after initial admission (hazard ratio 1.1, 0.86 to 1.43; $P=0.440$) compared with usual care. An increase in mortality was seen in the intervention group at one year (odds ratio 1.74, 1.05 to 2.88; $P=0.031$), but not during the intervention period or at six months. Physical performance and health status recovered after discharge in both groups, with no significant difference between groups at one year. The authors concluded that early rehabilitation during hospital admission for an acute exacerbation did not reduce the risk of subsequent readmission or enhance recovery of physical function after the initial event.

Summary: acute management of COPD exacerbations:

Despite extensive research, the medical management of COPD exacerbations has not changed substantially over the past 25 years (box). Recent studies evaluating new anti-inflammatory drugs, intensive chest physiotherapy, and early inpatient pulmonary rehabilitation have all failed to show obvious benefits. More research is needed to improve the treatment of these exacerbations and to prevent treatment failure and relapse.

Acute management of moderate to severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease:

- Supplemental oxygen: titrate to keep oxygen saturation 90-94 %
- Short acting β agonist and an anticholinergic bronchodilator
- Oral prednisone 40 mg daily for five days
- Add antibiotics (amoxicillin-clavulanic acid, a respiratory fluoroquinolone, or a macrolide) if the patient has at least two of the following symptoms:
 - Worsening dyspnea
 - Increased sputum volume
 - Increased sputum purulence (particularly if this is one of the symptoms)
- Consider non-invasive ventilation for patients with increased work of breathing and respiratory acidosis (pH <7.35)

Prevention of COPD exacerbations:

Given the global health, social, and economic importance of this condition, the prevention of exacerbations is now recognized as a primary goal of maintenance therapy for COPD. Several drug and non-drug based interventions have been studied in clinical trials, with the aim of decreasing the frequency and severity of exacerbations (table I).

Pharmacologic treatments for the prevention of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

Pharmacologic treatment:

Clinical trial evidence to support efficacy

Influenza vaccination Efficacy confirmed

Pneumococcal vaccination Efficacy not confirmed

Long acting antimuscarinic agent bronchodilators (LAMAs) Efficacy confirmed

Long acting β agonist bronchodilators (LABAs) Efficacy confirmed

Corticosteroid-LABA combination inhalers Efficacy confirmed

Triple therapy (inhaled corticosteroid-LABA + LAMA) Efficacy not confirmed

LABA-LAMA combination inhalers Efficacy not confirmed

Roflumilast Efficacy confirmed (only in subgroup of patients with chronic bronchitis phenotype)

Pulsed moxifloxacin Efficacy not confirmed

Azithromycin Efficacy confirmed

Simvastatin Not effective

N-acetylcysteine Efficacy not confirmed

Vitamin D Not effective

Vaccinations:

Influenza vaccine reduces the rate and severity of influenza symptoms, including respiratory ones. A meta-analysis of 11 trials, including six performed exclusively in patients with COPD, found that, in patients with COPD, influenza vaccine significantly reduced the total number of exacerbations per patient compared with those who received placebo (weighted mean difference -0.37, -0.64 to -0.11; P=0.006).

A meta-analysis of seven trials that assessed the effects of a 23 valent pneumococcal vaccine in patients with COPD found no significant effect on morbidity or mortality. The reduction in likelihood of acute exacerbations of COPD from two studies of 216 people was not significant (odds ratio 0.58, 0.30 to 1.13). The pooled results from three studies of 888 people showed no significant reduction in all cause mortality up to 48 months after vaccination (0.94, 0.67 to 1.33).

Long acting bronchodilators:

Two classes of bronchodilators are in widespread use for COPD: long acting antimuscarinic agents (LAMAs) and long acting β agonists (LABAs). Bronchodilators clearly have a role in the prevention of COPD exacerbations. Studies suggest that dyspnea during an exacerbation is caused by acute increases in expiratory airflow limitation and air trapping, which increase levels of dyspnea when they exceed a threshold value. By improving expiratory airflow when patients are stable, long acting bronchodilators decrease baseline air trapping and move the patient further away from the critical threshold of air trapping that is associated with a COPD exacerbation.

LAMAs:

The tiotropium dry powder inhaler is the best studied LAMA.

The most recent systematic review on chronic tiotropium therapy in COPD suggests that, compared with placebo, tiotropium reduces COPD exacerbations by 22 % (odds ratio 0.78, 0.70 to 0.87).

Two RCTs included in the review were pivotal to the result. The first examined the role of tiotropium versus placebo added to standard treatment in decreasing exacerbations in 1829 patients treated in the US. Tiotropium significantly decreased the proportion of patients who experienced one or more exacerbations during six months of treatment (27.9 % v 32.3 %; P=0.037).

The second RCT, termed the UPLIFT study, assessed the use of tiotropium in more than 5900 patients. It found a significant 14 % reduction in exacerbations

over four years in people treated with tiotropium compared with those who received usual care for their COPD (0.73 v 0.85 exacerbations per person year; relative risk 0.86, 0.81 to 0.91).

Newer LAMAs are becoming available for the treatment of COPD. Tiotropium is available in an aqueous solution inhaler (tiotropium Respimat) in several countries in Europe. An RCT of more than 17 000 patients with COPD compared tiotropium dry powder inhaler with tiotropium aqueous inhaler over a mean of 2.3 years. The mortality rate was non-inferior for aqueous tiotropium compared with standard dry powder inhaler tiotropium. Time to first exacerbation and rates of exacerbation over the entire study period were also equivalent. These data suggest that aqueous tiotropium may have similar efficacy to dry powder tiotropium in preventing exacerbations.

Other new LAMAs include glycopyrronium bromide and aclidinium bromide. An RCT randomized 1066 patients with COPD to glycopyrronium bromide 50 µg per day or to placebo or open label tiotropium. Compared with placebo, glycopyrronium significantly reduced the risk of moderate to severe exacerbations by 34 % (P=0.001). This reduction in exacerbations was comparable to that seen with open label tiotropium.

A second RCT of glycopyrronium versus placebo had similar results. Glycopyrronium significantly reduced the time to first moderate or severe exacerbation of COPD by 31 % compared with placebo (hazard ratio 0.69, 0.50 to 0.95; P=0.023).⁷⁶ No studies have investigated whether aclidinium bromide reduces exacerbations relative to placebo or to its active comparators.

LABAs:

Clinical studies suggest that LABAs can also prevent exacerbations, although the effect size is slightly less than for LAMAs. The TORCH study suggested that salmeterol monotherapy reduces the frequency of exacerbations compared with placebo (0.97 v 1.13 exacerbations per year; relative risk 0.85, 0.78 to 0.93; P=0.001). A meta-analysis found that, compared with placebo, LABAs (mainly salmeterol or formoterol) significantly reduced moderately severe COPD exacerbations that necessitated a course of antibiotics or oral steroids (odds ratio 0.73, 0.61 to 0.87) or hospital admission (0.73, 0.56 to 0.95).

A subsequent RCT of 3444 patients with severe COPD and a history of exacerbations compared indacaterol, a new once daily LABA, to tiotropium. Tiotropium was significantly more effective at preventing exacerbations than indacaterol over one year (rate ratio 1.29 in favour of tiotropium).

LABA-LAMA combinations:

Several combination LABA-LAMA inhalers are in the final stages of development and should be available for general use within the next 12-24 months. Of the fixed dose combinations currently under investigation, tiotropium plus olodaterol, umeclidinium bromide plus vilanterol, aclidinium plus formoterol, and glycopyrronium plus indacaterol have the largest phase III clinical trial programs.

To date, only one published study has evaluated whether a LAMA-LABA product can prevent COPD exacerbations. The once daily fixed dose combination LABA-LAMA inhaler QVA149 contains both glycopyrronium (50 µg) and indacaterol (110 µg) in a single inhaler. An RCT in patients with severe to very severe COPD and a history of exacerbations showed that QVA149 significantly decreased the rate of moderate to severe exacerbations by 12% compared with glycopyrronium alone, although QVA149 did not significantly reduce exacerbation rates compared with open label tiotropium.

Inhaled corticosteroid-LABA combinations:

The largest clinical trial to date of inhaled corticosteroid-LABA combination therapy was the three year TORCH study, which randomized 6112 patients to treatment with fluticasone-salmeterol, either monocomponent, or placebo. Patients treated with fluticasone-salmeterol had an annual rate of 0.85 exacerbations per person compared with 1.13 in the placebo group (rate ratio 0.75, 0.69 to 0.81), and 0.97 in the group treated with salmeterol (0.88, 0.81 to 0.95).

A meta-analysis confirmed that inhaled corticosteroid-LABA combination inhalers significantly reduce COPD exacerbations when compared with placebo (0.73, 0.69 to 0.78).⁷⁸ A second meta-analysis confirmed that they also reduced exacerbations when compared with LABA alone (0.76, 0.68 to 0.84).

Triple therapy (inhaled corticosteroid-LABA plus LAMA) :

An RCT randomized of 449 patients to tiotropium plus placebo, tiotropium plus salmeterol, or tiotropium plus fluticasone-salmeterol for one year. The primary endpoint was the proportion of patients who experienced a moderate or severe exacerbation over one year. Although tiotropium plus fluticasone-salmeterol did not significantly decrease exacerbations compared with tiotropium plus placebo (0.85, 0.65 to 1.11), it reduced the number of severe exacerbations that necessitated hospital admission by 47 % (0.53, 0.33 to 0.86).

A similar RCT that evaluated triple therapy with tiotropium plus placebo or tiotropium plus budesonide-formoterol found a 62% reduction in exacerbations (0.38, 0.25 to 0.57) and a 65 % reduction in hospital admissions or emergency department visits (0.35, 0.16 to 0.78). However, the study was limited by a short duration of three months, and the relatively high rate of exacerbations in the group randomized to tiotropium plus placebo may reflect the effect of inhaled steroid withdrawal.

Potential increased risk of pneumonia associated with inhaled corticosteroid containing therapies:

Although inhaled corticosteroids are not indicated as monotherapy for COPD, products that contain them (corticosteroid-LABA combinations and "triple therapy" combinations) are widely used to treat chronic COPD and prevent exacerbations. Recent clinical trials, including the TORCH study, suggested that pneumonia (a listed adverse effect) was more prevalent in patients who used fluticasone or fluticasone-salmeterol combination products. However, because none of the clinical

trials was designed to assess the risk of pneumonia, radiographic confirmation of pneumonia was not usually obtained, and the extent to which pneumonia events may have been confused with COPD exacerbations was unclear. Increased pneumonia events were not associated with increased mortality in patients treated with inhaled corticosteroids in these clinical trials.

Recent analysis of the new inhaled corticosteroid-LABA product fluticasone furoate-vilanterol suggests an increased risk of pneumonia. These clinical trials required pneumonia to be confirmed as an adverse event on chest radiography. In an integrated analysis of two replicate one year studies in patients with COPD the number of pneumonia events per 1000 patient years was 42.3 in the vilanterol-treated group and 97.9 in the fluticasone furoate-vilanterol treated group. This suggests that treatment with fluticasone furoate in patients with COPD more than doubled the relative risk of pneumonia. The exposure adjusted cases of fatal pneumonia were 0 in the patients treated with vilanterol but 8.8 per 1000 patient years in those treated with fluticasone furoate-vilanterol.

The risk of pneumonia may not be a class effect and may be higher with certain inhaled corticosteroid products than others. A recently published administrative database study of 163 000 patients with COPD from Quebec identified more than 20 000 serious pneumonia events during 5.4 years of follow-up. Use of inhaled corticosteroid was associated with a 69% increase in the rate of serious pneumonia (relative risk 1.69, 1.63 to 1.75). The increased risk declined gradually after inhaled corticosteroid was stopped and disappeared after six months (1.08, 0.99 to 1.17). The risk of pneumonia seemed to be higher with fluticasone (2.01, 1.93 to 2.10) than with budesonide (1.17, 1.09 to 1.26).

Similarly, a meta-analysis of seven large clinical trials in which 3801 patients were on inhaled budesonide and 3241 were on control treatment found no significant difference between treatment groups in the occurrence of pneumonia as an adverse event or a serious adverse event (adjusted hazard ratio 1.05, 0.81 to 1.37).

Risk factors for pneumonia in patients with COPD receiving fluticasone furoate-vilanterol include current smoking, a history of pneumonia, a body mass index less than 25, and FEV1 less than 50 % of predicted. It therefore seems reasonable to consider using a budesonide containing inhaled corticosteroid-LABA combination in patients with risk factors that might predispose them to pneumonia. It is also advisable to keep doses of inhaled corticosteroid to the lowest effective dose in patients with COPD and to be vigilant in searching for pneumonia in these patients because symptoms of pneumonia can often overlap with those of an acute exacerbation.

Phosphodiesterase enzyme inhibitors:

Clinical trials have shown that the selective phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast reduces COPD exacerbations in a subpopulation of patients with symptoms of chronic bronchitis (chronic cough and

sputum production) who have had at least one exacerbation within the past year. In this subgroup, two clinical trials of more than 3000 patients have shown that roflumilast reduces exacerbations by 17 % compared with placebo (rate ratio 0.83, 0.75 to 0.92). These effects have not been studied when the drug is added to inhaled corticosteroid-LABA combination therapy or triple therapy. The drug's gastrointestinal side effects, such as nausea, diarrhea, and weight loss, may also limit its effectiveness in some patients.

Antibiotics:

Moxifloxacin is a respiratory fluoroquinolone with activity against bacteria that are associated with COPD exacerbations. One RCT randomized stable patients with COPD to oral moxifloxacin 400 mg (n=573) or placebo (n=584) once a day for five days. Treatment was repeated every eight weeks for a total of six courses. At 48 weeks, the odds ratio of having an exacerbation was not significantly lower in the moxifloxacin group in the intent to treat analysis (0.81, 0.645 to 1.008; P=0.059),⁶⁵ although it was significantly lower in the per protocol analysis (0.75, 0.565 to 0.994). Guidelines do not currently recommend pulsed antibiotic therapy to prevent exacerbations.

Macrolide antibiotics have pleiotropic immunomodulatory and anti-inflammatory properties in addition to their antibiotic effects. A one year RCT of 1142 patients randomized them to 250 mg of azithromycin once daily or placebo, in addition to their usual drugs for COPD. After one year, the rates of exacerbation were 1.48 per patient year in the azithromycin group and 1.83 per patient year in the placebo group, suggesting a 17% reduction in exacerbations with daily azithromycin (rate ratio 0.83, 0.72 to 0.95). Smaller studies have also shown similar reductions with azithromycin, and a recent meta-analysis of six trials found a 37% relative risk reduction (0.63, 0.45 to 0.87) in COPD exacerbations in patients taking macrolides versus placebo.

Controversies related to azithromycin:

Azithromycin is a potent inducer of antimicrobial resistance. In the above RCT, the incidence of macrolide resistance, as measured in nasopharyngeal flora, was significantly higher in those treated with azithromycin versus placebo (81 % v 41 %).⁶⁷ The impact of the widespread use of macrolides to prevent COPD exacerbations on bacterial flora in the wider community is hard to quantify, and there is concern that widespread outpatient use of azithromycin may induce macrolide resistance in communities.

Azithromycin has very occasionally been associated with prolongation of the Q-T interval and ventricular arrhythmias. A study from a Tennessee Medicaid cohort found that relative to amoxicillin, azithromycin was associated with an increased risk of death from cardiovascular disease (hazard ratio 2.49, 1.38 to 4.50; P=0.002) and death from any cause (2.02, 1.24 to 3.30; P=0.005), with an estimated 47 additional deaths from cardiovascular disease per one million courses. However, a study of Danish adults aged 18-64 years found no increased risk of death with azithromycin use relative to other antibiotics. Compared with penicillin V

potassium, current azithromycin use was not associated with an increased risk of cardiovascular death (rate ratio 0.93, 0.56 to 1.55).

Given the uncertainties related to antibiotic resistance and potential cardiac toxicity, the most recent 2013 GOLD guidelines do not recommend once daily azithromycin to prevent COPD exacerbations. Most physicians reserve azithromycin for patients with relatively severe COPD and a history of frequent exacerbations. Patients with a history of cardiac disease, specifically long Q-T syndrome or ventricular arrhythmias, should probably not receive chronic therapy with azithromycin.

Statins:

A recent nested case-control study from Taiwan suggested that statin use may be associated with a reduction in COPD exacerbations. A multicenter RCT of simvastatin 40 mg once daily was recently completed in the US and Canada. The primary aim of this study was to investigate whether simvastatin prevented COPD exacerbations. The study recruited 885 patients and followed them for a mean of 640 days. Exacerbation rates in the simvastatin and placebo groups were similar (1.36 (standard deviation 1.61) per year v 1.39 (1.73) per year; $P=0.539$). Median days to first exacerbation were similar (223 v 231 days; $P=0.342$). These results suggest that simvastatin 40 mg daily does not affect exacerbation rates or time to first exacerbation in patients with COPD.

Mucolytics:

Data on the use of mucolytics, such as N-acetylcysteine, to prevent COPD exacerbations are contradictory. A large European clinical trial enrolled 523 patients with COPD and randomly assigned them to 600 mg daily N-acetylcysteine or placebo. Patients were followed for three years. The number of exacerbations each year did not differ between groups (1.25 (standard deviation 1.35) v 1.29 (1.46); hazard ratio 0.99, 0.89 to 1.10; $P=0.85$).

After publication of this study, a smaller trial from Hong Kong randomized 120 patients with COPD to one year of treatment with N-acetylcysteine 600 mg twice daily or placebo. At one year the frequency of exacerbations was reduced in the N-acetylcysteine group versus the placebo group (0.96 v 1.71 exacerbations per year; $P=0.019$).

Finally, a third larger RCT randomized 1006 Chinese patients with moderate to severe COPD to treatment with N-acetylcysteine 600 mg twice daily or placebo for one year. After one year, there were 497 acute exacerbations in 482 patients in the N-acetylcysteine group (1.16 exacerbations per patient year) and 641 acute exacerbations in 482 patients in the placebo group (1.49 exacerbations per patient year; risk ratio 0.78, 0.67 to 0.90; $P=0.0011$).

The therapeutic effects of N-acetylcysteine may be dose dependent, so that although 600 mg once daily was ineffective in the European study, 1200 mg daily was effective in the two later Chinese studies. However, in the last two trials all patients were ethnic Chinese, so a population effect (linked to genetic, envi-

ronmental, or dietary factors) that explains the effectiveness of N-acetylcysteine in these patients cannot be excluded.

In addition, only 10 % of the patients in these last two trials used LAMAs and a relatively high proportion (27 %) used oral theophylline, which may render the results of the study less applicable to North American and European patients, in whom LAMA use is common and theophylline use is relatively rare. Finally, the larger Chinese study has been criticized because exacerbations were assessed symptomatically by diary cards and were mostly unreported and mild in severity.

Vitamin D:

An RCT of 182 patients with moderate to severe COPD and a history of exacerbations explored whether high dose vitamin D, given once monthly over 12 months, could reduce the incidence of exacerbations. The median time to first exacerbation did not differ significantly between vitamin D treated and placebo groups (hazard ratio 1.1, 0.82 to 1.56; $P=0.41$), and neither did exacerbation rates or hospital admissions.

Disease self management for prevention of exacerbations:

Several RCTs have evaluated disease self management strategies and the effects of these strategies on rates of exacerbation, emergency department visits, hospital admissions, and death. A systematic review has shown that action plans, in the absence of disease education and self management, do not reduce the use of urgent healthcare for exacerbations.⁹⁰ The provision of such action plans is therefore not recommended in the absence of a disease self management strategy.

Several large RCTs have studied the provision of education on disease self management in addition to treatment action plans. An RCT of 181 patients found that a comprehensive COPD teaching and self management program, in addition to an exacerbation action plan, decreased hospital admissions and emergency department visits for exacerbation by 40 % over the one year trial period, relative to usual care.⁹¹ A second RCT randomized 741 patients with COPD to a 90 minute education session, an exacerbation action plan, and monthly phone calls or usual care. Results were similar, showing a 41 % reduction (22 % to 56 %) in emergency visits and hospital admissions in patients randomized to the intervention arm.

However, this subject is controversial. A recent RCT of 426 patients from COPD clinics associated with Veterans' Affairs hospitals compared an educational program, written action plans, and access to a case manager by phone with usual care. The study was terminated early by the study Data Safety Monitoring Board because of excess mortality in the group randomized to disease self management. Patients randomized to disease self management and action plans were three times more likely to die during the one year study period than those randomized to usual care (hazard ratio 3.00, 1.46 to 6.17). The cause of this excess mortality is unclear. Given this result, the safety of disease self management and exacerbation action plans needs

further assessment before this strategy can be recommended for all patients.

Looking ahead: new drugs under development:

Treatment of exacerbations:

A novel p38 mitogen activated protein kinase (MAPK) inhibitor, currently named BCT197, is being developed as an oral anti-inflammatory agent by Novartis for management of acute exacerbations. A phase II trial evaluating this agent against prednisone in patients with exacerbations has been completed, but results have not yet been released. Bedoradrine is a highly selective β adrenergic agent for management of exacerbations. In a phase II study in patients with an exacerbation, this agent was given by slow intravenous injection and resulted in prolonged bronchodilatation without an increase in adrenergic adverse events.

Prevention of exacerbations:

Several drug companies are developing triple combinations of an inhaled corticosteroid, LABA, and LAMA. GlaxoSmithKline is developing a fluticasone-vilanterol-umeclidinium product that will be administered in a single inhaler, which is likely to undergo clinical trials to determine whether it is effective at preventing exacerbations of COPD.

The effect of roflumilast plus an inhaled corticosteroid-LABA fixed dose combination on exacerbations is being investigated in a one year randomized double blind placebo controlled phase III-IV study.

Phosphodiesterase 3 is an important mediator of airway smooth muscle relaxation, as confirmed by the observation that phosphodiesterase 3 inhibitors cause bronchodilatation in people with asthma. Combined phosphodiesterase 3 and 4 inhibitors, such as RPL554, could therefore relax airway smooth muscle and suppress inflammation. These drugs are currently being investigated for the treatment of COPD symptoms and for the prevention of exacerbations, and may also be investigated as acute treatment of exacerbation.

Other compounds in early phase development include monoclonal antibodies directed at the interleukin 1 receptor. Medimmune-8986 is a human monoclonal antibody that inhibits the binding and activation of interleukin 1a and interleukin 1b. These cytokines are thought to be involved in the pathogenesis of exacerbation, and a trial of patients with moderate to severe COPD and a history of frequent exacerbations is due to begin shortly.

MAPK inhibitors are potentially attractive agents that can inhibit inflammatory responses to cigarette smoke and respiratory viruses. Phase II studies of inhaled MAPK inhibitors, such as the Janssen product JNJ-49095397, are currently assessing short term improvements in airflow limitation and symptoms as well as longer term effects on the incidence of COPD exacerbations.

Conclusion:

Patients with COPD are prone to acute respiratory exacerbations, which can develop suddenly and explosively or subacutely over several days. Exacerbations become more frequent and severe as airflow obstruction related to COPD increases, although a distinct subgroup of patients seems to be susceptible to frequent exacerbations irrespective of disease severity. The median duration of recovery from exacerbations is seven to 10 days for peak flow and 11-13 days for other symptoms. Unfortunately, 24-27 % of patients do not respond adequately to initial treatment for exacerbations. These patients experience either a relapse or a second exacerbation that requires additional urgent treatment within 30 days. Clinical trials exploring alternative anti-inflammatory treatments instead of corticosteroids, intensive chest physiotherapy, and early inpatient pulmonary rehabilitation for treatment of exacerbations have all failed to show obvious benefits. Treatment for exacerbations has not evolved over many years and still revolves around short acting bronchodilators, oxygen, corticosteroids, and antibiotics.

Considerable recent research has focused on preventing exacerbations in susceptible patients. Chronic treatments that have been shown to prevent and reduce rates of exacerbation include LABAs, LAMAs, and inhaled corticosteroid-LABA combinations. Triple therapy with a combination of these products may provide additional benefits. Roflumilast reduces exacerbations in patients with a chronic bronchitis phenotype, and azithromycin, when added to usual drugs for COPD, significantly reduces the risk of an exacerbation. Potential side effects of roflumilast and azithromycin may limit their effectiveness in the general COPD population. Many new potential bronchodilators and anti-inflammatory drugs are being studied in ongoing clinical trials to try to generate alternatives to treat and prevent exacerbations in susceptible patients.

<http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5237>

Een persoonlijke keuze

In JAMA een waarschuwing tegen het gebruik van NSAID's bij patiënten onder antico na infarct: meer kans op bloedingen en trombose.

Glucosamine, ketoprofene gel (Fastum) en Protelos niet meer terugbetalen: een goed initiatief volgens Prescrire!

Nog een goede reden om statines te slikken volgens een artikel in BMJ: het reduceert de kans op primaire leverkanker.

Een ganse boterham uit BMJ: alles wat u moet weten over IBS, volgens recente NICE guidelines.

Uit LANCET: een nieuwe molecule die bruikbaar is bij de preventie van opstoten van COPD, blijkbaar al op de markt elders maar niet bij ons? Wel goedgekeurd in EU en door FDA.

Cardiovasculair

NSAID en antico na infarct: een gevaarlijke combinatie

Importance:

Antithrombotic treatment is indicated for use in patients after myocardial infarction (MI); however, concomitant use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) could pose safety concerns.

Objective:

To examine the risk of bleeding and cardiovascular events among patients with prior MI taking antithrombotic drugs and for whom NSAID therapy was then prescribed.

Design, Setting, and Participants:

Using nationwide administrative registries in Denmark (2002-2011), we studied patients 30 years or older admitted with first-time MI and alive 30 days after discharge. Subsequent treatment with aspirin, clopidogrel, or oral anticoagulants and their combinations, as well as ongoing concomitant NSAID use, was determined.

Exposures:

Use of NSAIDs with ongoing antithrombotic treatment after first-time MI.

Main Outcomes and Measures:

Risk of bleeding (requiring hospitalization) or a composite cardiovascular outcome (cardiovascular death, nonfatal recurrent MI, and stroke) according to ongoing NSAID and antithrombotic therapy, calculated using adjusted time-dependent Cox regression models.

Results:

We included 61 971 patients (mean age, 67.7 [SD, 13.6] years; 63 % men); of these, 34 % filled at least 1 NSAID prescription. The number of deaths during a median follow-up of 3.5 years was 18 105 (29.2 %). A total of 5288 bleeding events (8.5 %) and 18 568 cardiovascular events (30.0 %) occurred. The crude incidence rates of bleeding (events per 100 person-years) were 4.2 (95 % CI, 3.8-4.6) with concomitant NSAID treatment and 2.2 (95 % CI, 2.1-2.3) without NSAID treatment, whereas the rates of cardiovascular events were 11.2 (95 % CI, 10.5-11.9) and 8.3 (95 % CI, 8.2-8.4). The multivariate-adjusted Cox regression analysis found increased risk of bleeding with NSAID treatment compared with no NSAID treatment (hazard ratio, 2.02 [95 % CI, 1.81-2.26]), and the cardiovascular risk was also increased (hazard ratio, 1.40 [95 % CI, 1.30-1.49]). An increased risk of bleeding and cardiovascular events was evident with concomitant use of NSAIDs, regardless of antithrombotic treatment, types of NSAIDs, or duration of use.

Conclusions and Relevance:

Among patients receiving antithrombotic therapy after MI, the use of NSAIDs was associated with increased risk of bleeding and excess thrombotic events, even after short-term treatment. More research is needed to confirm these findings; however, physicians should exercise appropriate caution when prescribing NSAIDs for patients who have recently experienced MI.

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2130316>

Farmacologie

Déremboursements bienvenus: glucosamine, kétoprofène en gel, strontium

Trois médicaments inscrits par Prescrire sur la liste 2015 des médicaments à écarter pour mieux soigner ne sont plus remboursables en France.

En France, début 2015, les médicaments à base de glucosamine (Voltaflex^o ou autre), de kétoprofène en gel (Ketum^o gel ou autre) et de ranélate de strontium (Protelos^o) ne sont plus remboursables par la Sécurité sociale.

On sait depuis des années que ces médicaments ont une balance bénéfices-risques défavorable. La glu-

cosamine n'a pas d'efficacité démontrée dans l'arthrose, mais elle expose à des effets indésirables vasculaires, rénaux et hépatiques. Le kétoprofène en gel expose à des lésions de la peau sous l'effet de la lumière (eczémas, réactions bulleuses). Le ranélate de strontium expose à des troubles neuropsychiques, thromboemboliques (dont infarctus du myocarde) et des hypersensibilités graves, disproportionnés au regard de son efficacité au mieux modeste dans l'ostéoporose.

Le déremboursement est un moyen de limiter l'utilisation de ces médicaments, faute d'un retrait du marché par les autorités de santé européennes.

Ces trois médicaments sont inscrits sur la liste des médicaments à écarter pour mieux soigner publiée et

mise à jour par Prescrire depuis 2013. La liste de février 2015 est disponible en accès libre ICI. Par rapport à la liste de 2014, 4 médicaments ont été ajoutés : le natalizumab (Tysabri[®]) dans la sclérose en plaques, suite à notre réexamen du dossier d'évaluation comportant de nouveaux éléments ; l'olmésartan (Alteis[®], Olmetec[®] et associations), un antihypertenseur, en raison d'un surcroît d'effets indésirables digestifs apparu en comparaison avec d'autres médicaments de la même famille, sans surcroît d'efficacité ; et deux nouveaux médicaments, la pégloticase (Krystexxa[®]) dans les crises de goutte sévères et le tériflunomide (Aubagio[®]) dans la sclérose en plaques.

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/49873/0/NewsDetails.aspx>

Nog een reden om statines te slikken?

Taking a statin is associated with a near halving of the risk of liver cancer, show the results of a new study reported in the Journal of the National Cancer Institute.¹

Previous research has linked statins to a reduced risk of liver cancer, but much of the evidence has been from areas of the world with high rates of this type of cancer. So, researchers analysed data from the United Kingdom to investigate the effects of taking statins in a country with a relatively low incidence of liver cancer.

They carried out a nested control study in the UK Clinical Practice Research Datalink that compared 1195 people with primary liver cancer diagnosed from 1988 to 2011 with 4640 matched controls, making this one of the largest liver cancer studies carried out on a Western population.

Results showed that people who had taken statins had a 45% lower risk of liver cancer than those who had never taken them (odds ratio 0.55 (95% confidence interval 0.45 to 0.69)). The reduction was even

greater in people who were currently taking a statin (0.53 (0.42 to 0.66)).

The reduction in risk of liver cancer by using statins occurred whether or not people had liver disease or diabetes, but it was greatest in those who had a history of these conditions (odds ratio 0.32 in people with liver disease and 0.30 in those with diabetes).

"The results of the current study suggest that use of statins among people at high risk of developing liver cancer, even in low risk settings, may have a net cancer protective effect," said the research group, led by Katherine McGlynn, of the Division of Cancer Epidemiology and Genetics at the National Cancer Institute in Bethesda, Maryland, USA. They added that the reduction in serum cholesterol with statins may regulate a number of signalling pathways involved in carcinogenesis.

Further analysis showed that the reduction in liver cancer with the use of statins was statistically significant with atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin but that it did not reach statistical significance with other statins.

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1034>

Gastro-enterologie

NICE guidelines voor IBS

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic gastrointestinal disorder with an estimated prevalence of 10-20%.¹ The condition mostly affects people aged 20-30 years and is twice as common in women as in men.¹ It can be painful and debilitating, lead to feelings of anxiety and depression, and negatively affect quality of life.

This article summarises the most recent recommendations from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) on irritable bowel syndrome in adults in primary care.

Recommendations:

NICE recommendations are based on systematic reviews of best available evidence and explicit consideration of cost effectiveness. Where the evidence was minimal, recommendations in the original guid-

ance were based on the guideline development group's experience and opinion of what constitutes good practice. Changes in this update are based on evidence from updated systematic reviews and updated evidence on cost effectiveness. Evidence levels for the recommendations are given in *italic* in square brackets.

Initial assessment:

- Consider assessment for IBS if the person reports having had any of the following symptoms for at least six months:
 - * Abdominal pain or discomfort
 - * Bloating
 - * Change in bowel habit.
- **Ask all people presenting with possible symptoms of IBS if they have any of the following "red flag" indicators and refer them to secondary care for further investigation if any are present:**

- * Unintentional and unexplained weight loss
 - * Rectal bleeding
 - * Family history of bowel or ovarian cancer
 - * A change in bowel habit to looser or more frequent stools (or both) persisting for more than six weeks in a person aged over 60 years.
- Assess all people presenting with possible IBS symptoms for the following red flag indicators and refer them to secondary care for further investigation if any are present:
 - * Anaemia
 - * Abdominal masses
 - * Rectal masses
 - * Markers of inflammatory bowel disease.
 - Measure serum CA125 in primary care in women with symptoms that suggest ovarian cancer in line with the NICE guideline on ovarian cancer (clinical guideline 122).
 - Consider a diagnosis of IBS only if the person has abdominal pain or discomfort that is relieved by defecation or is associated with altered bowel frequency or stool form. This should be accompanied by at least two of the following four symptoms:
 - * Altered stool passage (straining, urgency, incomplete evacuation)
 - * Abdominal bloating (more common in women than in men), distension, tension, or hardness
 - * Symptoms made worse by eating
 - * Passage of mucus.
 - Other features such as lethargy, nausea, backache, and bladder symptoms are common in people with IBS and may be used to support the diagnosis.
 - [All based on moderate and low quality evidence from randomised controlled trials (RCTs) and controlled trials.]

Diagnostic tests:

- In people who meet the IBS diagnostic criteria, undertake the following tests to exclude other diagnoses:
 - * Full blood count
 - * Erythrocyte sedimentation rate or plasma viscosity
 - * C reactive protein
 - * Antibody testing for coeliac disease (endomysial antibodies or tissue transglutaminase antibodies).
 - **The following tests are not necessary to confirm the diagnosis in people who meet the IBS diagnostic criteria:**
 - Ultrasound
 - * Rigid or flexible sigmoidoscopy
 - * Colonoscopy, barium enema
 - * Thyroid function test
 - * Faecal ova and parasite test
 - * Faecal occult blood
 - * Hydrogen breath test (for lactose intolerance and bacterial overgrowth).
 - [All based on moderate and low quality evidence from RCTs and controlled trials.]
- Provide people with IBS with information that explains the importance of self help in effectively managing their condition. This should include information on general lifestyle, physical activity, diet, and symptom targeted medication such as laxatives and antimotility agents.
 - Encourage people to identify and make the most of their available leisure time and to create relaxation time.
 - For people with low levels of physical activity, provide brief advice and counselling to encourage them to increase their activity levels.
 - Assess diet and nutrition and provide the following general advice:
 - * Have regular meals and take time to eat
 - * Drink at least eight cups of fluid a day, especially water or other non-caffeinated drinks, such as herbal teas
 - * Restrict tea and coffee to three cups a day
 - * Reduce intake of alcohol and fizzy drinks
 - * It may be helpful to limit intake of high fibre food (such as wholemeal or high fibre flour and breads, cereals high in bran, and wholegrains such as brown rice)
 - * Reduce intake of “resistant starch” (starch that resists digestion in the small intestine and reaches the colon intact), which is often found in processed or re-cooked foods
 - * Limit fresh fruit to three portions (about 80 g each) a day
 - * People with diarrhoea should avoid sorbitol, an artificial sweetener found in sugar-free sweets (including chewing gum) and drinks, and in some diabetic and slimming products
 - * People with wind and bloating may find it helpful to eat oats (such as oat based breakfast cereal or porridge) and linseeds (up to one tablespoon a day).
 - Review fibre intake, adjusting (usually reducing) it while monitoring the effect on symptoms. Discourage people from eating insoluble fibre (such as bran). If an increase in dietary fibre is advised, people should take soluble fibre such as ispaghula powder or eat foods high in soluble fibre (for example, oats).
 - Advise people who choose to try probiotics to take the product for at least four weeks, at the dose recommended by the manufacturer, while monitoring the effect.
 - Discourage the use of aloe vera in the treatment of IBS.
 - Do not encourage use of acupuncture or reflexology in the treatment of IBS.
 - [All based on moderate and low quality evidence from RCTs and controlled trials.]

Low FODMAP diet:

The low FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols) diet restricts dietary short chain carbohydrates, which are

poorly absorbed in the small intestine and fermented in the large intestine. These can be found in wheat, some fruit and vegetables, beans and pulses, artificial sweeteners, and some processed foods. Fermentation is not specific to people with IBS but is considered to worsen symptoms in people with IBS who have visceral hypersensitivity.

- If a person's IBS symptoms persist while following general lifestyle and dietary advice offer advice on further dietary management. Such advice should:
 - * Include single food avoidance and exclusion diets—for example, a low FODMAP diet (Updated recommendation.)
 - * Be given only by a healthcare professional with expertise in dietary management. (New recommendation.)
- [Based on very low quality RCTs and controlled trials.]

Pharmacological therapy:

- Decisions about pharmacological management should be based on the nature and severity of symptoms. The recommendations made below assume that the choice of single or combination drugs is determined by the predominant symptom(s).
- Consider prescribing antispasmodic agents. These should be taken as needed, alongside dietary and lifestyle advice.
- Consider laxatives for the treatment of constipation in people with IBS, but discourage people from taking lactulose.
- Loperamide should be the first choice of antimotility agent for diarrhoea in people with IBS.
- Advise people with IBS how to adjust their doses of laxative or antimotility agent according to the clinical response. Titrate the dose according to stool consistency, with the aim of achieving a soft, well formed stool (corresponding to Bristol stool form scale type 4).
- [All based on moderate, low, and very low quality RCTs.]
- Consider tricyclic antidepressants (TCAs) as second line treatment for people with IBS if laxatives, loperamide, or antispasmodics have not helped. (At the time of publication TCAs did not have a UK marketing authorisation for this indication.) TCAs are mainly used for treatment of depression but are recommended here only for their analgesic effect. Start at a low dose (5-10 mg equivalent of amitriptyline), taken once at night, and review regularly. The dose may be increased but does not usually need to exceed 30 mg. (Reviewed 2015, unchanged.) [Based on very low quality RCTs.]
- Consider selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) only if TCAs are ineffective. (Reviewed 2015, unchanged.) [Based on very low quality RCTs.]
- Take into account the possible side effects when offering TCAs or SSRIs to people with IBS. Follow up people taking either of these drugs for the first

time at low doses for the treatment of pain or discomfort in IBS after four weeks and then every six to 12 months. (Reviewed 2015, unchanged.) [Based on very low quality RCTs.]

Linaclotide:

Linaclotide, a guanylate cyclase C receptor agonist, is one of a relatively new class of laxatives that is licensed for moderate to severe IBS with constipation at a dose of 290 µg once daily.

- Consider linaclotide for people with IBS only if:
 - * Optimal or maximum tolerated doses of laxatives from different classes have not helped and
 - * The person has had constipation for at least 12 months. (New 2015.)
- Follow up people taking linaclotide after three months. (New 2015.)
- [All based on moderate to very low quality RCTs.]

Lubiprostone:

Lubiprostone, a chloride channel (ClC-2) agonist is also one of a relatively new class of laxatives and is licensed for chronic idiopathic constipation “when lifestyle changes are inadequate” at a dose of 24 µg once or twice daily. However no recommendation was made owing to a lack of quality evidence on effectiveness. (2015.)

Psychological interventions:

- Consider referral for psychological interventions (cognitive behavioural therapy (CBT), hypnotherapy, or psychological therapy (or a combination)) in people who do not respond to drug treatments after 12 months and who develop a continuing symptom profile (described as refractory IBS). [Based on moderate to very low quality RCTs.]
- No other recommendation was made on the psychological interventions of relaxation, computerised CBT, and mindfulness therapy owing to a lack of quality evidence on effectiveness. (Reviewed 2015, unchanged.)

Complementary and alternative medicine:

- The use of acupuncture should not be encouraged for the treatment of IBS. [Based on moderate to low quality RCTs.]
- The use of reflexology should not be encouraged for the treatment of IBS. [Based on one moderate quality RCT.]

Follow-up:

- Follow-up should be agreed between the healthcare professional and the person with IBS, based on the response of the person's symptoms to interventions. This should form part of the annual patient review. The emergence of any red flag symptoms during management and follow-up should prompt further investigation or referral to secondary care. [Based on consensus of the guideline development group; no relevant studies identified]

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h701>

Pneumologie

Een nieuwe behandeling voor COPD?

Background:

Roflumilast reduces exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Its effect in patients using fixed combinations of inhaled corticosteroids and longacting β_2 agonists is unknown. We postulated that roflumilast would reduce exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease at risk for exacerbations, even in combination with inhaled corticosteroid and longacting β_2 agonist treatment.

Methods:

For this 1-year double-blind, placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3–4 trial, the Roflumilast and Exacerbations in patients receiving Appropriate Combination Therapy (REACT) study, we enrolled patients with severe chronic obstructive pulmonary disease from 203 centres (outpatient clinics, hospitals, specialised pulmonologists, and family doctors) in 21 countries. Eligible patients were 40 years of age or older with a smoking history of at least 20 pack-years and a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease with severe airflow limitation, symptoms of chronic bronchitis, and at least two exacerbations in the previous year. We used a computerised central randomisation system to randomly assign patients in a 1:1 ratio to the two treatment groups: roflumilast 500 μg or placebo given orally once daily together with a fixed inhaled corticosteroid and longacting β_2 agonist combination. Background tiotropium treatment was allowed. All patients and investigators were masked to group assignment. The primary outcome was the rate of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations per patient per year, analysed by intention to treat. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01329029.

Findings:

Between April 3, 2011, and May 27, 2014, we enrolled 1945 eligible participants and randomly assigned 973 to the roflumilast group and 972 to the placebo group. The rate of moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations

was 13.2 % lower in the roflumilast group than in the placebo group according to a Poisson regression analysis (roflumilast 0.805 vs placebo 0.927; rate ratio [RR] 0.868 [95 % CI 0.753–1.002], $p=0.0529$), and 14.2 % lower according to a predefined sensitivity analysis using negative binomial regression (0.823 vs 0.959; 0.858 [0.740–0.995], $p=0.0424$).

Adverse events were reported by 648 (67 %) of 968 patients receiving roflumilast and by 572 (59 %) of 967 patients in the placebo group; adverse event-associated patient withdrawal from the study was also more common in the roflumilast group (104/968 [11 %]) than in the placebo group (52/967 [5 %]). The most frequently reported serious adverse events were chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and pneumonia, and 17 (1.8%) deaths occurred in the roflumilast group compared with 18 (1.9 %) in the placebo group.

Interpretation:

Our findings suggest that roflumilast reduces exacerbations and hospital admissions in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis who are at risk of frequent and severe exacerbations despite inhaled corticosteroid and longacting β_2 agonist therapy, even in combination with tiotropium

Funding:

Takeda

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)62410-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)62410-7/abstract)

Voor wie, zoals ik, niet weet wat roflumilast is, deze info uit Wikipedia:

Roflumilast (trade names Daxas, Daliresp) is a drug that acts as a selective, long-acting inhibitor of the enzyme PDE-4. It has anti-inflammatory effects and is used as an orally administered drug for the treatment of inflammatory conditions of the lungs such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

In June 2010, Daxas was approved in the EU for severe COPD associated with chronic bronchitis. In March 2011, Daliresp gained FDA approval in the US for reducing COPD exacerbations

Een frisse blik op huisartsgeneeskunde

Dokter, ben ik te dik...

Wanneer heeft iemand overgewicht en wat is een normaal gewicht of hoeveelheid vetmassa rekening houden met factoren zoals geslacht en lichaamsbouw?

Hierover is uiteraard al veel inkt gevloeid in zowel wetenschappelijke als gewone tijdschriften. We kennen allemaal de BMI en meten af en toe al eens een buikomtrek maar onlangs overtuigde men mij van deze beiden te verlaten en de verhouding tussen buikomtrek en lengte te gaan gebruiken.

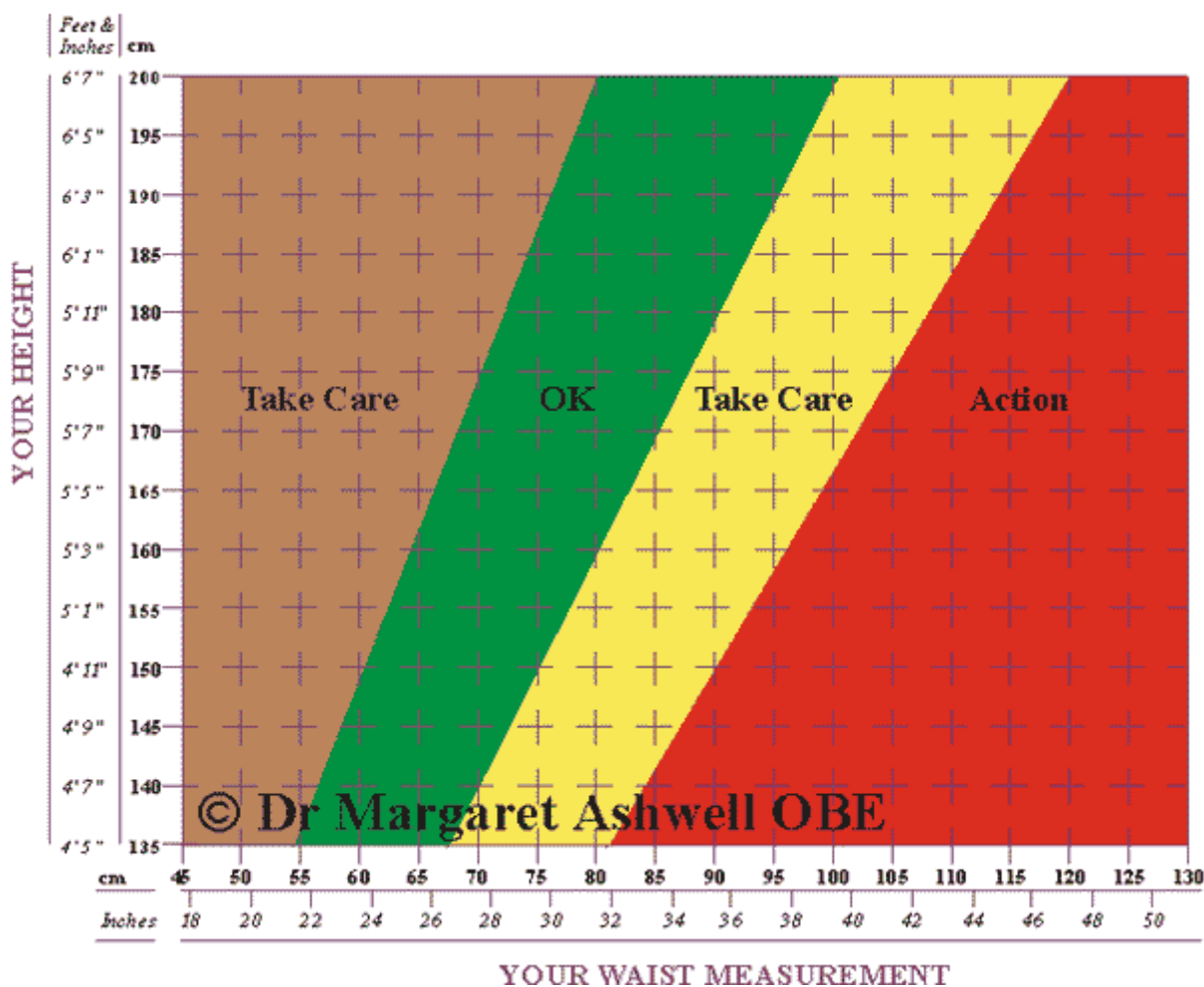
Ik geef het abstract weer evenals de tabellen die zeer eenvoudig te gebruiken zijn in de dagelijkse praktijk en visueel ook handig zijn om met patiënten te bespreken.

Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. Ashwell MGunn PGibson S. *Obes Rev.* 2012 Mar;13(3):275-86

Abstract:

Our aim was to differentiate the screening potential of waist-to-height ratio (WHtR) and waist circumference (WC) for adult cardiometabolic risk in people of different nationalities and to compare both with body mass index (BMI). We undertook a systematic review and meta-analysis of studies that used receiver operating characteristics (ROC) curves for assessing the discriminatory power of anthropometric indices in distinguishing adults with hypertension, type-2 diabetes, dyslipidaemia, metabolic syndrome and general cardiovascular outcomes (CVD). Thirty one papers met the inclusion criteria. Using data on all outcomes, averaged within study group, WHtR had significantly greater discriminatory power compared with BMI.

Compared with BMI, WC improved discrimination of adverse outcomes by 3% ($P < 0.05$) and WHtR improved discrimination by 4-5% over BMI ($P < 0.01$). Most importantly, statistical analysis of the within-study difference in AUC showed WHtR to be significantly better than WC for diabetes, hypertension, CVD and all outcomes ($P < 0.005$) in men and women. For the first time, robust statistical evidence from studies involving more than 300 000 adults in several ethnic groups, shows the superiority of WHtR over WC and BMI for detecting cardiometabolic risk factors in both sexes. Waist-to-height ratio should therefore be considered as a screening tool.



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

MCH FOCUS is de nieuwe naam van MCH Stichting

Van STICHTING naar FOCUS ...

“Een **F**lexibele **O**rganisatie die zorgt voor een **C**reatieve en **U**nieke **S**amenwerking met de HUISARTS.”

Graag blijven wij onze huisartsen informeren via deze rubriek over actuele vragen en antwoorden, ideeën en opmerkingen rond de huisartsenpraktijk (cfr. brochure MCH FOCUS Huisartsenondersteuning: flexibel en veelzijdig!). Heeft u zelf een vraag, aarzel dan niet om contact op te nemen met de coördinator MCH FOCUS: dr. Karel De Koker of met Mireille Van den Broeck op het secretariaat MCH FOCUS: Mireille Van den Broeck tel: 016/31.01.78 of e-mail: focus@mchlvwo.be

NIEUWE OPENINGSUREN!

Secretariaat MCH FOCUS p/a MCH, Maria Theresiastraat 63/A - 3000 LEUVEN
tel. 016/31.01.78 - fax 016/31.01.79

maandag: 09.00 u - 12.30 u en 14.00 u - 16.00 u
dinsdag: 09.00 u - 12.30 u en 14.00 u - 16.00 u
woensdag: 09.00 u - 12.30 u en 14.00 u - 16.00 u
donderdag: 09.00 u - 12.30 u en 14.00 u - 16.00 u
vrijdag: 09.00 u - 13.00 u (doorlopend)

Enkele toelichtingen bij de activiteiten van onze commissies FOCUS:

Op donderdag 26 maart vond het symposium MCH plaats rond 'De Drempel van de Gezondheidszorg' in zaal Terra van de Brabantthal te Leuven.

Na een inleiding van dr. Karel De Koker belichtten prof. dr. Frank Vandenbroucke en dhr. Marc Justaert de uitdagingen voor het sociale beleid in de gezondheidszorg en de organisatie van de gezondheidszorg in de toekomst vanuit een kritische hoek.

Aan het einde van de voordrachten beantwoordden de sprekers enkele vragen uit het publiek, geselecteerd door moderator, dhr. Paul Geerts.

Tevens werd de nieuwe naam van MCH FOCUS voorgesteld aan de 90 aanwezige artsen en de werking van MCH Focus en het MCH in het algemeen werden verder toegelicht door de directeur MCH, mevr. Dorien De Ryck.

Na het slotwoord van coördinator, dr. Karel De Koker, kon men tijdens een gezellige afsluitende borrel nog van gedachten wisselen over het symposium.

(de presentaties van dit symposium zal u vanaf 20 april op onze nieuwe website MCH kunnen raadplegen)



Het hoekje van de zorgtrajectpromotor



Voor welke uitdagingen staan we?

Op 20 januari 2014 was er een informatie overleg tussen het kabinet minister Vandeurzen en de Lokale Multidisciplinaire Netwerken.

Regeerakkoord en beleidsnota

Beleidsintenties staan omschreven in het regeerakkoord van de Vlaamse Regering 2014-2019

(<http://www.vlaanderen.be/nl/publicaties/detail/het-regeerakkoord-van-de-vlaamse-regering-2014-2019>) en de Beleidsnota 2014-2019 – Welzijn, Volksgezondheid en Gezin

(<http://www.vlaanderen.be/nl/publicaties/detail/beleidsnota-2014-2019-welzijn-volksgezondheid-en-gezin>).

Zesde staatshervorming

Door de zesde staatshervorming worden veel bevoegdheden die gesitueerd worden in de eerstelijnsgezondheidszorg ingekanteld in het Vlaamse niveau. Het doel is om deze versnipperde bevoegdheden te integreren in één globaal concept voor de eerste lijn.

Huisartsenwachtpost en zorgtrajecten blijven RIZIV-bevoegdheid, ook de financiering ervan.

Juridisch is de Vlaamse overheid bevoegd geworden op 1/7/14. De financiële bevoegdheid is Vlaams sinds 1/1/15. De overgangsfase, waarbij de federale overheid de LMN-dossiers nog beheert, loopt af op 31/12/15.

Wat gebeurt nu? Nieuwe bevoegdheden absorberen, financiën inpassen in de Vlaamse begroting.

De eerste opdracht is continuïteit waarborgen. Zorg en Gezondheid zal in de loop van dit jaar stappen zetten om de continuïteit volgend jaar te garanderen; de verdeelsleutels blijven grosso modo dezelfde, er komen misschien kleine technische aanpassingen, om efficiëntieredenen.

In tweede instantie moet nagegaan worden hoe we de bestaande en nieuwe bevoegdheden kunnen integreren in één benadering. Structuren moeten geïntegreerd en vereenvoudigd worden, we moeten zoeken naar efficiëntiewinst en een grotere eenduidigheid nastreven in de manier waarop we de eerste lijn organiseren. Twee niveaus dienen zich aan: het kleinstedelijk en het regionaalstedelijk niveau.

Gezondheidsconferentie

Deze denkoefening moet uitmonden in een nieuwe gezondheidsconferentie **begin 2017**: deze conferentie wordt voorbereid in werkgroepen waaraan de sector kan participeren; het traject wordt opgestart in de loop van dit jaar.

De methodologie wordt bepaald door het Samenwerkingsplatform Eerste Lijn (februari).

De organisatie van de eerste lijn zal natuurlijk wel veranderen, op termijn; de Vlaamse overheid beschikt op dit ogenblik nog niet over een pasklaar model. Chronische zorg zal één van de thema's zijn waarrond gewerkt wordt: hoe kan deze zorg in de eerste lijn zo optimaal mogelijk ondersteund worden? Het spreekt voor zich dat de LMN's betrokken worden bij reorganisatie van de eerste lijn. Net als de andere voorzieningen op de eerste lijn. Het DNA van de GDT's, de deel-SEL's en de LMN's ligt dicht bij mekaar.

Margo Vanvelthoven
ZTP Tienen - Landen



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

April 2015

Adriaens Roos

°5 mei 1952 te Leuven
Dellenhof, 6
3001 Heverlee

016 201262
0485 949 048

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.