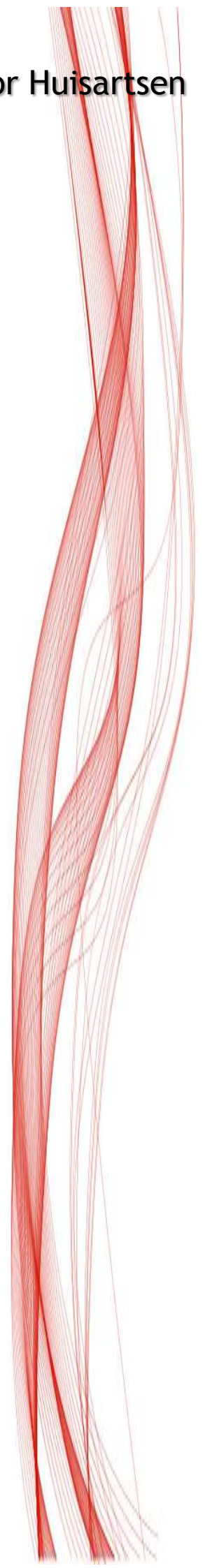




MCH opgericht door en voor Huisartsen

# Wetenschappelijke Tijdingen

Verschijnt maandelijks  
Nummer 311  
September 2015  
Afgiftekantoor:  
Leuven Mail:  
P608708



## Inhoudsopgave

---

Voorwoord .....	1
Het is zomer! .....	1
1. Uitnodiging HAIO-dag .....	2
2. Agenda .....	3
3. Medische Literatuur .....	6
Anti-cyclic citrullinated peptide(anti-CCP) .....	6
4. Medische artikels .....	8
4.1 Infectieziekten .....	8
4.2 Dagelijkse Praktijk / Farmacologie.....	9
4.3 Infectieziekten .....	12
4.4 Oncologie.....	13
4.5 Dagelijkse Praktijk.....	15
4.6 Dagelijkse Praktijk / Sportgeneeskunde .....	16
5. MCH-DIGEST .....	17
5.1 Een persoonlijke keuze.....	17
5.2 Cardiovasculair .....	17
5.3 Farmacologie .....	17
5.4 Gastroenterologie .....	18
5.5 ORL.....	19
5.6 Orthopedie .....	19
5.7 Urologie .....	24
6. Een frisse blik op huisartsgeneeskunde .....	25
Proefprojecten rond hervormingen ziekenhuisfinanciering. ....	25
7. FOCUS .....	28
8. Specialisteninfo.....	29
9. Het hoekje van de zorgtrajectpromotor .....	30
Continuïteit financiering LMN's 2016-2017.....	30
10. Tentoonstelling MCH Leuven .....	31

### Het is zomer!

Patiënten gidsen doorheen hun levensloop blijft een heuse opdracht voor de huisarts. En telkens opnieuw wordt van ons verwacht een gepast antwoord klaar te hebben of tenminste met veel medeleven een open houding aan te nemen. Als huisarts in een multiculturele stad probeer je ook begaan te zijn met wat leeft bij patiënten van een andere origine. Mensen die gewoon zijn van in warme landen te leven komen in de winter klagen dat het hier in België veel te koud is, maar dan blijkt dat het in de zomer weer veel te warm is. Het is voor hen onbegrijpelijk dat niet in elke woning een airco aanwezig is. Voor anderen is het dan weer moeilijk dat er net wél airco is, vooral op het werk blijkt dit dan onleefbare proporties aan te nemen. De vraag wat nu de correcte temperatuurstelling zou mogen/moeten zijn van de airco op het werk wordt gesteld: afhankelijk van wat je aan hebt van kledij is het nog te warm of te koud. Mannen in maatpak verkiezen een koudere temperatuur dan vrouwen in luchtige zomerjurken. Een heel maatschappelijk debat komt los.

En dit reikt zelfs tot in onze spreekkamer.

Een perfect leven bestaat niet, perfecte omstandigheden ook niet, een perfect klimaat waarschijnlijk ook niet. Altijd opnieuw probeert de huisarts met raad en daad bij te staan. Nu ja, wij kunnen de temperatuur niet regelen, maar een advies kan zijn: kom regelmatig buiten, geniet vooral van deze prachtige zomer! Je verrijkt je sociale contacten en je kan vanalles beleven! Of leg je gewoon neer op een zwoele zomeravond, maak je hoofd leeg en kijk naar de heldere sterrenhemel met het unieke schouwspel van de vallende sterren, zoals werd aangekondigd midden augustus. Dit brengt je tot rust en je wordt er blij van, echt waar. Voor je het weet is de zomer voorbij!

Tegen dat dit editoriaal tot bij de lezer komt, start immers het nieuwe academiejaar en komt de hele draaimolen weer op gang met meer routine en doelstellingen die gehaald moeten worden. Ook in het MCH zullen een aantal werkgroepen van start gaan om de koers mee te bepalen. We zouden hierbij graag een jongerenwerkgroep zien ontstaan. Via deze weg nogmaals een oproep: spoor elkaar aan, zoek even in de mails van mediwacht en vul de doodle in of stuur mij nu gewoon een mailtje!

Collegiale groet

Dr. Sophie Maes  
Bestuurslid MCH  
maes.sophie@hotmail.com

### Uitnodiging HAIO-dag

Dinsdag 22 september 2015 om 09.00 uur

Als startende huisarts in opleiding zal u op deze dag kennismaken met de polikliniek en de werking van het laboratorium

#### MCH nodigt u uit!

Kom naar de HAIO-dag voor een unieke rondleiding achter de schermen...



#### Programma

09u00	Verwelkoming met koffie/thee en cake
09u15	Kennismaking polikliniek
10u00	Presentatie Focus en nascholingen
10u20	Korte pauze met koffie/thee
10u30	Introductie labo en toelichting bij pre-analytische fase aanvraagformulieren, order-it, consult-it en labogids
11u30	Rondleiding labo
12u00	Broodjeslunch

#### Praktisch

Datum	Dinsdag 22 september 2015, 09u00 tot 12u00
Plaats	MCH Leuven, Maria Theresiastraat 63 A

#### Inschrijven

Hoe?	Via mail: <a href="mailto:Bianca_Thys@mchlwo.be">Bianca_Thys@mchlwo.be</a> Voor 16 september 2015, inschrijving verplicht
------	--

De polikliniek is als een verlengstuk van uw eigen praktijk. Het labo werkt zeer ondersteunend voor startende huisartsen. MCH staat altijd klaar om startende huisartsen te helpen met de uitbouw van hun praktijk.

## 2. Agenda

---

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

- 17.09.2015      Titel: Wachtposten en samenwerking met spoeddiensten: een stand van zaken en innovatie  
Sprekers: prof. Dr. Marc Sabbe - urgentiegeneeskunde UZ Leuven en dr. Chris Vandermullen  
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 15.10.2015      Titel: Zorgtraject zwangerschap: de vroedvrouw in de huisartspraktijk  
Sprekers: prof. dr. Roland Devlieger - gynaecologie UZ Leuven, dr. Jo Lisaerde  
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 19.11.2015      Titel: Polyfarmacie en deprescribing  
Sprekers: prof. dr. Jos Tournoy - geriatrie UZ Leuven en apr. Lorenz Vanderlinden - UZ Leuven
- 17.12.2015      Titel: Trends in de medische beeldvorming: rationeel voorschrijven  
Sprekers: prof. dr. Didier Bielen - radiologie UZ Leuven, dr. Floris De Munck - radiologie MCH
- 14.01.2016      Titel: Updates in hartfalen: van diagnostiek naar zorg en opvolging  
Sprekers: dr. Bert Vaes en prof. dr. Johan Van Cleemput - cardiologie UZ Leuven
- 18.02.2016      Titel: De dilemma's in genetische testing en counseling  
Spreker: prof. dr. Koenraad Devriendt - menselijke erfelijkheid UZ Leuven
- 17.03.2016      Titel: Update in de diabetesbehandeling en samenwerking met huisarts  
Sprekers: prof. dr. Chantal Mathieu - endocrinologie UZ Leuven  
dr. Geert Goderis - projectcoördinator UZ Leuven
- 21.04.2016      Titel: Voedselallergie bij kinderen  
Spreker: prof. dr. Dominique Bullens - kinderallergologie UZ Leuven
- 26.05.2016      Titel: Valpreventie: wat kan de huisarts doen?  
Spreker: dr. Olivia Vandeput
- 16.06.2016      Titel: HIV-testing en opvolging in de huisartsenpraktijk  
Sprekers: prof. Dr. Inge Derdelinckx - interne geneeskunde UZ Leuven  
dr. Annelies Van Raemdonck - UGP Leuven
- 

### MIDDAGNASCHOLING M.C.H. (verantwoordelijke dr. Hendrik De Vis) - tweede dinsdag van de maand - Brabantthal Leuven - Zaal Terra - Aanvang: 12.00 uur

- 08.09.2015      Titel: e-Health: meer dan ooit  
Spreker: dhr. Johan Uvin, praktijkcoach e-Health  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 13.10.2015      Titel: Update in de diabetesbehandeling en samenwerking met huisarts  
Sprekers: prof. dr. Chantal Mathieu - endocrinologie UZ Leuven  
dr. Geert Goderis - projectcoördinator UZ Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 03.11.2015      Titel: Trends in de medische beeldvorming: rationeel voorschrijven.  
Sprekers: dr. Floris De Munck en dr. Alex Schrijvers - radiologen MCH Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 08.12.2015      Titel: Zorgtraject zwangerschap: de vroedvrouw in de huisartspraktijk  
Sprekers: prof. dr. Roland Devlieger - gynaecologie UZ Leuven en dr. Jo Lisaerde  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 12.01.2016      Titel: Updates in hartfalen: van diagnostiek naar zorg en opvolging  
Sprekers: dr. Bert Vaes en prof. dr. Johan Van Cleemput - cardiologie UZ Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 09.02.2016      Titel: (nog te bepalen)
- 08.03.2016      Titel: Polyfarmacie en deprescribing  
Spreker: prof.dr. Jos Tournoy - geriatrie UZ Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 12.04.2016      Titel: (nog te bepalen)
-

- 10.05.2016      Titel: Labo update anno 2016  
Sprekers: apr. Luc Van Campen, dr. Heidi Castryck, apr. Christophe Indevuyst - klinisch biologen MCH  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 14.06.2016      Titel: (nog te bepalen).
- 

**P.U.K. Wezembeek-Oppem (verantwoordelijke dr. Noël Mortier) - vierde donderdag van de maand - Aanvang: 21 uur stipt.**

- 24.09.2015      Titel: Probleemzwangerschap  
Spreker: dr. Milie Nwoye - gynaecologie MCH WO + ZA Jan Portaels  
Moderator: dr. Guido Istas
- 22.10.2015      Titel: Problemen rond nieuw samengestelde gezinnen  
Spreker: mevr. Katrien Lenaerts  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 26.11.2015      Titel: Diabetes bij 75 plussers  
Spreker: em. Prof. dr. Raoul Rottiers - endocrinologie + voedingsexpert UZ Gent  
Moderator: dr. Noël Mortier
- 17.12.2015      Titel: Hematologie  
Spreker: prof. dr. Daan Dierickx - hematologie UZ Leuven  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 28.01.2016      Titel: Hartritmestoornissen op muziek gezet  
Spreker: dr. Griet Van Thielen - cardiologie H. Hart Leuven  
Moderator: dr. Noël Mortier
- 25.02.2016      Titel: Reanimatie en defibrilleren  
Spreker: prof. dr. Yves Hubloue - diensthoofd spoedgevallendienst UZ Brussel  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 24.03.2016      Titel: Effecten van fijn stof en luchtverontreiniging op de volksgezondheid  
Spreker: prof. dr. Benoît Nemery - arbeidsgeneesheer + toxicologie UZ Leuven  
Moderator: dr. Noël Mortier
- 28.04.2016      Titel: Orthopedie  
Spreker: dr. Andy de Jong - orthopedie MCH WO + AZ Jan Portaels  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 26.05.2016      Titel: Psychiatrische urgenties in de eerste lijn  
Spreker: dr. Anuschka Storms - psychiatrie MCH WO + AZ Jan Portaels  
Moderator: dr. Fonteyn
- 23.06.2016      Titel: Komt dat niet van mijn lever, dokter?  
Spreker: (dr. Frederic Nevens - hepatologie UZ Leuven)  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 

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

- 01.10.2015      Titel: Artsen en Sociale Media: (on)zin? Gevaren?  
Spreker: dr. Peter Vandergoten - cardiologie St-Michiel Brussel  
Moderator: dr. Paul Corty
- 03.12.2015      Titel: Evaluatie dysfuncties in het Centraal Zenuwstelsel: nieuwe labotests  
Spreker: dr. Jacques Deneef  
Moderator: dr. Paul Corty
- 04.02.2016      Titel: Spiraaltjes steken, praktisch  
Spreker: dr. An Poppe - gynaecologie  
Moderator: dr. Paul Corty

- 07.04.2016      Titel: Seks en intimiteit in het bejaardenhuis  
Spreker: dr. Lieslot Mahieu - Biomedische Ethiek en Recht - KU Leuven  
Moderator: dr. Paul Corty
- 02.06.2016      Titel: Deprescribing  
Sprekers: apr. Lorenz Van der Linden - UZ Leuven  
            Dr. Floris De Knijf - Huisarts UGP  
Moderator: dr. Paul Corty
- 

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

- 24.09.2015      Titel: Psychofarmaca  
Spreker: dr. Filip Bouckaert - ouderenpsychiatrie - UPC UZ Leuven  
Locatie: Woon- en Zorgcentrum Home Vogelzang  
Tervuursesteenweg 290 - 3001 Heverlee
- 26.11.2015      Titel: (*Diabetesprotocol bij de oudere diabetespatiënt?*)  
Locatie: Woon- en Zorgcentrum Ter Vlierbeke  
Rustoordlaan 3 - 3010 Kessel-Lo
- 

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

**Leuvense EBM-seminaries - A.C.H.G. verantwoordelijken dr. Bert Aertgeerts (CEBAM), dr. Jan Degryse en dr. Birgitte Schoenmakers - woensdagavond (2 à 3x/jaar) - Grote zaal MCH - Aanvang: 21.00 uur**

**LEUVENSE DAGEN “Dermato, ORL”**

**Data:** (donderdag 26 november en vrijdag 27 november)

(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat Academisch Centrum voor HA-Geneeskunde, mevr. Monique Smets, tel. 016/337468)

Uitnodiging volgt

**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.**

## 3. Medische Literatuur

---

### Anti-cyclic citrullinated peptide(anti-CCP)

Sinds augustus 2015 wordt de analyse van anti-CCP in het MCH uitgevoerd en niet langer extern verzonden. Naar aanleiding hiervan volgt wat meer informatie over deze test.

#### Inleiding

##### Geschiedenis

In 1964 werd de anti-perinucleaire factor (APF) voor het eerst beschreven als merker voor reumatoïde arthritis (RA). Deze APF was gericht tegen bestanddelen van de keratohyaline granules gesitueerd in de buurt van de celnuclei van stervende mondmucosacellen. Later bleek dat deze het 'filament aggregation protein' filaggrine bevatten. Ondanks de specificiteit voor RA, vond de wijdverspreide analyse van APF geen ingang wegens de technische moeilijkheden. In 1979 werden anti-keratine antistoffen (AKA) beschreven die bonden aan filaggrine gebonden aan keratine in verouderde oesofagale cellen. Ook hier was de specificiteit van AKA voor RA groter dan RF. In 1994 werden antistoffen tegen het Sa antigeen beschreven. Deze antistoffen bonden aan posttranslatieel gemodificeerd vimentine, een intermediair eiwit van het cytoskelet gevonden in mesenchymale cellen. Sinds 1998 werd duidelijk dat al deze antistoffen gericht waren tegen gecitrullineerde eiwitten.

##### Citrulline

Citrulline is een niet-standaard aminozuur geproduceerd door de-iminatie van arginine residus in eiwitten onder invloed van het peptidylarginine deiminase (PAD). Er zijn verschillende isotypes van dit enzym en met name PAD2 en PAD4 zijn sterk aanwezig in het inflammatoir RA synovium. Deze enzymen zorgen lokaal voor de de-iminatie van verschillende eiwitten waaronder fibrine.

Gecitrullineerde eiwitten passen beter in de HLA-DR4 (DRB1\*0401 en DRB1\*0404) antigeen bindende groeven van anti-gen presenterende cellen dan de corresponderende arginine bevattende eiwitten. Deze bevindingen linken de immunrespons van RA patiënten aan de 'shared epitope hypothesis' van de RA fysiopathologie.

De citrulline component van eiwitten die herkend werden door APF, AKA en mogelijk anti-Sa is de werkelijke determinant voor reactiviteit.

Gedetailleerde studies van gecitrullineerd filaggrine hebben aangetoond dat verschillende patiënten verschillende lineaire gecitrullineerde peptiden herkennen, wat wijst op een polyclonale immunrespons. De flankerende regio's rond het citrulline residu zijn belangrijk voor de reactiviteit. Niet alle patiëntensera reageren met alle peptiden. De eerste generatie anti-CCP assays (CCP1) gebruikten meerdere (verschillende) filaggrine epitopen en hadden een goede specificiteit voor RA en een gevoeligheid van 65-70%. De 2<sup>e</sup> generatie anti-CCP assays (CCP2) gebruiken cyclische epitopen die de werkelijke conformationele situatie beter imiteren. Deze tests hebben een vergelijkbare specificiteit maar verbeterde gevoeligheid.<sup>1</sup>

#### Anti-CCP in de diagnostiek van RA

Het testen op de aanwezigheid van anti-cyclisch gecitrullineerd peptide antistoffen gebeurt routinematig in de **diagnostiek van reumatoïde arthritis (RA)**. De bepaling van deze antistoffen maakt dan ook integraal deel uit van de 2010 ACR/EULAR criteria voor de diagnostiek van RA<sup>2</sup>.

De sensitiviteit is gelijkaardig aan deze van IgM reumafactor en varieert naargelang de assay en de studiepopulatie van 50 tot 75%, maar de **specificiteit is veel hoger**, boven de 90%.<sup>3,4</sup>

Bij vroege RA wijst de aanwezigheid van anti-CCP antistoffen op een mogelijk ernstiger verloop met meer **erosieve letsels** dan deze zonder anti-CCP antistoffen.

Bovendien suggereren recente studies dat de aanwezigheid van deze antistoffen bij asymptomatische patiënten eerder moet beschouwd worden als **voorspellend voor RA** dan als een vals positief resultaat, aangezien deze reeds positief kunnen zijn tot 10 jaar voor het verschijnen van symptomen<sup>5</sup>.

#### Terugbetaling

Er is terugbetaling voorzien in de RIZIV nomenclatuur mits inachtneming van **diagnoseregule 89**: "aanrekenbaar aan het RIZIV 1 maal per kalenderjaar en dit uitsluitend in het kader van de **diagnose van reumatoïde polyarthritis**."

#### Methodevergelijking

Aangezien de analyse op een ander toestel (IDS iSYS) en met een ander reagens zal worden uitgevoerd dan voorheen, zullen ook de referentiewaarden veranderen. De methodevergelijking toont aan dat de kwantitatieve resultaten ongeveer 58% bedragen van de resultaten met de vroegere meetmethode. Er waren **geen significante**

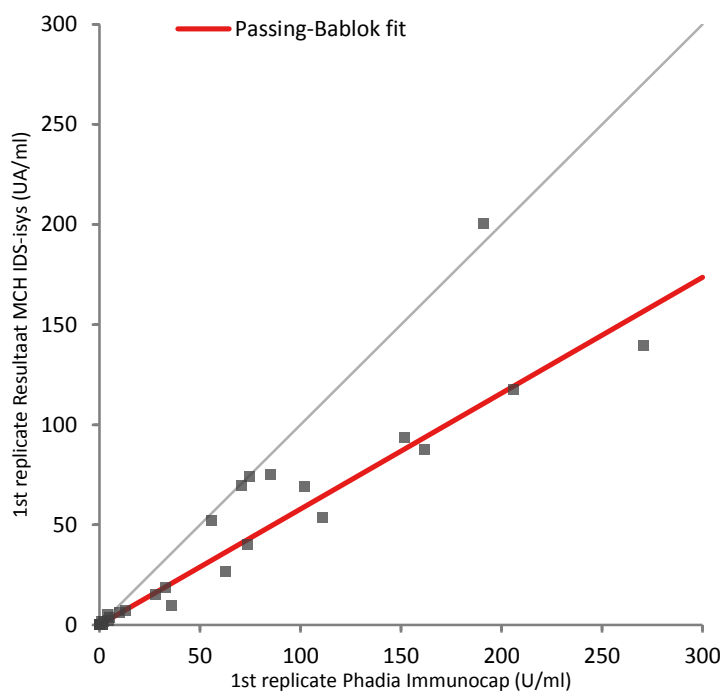


**kwalitatieve verschillen** tijdens de evaluatieperiode, waarbij moet opgemerkt worden dat deze nieuwe methode geen 'grijze zone' voor resultaten definieert, in tegenstelling tot de vroegere methode. Resultaten rond de cutoff dienen dan ook, zoals steeds, met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Deze analysemethode had bovendien een **excellente performantie** bij externe kwaliteitscontrole (UKNEQAS).

Tabel 1: vergelijking referentiewaarden

Oud (Phadia Immunocap UZLeuven)	Nieuw (IDS iSYS)
< 7: negatief; 7-10: dubieus; > 10: positief.	< 5: negatief; ≥ 5 positief



Figuur 1: Methodevergelijking IDS iSYS vs. UZ Leuven

### Referenties:

1. Kavanaugh A, Matteson E, Cush J. The use of anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) antibodies in RA. *Am. Coll. Rheumatol. Hotline*. 2003; : 1-2.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 2569-2581.
3. Taylor PC, Maini B. *Clinically useful biologic markers in the diagnosis and assessment of outcome in rheumatoid arthritis*. 11th ed. UpToDate, 2014.
4. Whiting PF, Smidt N, Sterne JAC, Harbord R, Burton A, Burke M *et al.* Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010; **152**: 456-64; W155-66.
5. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong B a W, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H *et al.* Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2741-2749.

C. Indevuyt, L. Van Campen  
Klinisch biologen MCH

### Ander labonieuws:

\* IGRA test kan aangevraagd worden met bloedname op heparinebloed, maar let op voor de timing  
<http://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/labo/news-items/20150716-igra.xml?lang=nl>

## 4. Medische artikels

### 4.1 Infectieziekten

#### SSPE en tijdige vaccinatie tegen mazelen

Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE) kan zich een aantal jaren na een primaire mazeleninfectie manifesteren:

- Het betreft een fataal verlopende encefalitis die gemiddeld na 8 jaar (uitersten: 1 maand - 27 jaar) kan optreden.
- Deze ziekte kwam sinds de invoering van de mazelenvaccinatie in 1976 in Nederland nauwelijks meer voor.
- Vanaf 1988 zijn er slechts 6 geregistreerde gevallen bekend.

*Casus:* verslag van de ziektegeschiedenis van een ongevaccineerde jongeman (17 jaar oud) met SSPE.

- Voorgeschiedenis:
  - Zijn ouders maken zich zorgen over zijn veranderde denken en bewegen.
  - Wegens het vermoeden van een vroege dementie had de huisarts hem naar de polikliniek voor geheugenstoornissen verwezen, maar omwille van de snelle verslechtering begeven de ouders zich met hun 17-jarige zoon naar de dienst Spoedgevallen.
  - Sinds een aantal weken is hij minder spraakzaam, leeft teruggetrokken en denkt traag.
  - Hij beweegt minder, langzaam en onhandig, en sinds een week lukt het hem niet meer om zich aan te kleden.
  - om de minuut of nog vaker treden er schokken op in zijn lichaam, waardoor hij bijna valt.
- Verdere anamnese:
  - Hij zelf kan niet aangeven wat er met hem mis is.
  - Hij vertoonde eerder vitamine A- en D-deficiënties, waarvoor hij suppletie ontving.
  - Zijn psychomotorische ontwikkeling verliep niet afwijkend.
  - Hij gebruikte geen alcohol of drugs.
  - Had de vissersschool afgewerkt en werkte tot voor kort op een boot van het familiebedrijf.
  - Hij maakte net als zijn 8 gezonde broers en zussen onderdeel uit van een gereformeerde geloofsgemeenschap en was daarom *niet* ingeënt volgens het Rijksvaccinatieprogramma (RVP).
  - Op 4-jarige leeftijd had hij mazelen doorgeemaakt.
- Neurologisch onderzoek:
  - Hij is georiënteerd in tijd en plaats, de aandacht is goed, maar hij is opvallend bradyfreen.
  - Er zijn stoornissen in het natekenen van complexe vormen ('visuoconstructie').
  - Spontane spraak ontbreekt en patiënt geeft kort - maar adequaat - antwoord.
  - Hij heeft een mimiekarm gelaat en spreekt zacht.
  - Er is een algemene bradykinesie en tandradrigi-

diteit in de linkerarm.

- Er zijn myoclonieën in romp, nek en extremiteiten en er is sprake van een gestoorde rompbalans.
- Het overige neurologische onderzoek is niet afwijkend.
- Oriënterend bloedonderzoek en een MRI van de hersenen zijn niet afwijkend.
- EEG:
  - Wordt verricht omwille van klinische verdenking op SSPE.
  - Heeft gedurende de registratie myoclonieën van de linkerlichaamshelft (1 tot 3 keer/min) met synchroon daaraan bifrontaal hooggedoseerde polymorfe deltagolven in een specifiek terugkomend patroon (zogenoemde Radermecker-complexen).
- Verder specifiek gericht onderzoek:
  - De uitslag van serologisch onderzoek voor mazelen-IgG is positief.
  - De liquor toont een lichte pleiocytose.
  - Met een waarde van 7,8 is ook de Goldmann-Witmer-coëfficiënt (GWC) voor mazelen sterk positief.
  - De GWC voor varicellazostervirus wordt als controle bepaald, maar deze is negatief.
- Verdere aanpak:
  - Men start na vaststelling van de diagnose 'SSPE' met een behandeling met Carbamazepine, met als gevolg een afname van de myoclonieën.
  - Hij krijgt tevens een behandeling met Inosiplex en IM Interferon- $\beta$ .
- Verdere evolutie:
  - Het klinisch beeld blijft de eerste 3 maanden na de diagnose relatief stabiel.
  - Er is wel een toename van de cognitieve stoornissen en visusproblemen, en patiënt spreekt ook steeds minder
  - In relatief korte tijd - ongeveer één week - treedt er na deze drie maanden een snelle verslechtering op:
    - Patiënt wordt incontinent en comateus met een ernstige opisthotonus.
    - Er is autonome dysregulatie met hyperhydrose, hyperthermie en wisselende hyperventilatie.
    - Er volgt een kortdurende opname en behandeling met benzodiazepines, met een afname van de opisthotonus en een blijkbaar meer comfortabele toestand.
    - Hij overlijdt enkele dagen later na ontslag thuis onder palliatieve medicatie.

*Incidentie van SSPE:*

- Voor 1976 kregen er in Nederland jaarlijks 10-15 mensen SSPE.
- Na de invoering van mazelenvaccinatie zijn er in totaal 86 Nederlandse gevallen genoteerd, waarvan 6 vanaf 1988.
- Slechts 4 van die 86 patiënten waren tegen mazelen ingeënt, maar bij alle 4 gebeurde dit op latere leeftijd (respectievelijk 4, 8, 4 en 9 jaar).

- Bij patiënten die volgens het RVP met een eerste vaccinatie ingeënt werden bij 14 maanden zijn er dus geen allen van SSPE beschreven.
- In Engelse en Amerikaanse studies schat men het risico op SSPE na mazeleninfectie wisselend op 4-22 per 100.000.
- In een recente Duitse studie is de schatting 30-59 per 100.000.
- Van mei 2013 tot maart 2014 heerste er een mazelenepidemie in Nederlandse gemeenten met een lage vaccinatiëgraad (< 90%):
  - Het aantal geregistreerde patiënten is 2640, maar wellicht is dit een onderschatting.
  - Mogelijk zal een enkeling van deze 2640 patiënten over een aantal jaren SSPE ontwikkelen.
- SSPE komt vaker bij mannen voor (man-vrouwverhouding: 3:1) en ziet men relatief meer bij kinderen uit een kleine gemeente.

#### *Pathofysiologie:*

- De exacte pathofysiologie is onbekend.
- De gangbare hypothese is dat er chronische replicatie plaatsvindt van het mogelijk gemuteerde mazelenvirus in neuronen en oligodendrocyten.
- Mogelijk speelt de efficiëntie van het immuunsysteem van de gastheer ook een rol bij de ontwikkeling van SSPE.

#### *Klinisch beeld en diagnosestelling:*

- Klinisch beloop is variabel en over het algemeen gebeurt er een indeling in verschillende stadia:
  - **Stadium 0:** er zijn subtiele gedragsstoornissen en cognitieve problemen.
  - **Stadium 1:**
    - Bovenstaande wijzigingen worden nu ook effectief opgemerkt (na gemiddeld 2,5 maanden).
    - Er kunnen ook specifieke neurologische symptomen zoals dysartrie of een verslechterd handschrift optreden.

#### ◦ **Stadium 2:**

- Na een gemiddelde duur van 7,5 maanden ontstaan er myoclonieën en verergeren de cognitieve stoornissen.
- Er kunnen ook andere extrapyramidale (parkinsonisme) en piramidale verschijnselen, visus en sensibiliteitsstoornissen optreden.

#### ◦ **Stadium 3:**

- In dit laatste stadium worden de patiënten mutistisch en bedlegerig.
- Er treden ook ernstige autonome stoornissen op.
- In stadium 2 treden de Radermecker-complexen op het EEG op, maar daarna worden ze minder frequent.
- Bij liquoronderzoek vindt men matige pleiocytose en mazelen-specifieke antilichamen.
- Een positieve GWC voor mazelen is bewijzend voor de diagnose SSPE.
- Vaak is de uitslag van PCR voor mazelen in liquor negatief.
- Aanvankelijk laten MRI-scans geen afwijkingen zien, maar later kunnen ze witte stofafwijkingen en globale atrofie tonen

#### *Behandeling:*

- Er bestaat geen bewezen effectieve aanpak.
- Men schrijft combinaties voor van anti-virale middelen (Ribavirine) en immuun-modulerende therapie (Inosiplex en Interferon-alfa of -beta), maar zonder bewezen effect op het beloop.
- Carbamazepine heeft vaak een gunstig effect op de hinderlijke myoclonieën.

#### *Besluit:*

- Sinds de invoering van de mazelenvaccinatie komt SSPE in Nederland nog nauwelijks voor.
- Eens aanwezig is het beloop van de ziekte onafwendbaar en fataal.
- Dit onderstreept nogmaals het belang van vaccinatie!

Ned Tijdschr Geneesk 21 maart 2015 pag. 523-526.

## 4.2 Dagelijkse Praktijk / Farmacologie

### **Tekort aan vitamine D: waarschijnlijk een onderschat probleem...**

Vitamine D-tekort leidt bij kinderen tot rachitis en bij volwassenen tot osteomalacie en botverlies, maar het tekort kan ook spierzwakte en spierkrampen evoqueren.

#### *Een beetje farmacologie:*

- Vitamine D3 is een vetoplosbaar prohormoon (25-OH-D).
  - Het wordt zowel in de lever als de nier gehydroxileerd tot het biologisch actieve calcitriol.
  - Vitamine D bestaat in een dierlijke vorm (cholecalciferol, vitamine D3) en een plantaardige vorm (ergocalciferol, vitamine D2), waarbij de

dierlijke vorm de belangrijkste is.

- Men heeft bij verrijking van voedingsmiddelen vitamine D2 grotendeels vervangen door (synthetisch) vitamine D3, ook omdat vitamine D3 een sterkere werking heeft dan D2.
- Vitamine D heeft een aantal specifieke eigenschappen:
  - Bevordert zowel de absorptie van calcium en fosfaat in de darmen als de heropname in de nieren.
  - Remt de afgifte af van parathormoon uit de bijnierschilddklier.
  - We moeten de dosering van vitamine D tegenwoordig uitdrukken in microg/l en niet langer meer in de nog veel gebruikte Internationale Eenheid (IE).

### *Hoe geraken we aan onze vitamine D?*

#### • **Aanmaak onder invloed van zonlicht:**

- Wordt onder invloed van UV-licht geproduceerd in de huid als de zon hoog genoeg staat.
- Dat is in Nederland alleen het geval van ongeveer maart tot en met september.
- Een jongere, lichte huid maakt onder invloed van de zon sneller vitamine D aan dan zowel een oudere als een donkere huid.

#### • **Inname met de voeding:**

- Vitamine D3 vindt men op beperkte schaal in bepaalde voedingsbronnen (o.a. vette vis, lever, vlees en melkproducten).
- Wordt in Nederland toegevoegd aan margarine, halvarine en bak- en broodproducten.
- De gemiddelde inname uit de voeding ligt lager dan 5 microgram per dag, is lager bij niet-westerse allochtonen en dekt de dagelijkse behoefte niet.

### *Etiologie van vitamine D-tekort:*

- Gebeurt bij onvoldoende blootstelling aan de zon en te lage inname via de voeding.
- Kan ook bij aandoeningen die de opname remmen of bij ziektes die de omzetting naar de actieve metabooliet remmen, zoals bij nier- en leverziekten.
- Bij overgewicht is er vaker een vitamine D-tekort, en daarbij speelt het feit dat vitamine D een vetoplosbare vitamine is een belangrijke rol.
- Er bestaat ook een omgekeerde relatie tussen vitamine D-spiegels en calciuminname via de voeding, en dat komt waarschijnlijk omdat er bij een lage calciuminname meer vitamine D verbruikt wordt.

### *Klinische verschijnselen bij vitamine D-tekort:*

- Naast bovengenoemde bevindingen zijn er ook aanwijzingen dat vitamine D-tekort het valrisico verhoogt en dat vitamine D-suppletie het valrisico doet afnemen als er een tekort is.
- Onderzoek heeft ook aangetoond dat vitamine D-tekort samenhangt met diverse andere aandoeningen en zelfs sterfte.
- Daarbij is er tot nog toe geen causaal verband aangetoond en er is geen bewijs dat suppletie van vitamine D het risico op die aandoeningen of sterfte kan verminderen.

### *Enkele cijfers ter zake:*

- 46,2% van een groep van 2609 ouderen van 55 tot 85 jaar had een vitamine D-spiegel lager dan 50 nmol/l en 17,5% vertoonde een spiegel lager dan 30 nmol/l.
- Ernstig vitamine D-tekort (<25 nmol/l) bleek bij 40-80% van niet-westerse immigranten voor te komen.
- Vitamine D-tekort komt ook vaak voor bij niet-westerse zwangeren.
- Stelling van de Gezondheidsraad:
  - Een spiegel lager dan 30 nmol/l kan schadelijk zijn voor het skelet.
  - Het is aannemelijk dat een spiegel van 50 nmol/l voor de meeste mensen volstaat.

- Advies geldt om bij jongeren een grens van 30 nmol/l aan te houden en bij ouderen een grens van 50 nmol/l, maar er is onvoldoende bewijs om die grens met zekerheid vast te stellen.
- Over deze normaalwaarden bestaat er veel discussie:
  - Sommigen pleiten ervoor om de normaalwaarden naar boven bij te stellen.
  - Anderen willen deze waarden juist omgekeerd naar beneden aanpassen.
- Er zijn ondertussen wereldwijd een aantal zeer grote placebogecontroleerde onderzoeken aan de gang om deze kwestie verder uit te spitten, maar de resultaten hiervan worden maar verwacht in de periode van 2017 tot 2020.
- De vitamine D-spiegel is seizoensafhankelijk:
  - In de winter daalt de spiegel gemiddeld met 10 nmol per liter.
  - Daarom houden sommige laboratoria in de zomer een grenswaarde aan van 70 nmol per liter, maar hiervoor bestaat geen wetenschappelijke onderbouwing.
  - Het kan goed zijn dat de seizoensinvloed bij mensen met een vitamine D-tekort minder groot is, en het is ook niet bekend in hoeverre een inadequate spiegel in de winter schadelijk is bij goede waarden in de zomer.

### *Resultaten van suppletie met vitamine D:*

- Rachitis bij zuigelingen en jonge kinderen is sinds de invoering van suppletie bijna gans verdwenen.
- Gegevens over symptomen en aandoeningen door een ernstig vitamine D-tekort:
  - Bij (jong)volwassenen zijn deze beperkt tot incidentele meldingen van stuipen bij pasgeborenen van moeders met ernstig vitamine D-tekort.
  - Verder worden spierpijn, spierkrampen, spierzwakte of vermoeidheid en osteomalacie vermeld bij donkere en/of gesluierte vrouwen.
- De gerapporteerde specifieke pijnklachten van het bewegingsapparaat verminderen door suppletie van vitamine D (3750 µgr, éénmalig oraal) bij niet-westerse allochtonen met een tekort aan vitamine D (< 50 nmol/l).
- Er bestaan aanwijzingen dat vitamine D in combinatie met calcium zowel botverlies als fracturen kan voorkomen bij zowel postmenopauzale vrouwen als bij ouderen.
- Er zijn ook aanwijzingen voor vermindering van vallen en verbetering van spierkracht bij ouderen met een vitamine D-deficiëntie
- Vermoedelijk is suppletie van vitamine D om vallen, botverlies en fracturen te voorkomen niet zinvol als er geen vitamine D-deficiëntie (<50 nmol/l) bestaat.

### *Groepen die in het bijzonder in aanmerking komen voor suppletie:*

- Voor alle kinderen tot 4 jaar en alle ouderen vanaf 70 jaar adviseert de Gezondheidsraad suppletie:
  - Komt omdat vitamine D-deficiëntie bij deze beide categorieën vaak voorkomt.
  - Komt ook omdat er veel aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van de suppletie.

- Bij een absorptiestoornis en lever- of nierinsufficiëntie bestaat er eveneens een verhoogd risico op vitamine D-deficiëntie, wat dus tevens een indicatie vormt voor suppletie.
- Patiënten die corticosteroïden, bifosfonaten, andere botsparende medicijnen of anti-epileptica innemen, komen ook in aanmerking.
- Recent onderzoek toont aan dat de kans op vitamine D-deficiëntie bij ouderen op grond van risicofactoren goed te voorspellen is:
  - Maakt dat men bij vitale ouderen die veel buiten komen en geen andere risicofactoren vertonen voor vitamine D-tekort een andere afweging kan maken.
  - Wellicht moet men hier niet of enkel in de winter suppleren of kan men bij twijfel de vitamine D-spiegel meten.
- Er zijn daarnaast groepen die een sterk verhoogde kans hebben op vitamine D-tekort, maar waarbij de mate van gezondheidswinst grotendeels onbekend is:
  - We spreken dan van niet-westerse allochtonen, niet-westerse zwangeren en (jong) volwassenen die niet buitenkomen of hun huid grotendeels bedekken.
  - Als preventief advies adviseert de Gezondheidsraad deze mensen om voor alle zekerheid vitamine D-supplementen in te nemen.
  - Er wordt ook ruimte gelaten voor een andere afweging, want het gaat hier om risicogroepen die niet vaak bij de huisarts komen, en vermoedelijk kan men deze groepen beter op een andere manier bereiken.
  - Bij deze patiëntengroepen moet men er als huisarts wel rekening mee houden dat sommige klachten, zoals spierzwakte, spierkrampen, atypische bot- en gewrichtspijnen en frequent vallen door vitamine D-tekort veroorzaakt kunnen worden.
- Vrouwen vanaf 50 jaar moeten volgens het Gezondheidsraadadvies ook vitamine D gebruiken:
  - Komt omdat veel onderzoeken aantonen dat de gecombineerde suppletie van calcium en vitamine D botverlies in deze groep doet dalen.
  - Ook dit is echter een zogenaamd preventief advies met een onvolledige onderbouwing.

#### *Beschouwing:*

- Grote groepen mensen zouden dus vitamine D-supplementen moeten gaan gebruiken als men de redelijk conservatieve Gezondheidsraadadviezen opvolgt.
- Nochtans is het wetenschappelijk bewijs daarvoor niet sluitend.
- Vanuit pragmatisch standpunt bekeken:
  - als huisarts kan men overwegen om actief vitamine D-suppletie na te streven bij patiënten met wie hij geregeld contact heeft.
  - Deze aanpak geldt ook voor wie het aannemelijk is dat ze er baat bij hebben, o.a. multi-morbide ouderen, patiënten met nier- of leverproblemen, met osteoporose of als er klachten zijn die mogelijk door vitamine D-tekort veroorzaakt wor-

den.

- De huisarts kan de suppletie gestructureerd organiseren door deze te combineren met het uitdelen van de griepvaccinaties of het uitvoeren van medicatiereviews.
- Hij kan verder ook afspraken maken met apotheken en verzorgingstehuizen, kwestie van vaker gestructureerd vitamine D-supplementen aan te bieden.
- Tenslotte kan hij bij andere groepen informatie verschaffen als patiënten hierom vragen.
- De hoge prevalentie van de vitamine D-deficiëntie is de belangrijkste beperking van de spiegel ervan.
  - Als een arts een tekort aantoot, kan dat een toevalstreffer zijn.
  - Daarnaast is de bepaling niet erg betrouwbaar.

#### *Dosering bij suppletie:*

- Advies volgens de Gezondheidsraad is een zonexpositie van het gezicht, de nek en de handen tijdens dagelijkse activiteiten van 15 tot 30 minuten als de zon op zijn hoogst staat.
- De raad adviseert bij nood een aanvulling van 10 microg per dag bij mensen jonger dan 70 jaar en 20 microg bij ouderen om bloedspiegels te bereiken van respectievelijk 30 nmol/l en 50 nmol/l:
  - Als men bij niet-westerse allochtonen met een vitamine D-deficiëntie een suppletie van 20 µgr/dag of een driemaandelijke dosis van 25.000 microg toediende, dan gaf dit slechts in 75% van de gevallen spiegels van meer dan 30 nmol/l.
  - De helft van de proefpersonen was na een jaar onder deze grenswaarde gedaald, vermoedelijk door therapietrouwproblemen.
- Bleek ook dat bij 90% van de bewoners van verpleeg- en verzorgingstehuizen aan wie de medicatie werd uitgedeeld een dagdosering van respectievelijk 15 en 20 µgr/l na enkele maanden voldeed.
- De huisarts kan bij (vermoedelijke) therapieproblemen, ernstig overgewicht of absorptieproblemen overwegen om na een aantal maanden - door vitamine D-bepaling - te controleren of de suppletie volstaat of moet worden opgehoogd, vooral als er klachten zijn of een duidelijke indicatie voor de suppletie.

#### *Kan een oplaaddosis nuttig zijn ?*

- Bij een ernstig vitamine D-tekort:
  - Soms adviseert de CBO dan een oplaadstootkuur omdat het anders maanden kan duren alvorens het tekort gecorrigeerd is.
  - Men acht dan een gemiddelde dagdosering tot 100 µg/dag bij volwassenen veilig.
  - Geeft men langdurig overmatige vitamine D-suppletie, dan kan dit ernstige hypercalciëmie veroorzaken.
  - Men zag na een eenmalige hoge dosering van 12.500 en 7.500 µg bij twee onderzoeken meer heupfracturen en vallen, waarbij het om een toxisch effect van vitamine D zou kunnen gaan.
- Bij lage vitamine D-spiegels en symptomen van vitamine D-deficiëntie adviseert de CBO-richtlijn

osteoporose en fractuurpreventie om een 10-daagse stootkuur van 250 µg per dag te geven.

- Onderzoek uit de tweede lijn bij patiënten met vitamine D-tekort demonstreert dat een oplaaddosis van 625 µg/week veilig is.

*Welke preparaten kan men dan aanraden?*

- Men kan vitamine D zonder voorschrift verkrijgen, maar vele van deze preparaten zijn te laag gedoseerd.
- Ook de meeste multivitaminpreparaten bevatten te weinig vitamine D.
- Anderzijds kan men via internet diverse preparaten met soms zeer hoge doseringen bestellen, maar de beschikbaarheid van al deze verschillende preparaten verhoogt de kans op dubbelgebruik en dito overdosering.
- Op recept is vitamine D voor dagelijks gebruik verkrijgbaar in tabletten van 10 en 20 µg, en in capsules van 70 en 140 µg voor éénmalig gebruik per week.
- Cholecalciferoldrank in een waterige oplossing is actueel beschikbaar met een concentratie van 1250 µg per milliliter.
  - Momenteel is dit het goedkoopste preparaat dat in Nederland vergoed wordt.
  - Nadeel van deze oplossing is dat er gemakkelijk doseerfouten ontstaan.

- Er is daarnaast een cholecalciferoloplossing in olie beschikbaar in losse ampullen van respectievelijk 625 en 2500 µg.
- Er bestaan ook combinatiepreparaten met zowel calciumcarbonaat als calciumcitraatbruisgranulaat, waarbij een calciumdosering van 500 of 1000 mg gecombineerd wordt met respectievelijk 20 en 22 µg vitamine D3.
- Sommige van die producten die alleen op recept verkrijgbaar zijn, worden in Nederland door de ziektekostenverzekering vergoed.

*Besluit:* suppletie is zonder deficiëntie niet zinvol, maar zuigelingen en ouderen dienen **altijd** een supplement te gebruiken.

- Advies van de Gezondheidsraad is om dagelijks 's middags ten minste 15 tot 30 minuten met blote handen, nek en gezicht in de zon te komen of anders een supplement te gebruiken.
- Vrouwen vanaf 50 jaar en mensen met een verhoogd risico op vitamine D-tekort, o.a. bij donkere huid, krijgen ook het advies om preventief extra vitamine D in te nemen, hoewel de onderbouwing bij deze laatstgenoemde groepen minder sterk is.
- Het is ook niet bekend wat het risico is van suboptimale spiegels of van periodiek tekort in de winter.

Huisarts & Wetenschap 58 (3) maart 2015 pag. 156-159.

## 4.3 Infectieziekten

### *S. aureus: kans op bacteriëmie en (soms merkwaaardige) strooihaarden*

*Staphylococcus aureus*, een grampositieve bacterie die bij veel mensen als commensaal voorkomt, veroorzaakt normaal gesproken geen ziekte, maar bij beschadiging van huid of slijmvliezen kunnen infecties optreden, variërend van een simpele huidinfectie tot bacteriëmie.

*Casus:* een man van 23 jaar met een blanco voorgeschiedenis biedt zich op de dienst Spoedgevallen aan met acute pijn in de bovenbuik, die uitstraalt naar de liezen, en daarbij vertoont hij ook een afwijkend looppatroon (= breed gangspoor).

- Lichamelijk onderzoek:
  - Men ziet een niet-zieke, niet-pijnlijke man met een subfebriële temperatuur (38,3°C).
  - Bij palpatie is de buikpijn niet opwekbaar.
- Laboratoriumonderzoek:
  - Er is een lichte verhoging van de ontstekingsparameters te vinden: leukocytose 16,7 x 10.9/l en CRP 17 mg/l.
  - Het urineonderzoek is niet-afwijkend
- Cho van het abdomen: er zijn geen aanwijzingen te vinden die pleiten voor appendicitis.
- Verdere aanpak:
  - Hij krijgt het advies om zich terug te melden bij persisteren of verergeren van de klachten.
  - Hij komt de volgende dag terug met koortspie-

ken, en ditmaal een duidelijke stijging van de CRP-waarde naar 185 mg/l.

- CT-scan van het abdomen toont geen afwijkingen.
- In het kader van de koortspieken en de verhoogde ontstekingswaarden besluit men tot een opname op de dienst Heelkunde, er is immers geen goede verklaring voor de buikpijn.
- Om de mogelijkheid van prostatitis uit te sluiten start men een behandeling met Ciprofloxacine 400 mg 2 dd i.v.
- Op dag 1 en 2 van de opname worden er bloedkweken afgenomen en op dag 3 blijken ze allebei positief te zijn voor *S. aureus*.
- Er volgt nadien een overplaatsing naar de dienst Interne Geneeskunde:
  - Het AB wordt gewijzigd naar Flucloxacilline 1 g 6 dd i.v.
  - Transthoracale echo van het hart: toont geen afwijkingen voor endocarditis.
  - De pijn is op dag 6 nog steeds aanwezig, maar de bloedkweken zijn ondertussen negatief.
  - Er wordt nogmaals een CT-scan van het abdomen uitgevoerd omwille van aanwijzingen voor mogelijke spierabcessen in de liesregio als verklaring van de pijn.
    - Deze toont multipelle miltinfarcten, die nieuw zijn in vergelijking met de CT-scan die gemaakt is op de dag van de opname.
    - Er zijn geen abcessen in de regio van de M. psoas of vochtcollecties t.h.v. de heupgewrichten zichtbaar.

- PET/CT-scan: wordt uitgevoerd op dag 13 om een verklaring te vinden voor de pijn in de liezen en om te zoeken naar de bron van de *S. aureus*-infectie:
  - Hierop ziet men naast de miltinfarcten ook een verhoogde opname van fluorodeoxyglucose (FDG) rond de symphysis pubica en de direct omliggende spieren, verdacht voor de aanwezigheid van infectiehaarden.
  - Als werkdiagnose stelt men '*S. aureus*-bacteriëmie met symphysitis pubica en spierabscessen in omliggende spieren en multipole miltinfarcten'.
- Er blijkt bij verder uitvragen en nagaan van de anamnese sprake te zijn van recidiverende ontstekingen in de neus door het verwijderen van neusharen.
- Patiënt recupereert goed en wordt naar huis ontslagen, waar hij nog steeds Flucloxacilline 1 g 6 dd intraveneus krijgt.
- In totaal wordt patiënt 6 weken behandeld, maar daarna is hij klachtenvrij.

#### *Een paar vaststellingen:*

- Op de huid en slijmvliezen van o.a. neus, oropharynx en perineum komt *S. aureus* vaak voor.
- 25-50% van de gezonde volwassenen is gekoloniseerd met deze bacterie, van wie 10-20% chronisch.
- *S. aureus* kan tot een verscheidenheid van infecties leiden en voor het ontstaan ervan zijn er een aantal risicofactoren:
  - Een verhoogde kolonisatiegraad: komt voor bij insulineafhankelijke diabetici, HIV-geïnfecteerden, intraveneus-druggebruikers en hemodialysepatiënten, congenitale of verworven defecten in de leukocytf formule (na chemotherapie of bij chronische granulomateuze ziekten), huidafwijkingen of geplaatste vasculaire of orthopedische prothesen.
  - Een *S. aureus*-bacteriëmie kan ontstaan als complicatie van een primaire infectie, maar kan ook leiden tot infectie van een eerder steriele plek, bvb. bij endocarditis of een infectie van prothesemateriaal.<sup>3</sup>
- De meest voorkomende verwekker van bacteriëmieën die in het ziekenhuis opgelopen worden is *S. aureus* (= 'hospital acquired').

#### *Mogelijke complicaties:*

- Sepsis en strooihaarden zijn de meest voorkomende complicaties van een bacteriëmie met *S. aureus*:
  - Endocarditis (10-30%), spondylodiscitis en longabscessen zijn meest frequent.
  - Infecties in andere botten of miltabscessen of -infarcten zijn zeldzamer.

- Bij 30-40% van de patiënten met een *S. aureus*-bacteriëmie komen strooihaarden voor.
- Een infectie, opgelopen buiten het ziekenhuis (= 'community-acquired' met een RR van 1,4), een positieve bloedkweek na 48 h (RR: 1,4) en persisterende koorts na 72 h (RR: 1,1) vergroten het risico op strooihaarden (zie de casus), en dat heeft wellicht te maken met de langere duur van de bacteriëmie.

#### *Diagnosestelling:*

- Bij vaststelling van een bacteriëmie volgt een transthoracale of -oesofagiale echocardiografie om endocarditis uit te sluiten.
- Bij klinische aanwijzingen voor spondylodiscitis maakt men laagdrempelig een MRI-scan.
- Er worden met deze onderzoeken maar een klein deel van de strooihaarden gevonden, en toch wordt er maar weinig gebruik gemaakt van een FDG-PET/CT-scan bij de analyse van een bacteriëmie.
  - Men kan met dit onderzoek gemakkelijk en vroegtijdig andere strooihaarden opsporen.
  - Hierdoor kan men adequaat behandelen, verbetert de klinische uitkomst en vermindert de mortaliteit.
- Er zijn daarnaast ook aanzienlijke consequenties voor de behandelduur:
  - Bij een ongecompliceerde bacteriëmie volstaat een behandeling met IV AB gedurende 2 weken.
  - Als er strooihaarden aanwezig zijn, moet men minimaal 6 weken IV behandelen om complicaties en recidieven te voorkomen.
- Er staan tegenover deze voordelen ook nadelen:
  - PET/CT is een kostelijk onderzoek en niet alle ziekenhuizen beschikken er over.
  - Er is verder onderzoek nodig naar o.a. de kosteneffectiviteit om PET/CT als standaarddiagnosticum in de richtlijnen op te nemen.

#### *Besluit:*

- *S. aureus* kan dus een verscheidenheid aan infecties veroorzaken en is bij een bacteriëmie berucht om het ontstaan van strooihaarden.
- Soms geven minder frequente voorkomende strooihaarden atypische klachten en kunnen moeilijk te diagnosticeren zijn.
- Vermits een CT- of MRI-scan niet altijd een afdoende verklaring geeft voor de bacteriëmie geldt het advies om dan een FDG-PET/CT-scan te maken, vermits hiermee uitsluitel kan gegeven worden over het al dan niet aanwezig zijn van strooihaarden, ook op bijzondere locaties!
- De behandeling kan hiermee dan ook worden geoptimaliseerd.

Ned Tijdschr Geneesk 28 maart 2015 pag. 564-567.

## 4.4 Oncologie

### *Invloed van hypofractionering van bestraling voor borstkanker op de hartspier?*

Bij hypofractionering van bestraling voor borstkanker wordt per fractie een hogere dosis gegeven, en is de totale dosis lager en de totale behandelingsduur meestal korter dan bij conventioneel gefractioneerde bestraling.

Zoveel staat te lezen in een recente publicatie van een Canadese onderzoeksgroep in het toonaangevende Europese radiotherapie tijdschrift *Radiotherapy and Oncology* in verband met de invloed van deze hypofractionering op de sterfte aan hartziekten.

#### *Resultaten van dit retrospectieve onderzoek :*

- Er werden vrouwen bestudeerd die in de periode 1990-1998 postoperatief bestraald waren op de borst of thoraxwand, en *niet* op regionale klieren:
  - Gebeurde via zogenoemde conventioneel gefractioneerde bestraling (n = 940; meestal 45-50 Gy in 25 fracties of 50,4 Gy in 28 fracties, <2,1 Gy per fractie).
  - Gebeurde ook bij middel van gehypofractioneerde bestraling (n = 4394; meestal 40-44 Gy in 16 fracties, >2,1 Gy per fractie).
- Conclusie van de auteurs is dat hypofractionering ook na 15 jaar geen aanleiding geeft tot een verhoogd risico op hartschade.

#### *Hoe is de situatie in Nederland?*

- 12-13% van de Nederlandse vrouwen maakt tijdens haar leven kans op het krijgen van een mammacarcinoom.
- Daarmee is mammacarcinoom in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen.
- Postoperatief wordt een groot deel van deze vrouwen bestraald bij een borstsparende behandeling, of op de borstwand in verband met een hoog risico op een lokaal recidief na een mastectomie:
  - Bestraling kan immers het risico op een lokaal recidief met 60-70% doen afnemen.
  - Bestraling kan ook leiden tot een significante verbetering van de totale overleving.
  - Anderzijds kan bestraling echter ook leiden tot een circa 1,5 maal verhoogd risico op hartlijden t.o.v. de algemene bevolking:
    - Gebeurt als niet alleen de borst of borstwand, maar ook de parasternale klieren bestraald worden.
- Een geringe toename van het risico op een hartziekte kan also al een belangrijke invloed hebben op de ziektelast na behandeling voor borstkanker.
- We zijn in de westerse wereld lange tijd terughoudend geweest met het invoeren van hypofractionering bij patiënten met borstkanker:
  - Bezorgdheid gold vooral voor het feit dat een hogere dosis per fractie op lange termijn zou kunnen leiden tot een toename van schade aan de gezonde weefsels, namelijk het hart.
  - Door de lagere stralingsdosis op de (microscopische) tumor zou verder de uitkomst (= het onder controle krijgen van de tumor) na hypofractionering slechter kunnen uitvallen.
- In de Canadese studie zijn een aantal schema's gebruikt op basis van de klassieke radiobiologische modellen en bij het doorrekenen hiervan blijken zowel de radiobiologische dosis voor het hart als die op de tumor gelijk te zijn aan of lager dan bij de conventionele bestraling.
- Aanbeveling in de Nederlandse richtlijn 'Mammacarcinoom' (versie 2,0, 2012):

- 'Hypofractionering van de postoperatieve bestraling van de mamma kan worden toegepast bij vrouwen met een pT1-3aN0-1M0 mammacarcinoom en tumorvrije resectieranden'.
- De aanbeveling is gebaseerd op onderzoeken waarin de resultaten van conventioneel gefractioneerde en hypogefractioneerde bestraling vergeleken werden:
  - Blijkt dat er geen verschillen waren in lokale tumorcontrole na 5 en 10 jaar, en ook niet in overleving, cosmetisch resultaat en schade aan de huid.
  - Wat betreft de radiatie-gerelateerde cardiale toxiciteit waren de gegevens nog beperkt, o.a. omdat deze toxiciteit meestal pas na een follow-up tijd van 10 tot 15 jaar duidelijk wordt.

#### *Beperkingen van het Canadese onderzoek:*

- Er werd alleen naar cardiale sterfte en niet naar morbiditeit gekeken.
- Het aantal patiënten met linkszijdig mammacarcinoom dat bij middel van conventionele fractionering (n = 485) behandeld werd lag aanzienlijk lager dan het aantal dat behandeld werd met gehypofractioneerde bestraling (n = 2221), wat maakt dat de schattingen voor de eerstgenoemde groep minder betrouwbaar zijn.
- Het feit dat vrouwen die op regionale klieren bestraald werden - waarbij de bestralingsbelasting meestal hoger is - niet in het onderzoek werden opgenomen, vormt een bijkomende beperking.

#### *Vooruitzichten voor de toekomst:*

- Vermits er tegenwoordig minder patiënten bestraald worden op de parasternale klieren, valt te verwachten dat er in de toekomst minder vrouwen geconfronteerd zullen worden met radiatie-gerelateerde hartschade.
- de bestralings technieken zijn ondertussen ook verbeterd, waardoor de stralingsbelasting van het hart aanzienlijk afgenomen is:
  - Bestralings technieken die tijdens vroegere studies naar het risico op hartziekte na bestraling gebruikt werden, worden heden ten dage als verouderd of sterk verouderd beschouwd.
  - Vrouwen met linkszijdig mammacarcinoom worden tegenwoordig vaak behandeld met bestraling tijdens diepe ademhaling.
  - De stralingsbelasting van het hart kan hiermee aanzienlijk verminderd worden, maar hier staat tegenover dat tegenwoordig steeds vaker cardio-toxische systemische behandeling gegeven wordt.
- We kunnen wellicht in de toekomst het aantal bestralingsfracties nog verder terugbrengen:
  - Er loopt in Engeland zelfs een onderzoek naar nog sterker gehypofractioneerde bestraling.
  - De eerste resultaten van dit onderzoek zijn veelbelovend, maar met een mediaan 3 jaar is de follow-up nog veel te kort om nu al harde conclusies te trekken.

#### *Besluit:*

- Hypofractionering is dus wel degelijk een optie



omdat de controle van de borstkanker hetzelfde is en er vooralsnog geen harde aanwijzingen zijn voor toename van late schade t.o.v. conventioneel gefractioneerde bestraling.

- Men kan de conclusies echter niet direct doortrekken naar patiënten die ook parasternale bestraling nodig hebben.

- Er is op dit ogenblik nog niet aangetoond dat het aantal bestralingsfracties nog verder kan teruggebracht worden.

Ned Tijdschr Geneesk 4 april 2015 pag. 595-596

## 4.5 Dagelijkse Praktijk

### *Raadpleging omwille van een rode pijnlijke vinger*

Patiënten consulteren regelmatig hun huisarts met een rode pijnlijke vinger:

- Vaak is de vinger ook warm en gezwollen.
- Dikwijls kunnen ze de aangedane vinger ook niet goed gebruiken.
  - Meestal gaat het om een **paronychia**, ook wel **nagelriemontsteking** of 'omloop' genoemd.
  - De ontsteking kan beperkt blijven tot een lokaal infiltraat, maar kan ook evolueren tot een abces.

#### *Enkele cijfers:*

- Paronychia is met een incidentie van 4,1/1000 patiënten de meest voorkomende handinfectie.
- Paronychia komt op elke leeftijd voor, maar wel iets vaker bij mannen dan bij vrouwen.
- Er bestaan 2 vormen: de acute vorm (bestaat <6 weken) en de chronische vorm (>6 weken).

#### *Presentatie:*

- De acute vorm:
  - Wordt vrijwel altijd uitgelokt door een trauma.
  - Door het wegvallen van de natuurlijke barrière kan er een infectie ontstaan met micro-organismen.
  - Meestal gaat het dan om de *Staphylococcus aureus*.
- De chronische vorm:
  - Niet de pijn, maar roodheid en zwelling staan hier op de voorgrond.
  - Meestal gaat het dan om een schimmelinfectie met *Candida albicans*.
  - Initiatie ligt ook hier bij een huidtrauma, vaak onder de vorm van een langdurige (beroepsmatige) blootstelling aan irritantia, zoals vocht (o.a. bij duim- of vingerzuigen) en/of chemicaliën.

#### *Mogelijke complicaties:* zijn eerder zeldzaam:

- Bij een subunguaal abces zijn blijvende nagelbeschadigingen en -deformaties mogelijk.
- Bij een verwaarloosde paronychia kunnen er ernstigere complicaties zijn zoals uitbreidingen tot ontsteking van de ganse vingertop (panaritium subcutaneum), de peesschede (panaritium tendinum) of het bot (panaritium ossale).

#### *Verdere aanpak:*

- Belang van een grondige anamnese:
  - Vraag naar ernst en karakter van de pijn, naar de duur van de klachten en naar de voorgeschiedenis (vooral dan wat betreft huidproblemen en DM).

- Vraag naar medicatiegebruik (namelijk retinoiden, antiretrovirale middelen en immunosuppressiva) en naar het bestaan van koorts of algemene malaise.
- Vraag ook naar een eventueel initiërend trauma, zoals duim of -vingerzuigen of onzorgvuldig omgaan met een nagelknipper of -schaar
- Vraag bij chronische klachten of er beroepsmatig of in de vrije tijd sprake is van langdurig contact met irritantia, zoals vocht en/of chemicaliën.
- Let op de aanwezigheid van wondjes of abcesvorming en eventuele aanwijzingen voor andere vinger of -teeninfecties.
- Sluit andere diagnoses, zoals ingegroeide nagel (unguis incarnatus) en de complicatie panaritium uit.

#### *Behandeling:*

- Afhankelijk van de uitgebreidheid van de ontsteking kiest men bij acute paronychia voor de gepaste therapievorm:
  - Bij een **lokaal infiltraat** zonder abcesvorming:
    - Hanteer hier een expectatief beleid, waarbij de aangedane vinger of teen rust moet houden en beschermd moet worden tegen stoten.
    - Er zijn verder geen extra maatregelen noodzakelijk, ook geen lokale middelen.
    - Wil men toch een lokaal middel voorschrijven, dan geeft men een combinatie van een lokale antibioticumcrème met een corticosteroidcrème.
    - Hoog leggen, nat verband of (soda)baden kunnen pijnverlichting geven.
  - Bij **abcesvorming**:
    - Incideer het abces als het in de nagelriem en/of -wal gelegen is.
    - Er treedt hierdoor onmiddellijke pijnverlichting op.
    - Voor de incisie zijn er geen contra-indicaties, maar bij zuigelingen hanteer je best een afwachtend beleid, omdat ze postpartum vaak kleine abcesjes vertonen aan verschillende vingers, maar dit zijn steriele ontstekingen, zodus...
  - Bij een **subunguaal abces**:
    - Hier voert men een partiële nagelresectie onder Oberst anesthesie uit.
    - Afhankelijk van de uitgebreidheid van de ontsteking behandel je aanvullend met Amoxicilline/clavulaanzuur 3 dd 500/125 mg gedurende 7 dagen.
- Behandeling van chronische paronychia:
  - Bestaat uit het vermijden van irritantia.
  - Medicamenteuze behandeling bestaat uit een lokale corticosteroidcrème en/of een lokaal anti-

mycoticum (miconazolcrème 1-2 dd 20 mg/g) totdat de huidafwijking verdwenen is.

- Bij vermoeden van het bestaan van een paronitium volgt best een verwijzing naar de chirurg:
  - Als er initieel sprake is van koorts of algemeen ziek zijn.
  - Als patiënt niet goed reageert op de ingestelde therapie.

*Bijkomende informatie voor de patiënt:*

- Hij moet gewoonten die beschadigen aan het omliggende weefsel aanbrengen afleren.

- Hij moet ook frequent contact met irritantia zoals vocht en/of chemicaliën zoveel mogelijk vermijden.
- Laat hem weten dat herstel van een chronische paronychia enkele maanden kan duren.
- Bij een partiële nageextractie leg je uit dat patiënt een dag na de ingreep het verband mag vervangen door een pleister, maar adviseer om bij pusbvorming of uitbreiding op controle te komen.
- Je kan tenslotte een globale indicatie van de uitgroei van een nieuwe nagel geven: voor vinger- en teennagel respectievelijk 2 en 3 maanden.

Huisarts & Wetenschap 58(4) april 2015 pag.223.

---

## 4.6 Dagelijkse Praktijk / Sportgeneeskunde

### **Zwelling op de onderarm bij een oud-bodybuilder**

*Casus:* een man, 56 jaar, komt op raadpleging omwille van een zwelling op zijn linkeronderarm.

- Anamnese:
  - Bij inspanning ziet men de zwelling toenemen, maar in feite zijn er geen klachten, behalve soms een moe gevoel in de onderarm.
  - Hij vertelt dat hij jarenlang intensief aan bodybuilding gedaan heeft en dat hij momenteel werkzaam is als stukadoor.
  - Verder is zijn voorgeschiedenis blanco.
- Lichamelijk onderzoek:
  - We zien een gespierde man met aan de ventrale zijde van de linkervoorarm een 2 bij 1,5 cm grote, comprimeerbare, wegstrijkbare zwelling.
  - De zwelling ligt in het verloop van het oppervlakkige veneuze systeem van de onderarm.
  - Er zijn geen afwijkingen zichtbaar aan de rechterarm en aan de onderste extremiteiten.
- dit klinisch beeld past bij een varix.

*Beschouwing:*

- Varices worden vooral gezien aan de onderste extremiteiten.
- Om onduidelijke redenen worden ze zelden gezien aan de bovenste extremiteiten:
  - Men veronderstelt dat een collageendefect de oorzaak is van varices op de armen.
  - Dit collageendefect resulteert in zwakheid en dilatatie van de venen.
  - Bodybuilding en beroepsmatig fysiek zware arbeid zijn door verhoogde hydrostatische druk risicofactoren voor het optreden van deze varices.

*Differentiaaldiagnose:*

- Men kan ook denken aan secundaire varicosis, bvb. na trombose of centrale-lijnplaatsing.
- Andere mogelijkheid is het syndroom van Paget-von-Schrötter.

*Behandeling:*

- Bij symptomatische varices van de onderarm: ligatie en strippen zijn effectieve behandelmethoden.
- Deze aandoening verloopt echter doorgaans symptomeloos.

*Diagnosestelling:* primaire varicosis van de bovenste extremiteit.

Ned Tijdschr Geneesk 11 april 2015 pag. 670.

## 5. MCH-DIGEST

---

### 5.1 Een persoonlijke keuze

Een probleem met de nieuwe NOAC's is dat er geen antidotum bestaat. Al is Vit K voor Marcoumar ook geen wondersnel middel, natuurlijk. In NEJM meldt Boehringer Ingelheim dat ze een antistof hebben ontwikkeld tegen hun Dabigatran. Het werkt binnen enkele minuten. Vermoedelijk volgen de andere NOAC's nu ook?

In Prescrire maakt men zich sterk dat enkele mucolytica zoals Bisolvon niet alleen niet werken maar potentieel ernstige cutane neveneffecten hebben. Weg daarmee, is hun besluit.

Dappere Finnen riskeerden het ongecompliceerde, CT bewezen appendicitis niet te opereren maar te behandelen met antibiotica (JAMA). Het resultaat blijkt niet inferieur aan een ingreep.

Slecht nieuws voor onze chirurgen??

In PloS suggereert men een verband tussen PPI gebruik en myocardinfarct. H2 antagonisten zouden dat niet geven.

Het altijd kritische Prescrire heeft een negatieve mening over Shepard drains voor otitis media met effusie. Meestal is er spontaan herstel en adenoïdectomie is ook meestal overbodig.

O tempora o mores, toen mijn dochter jong was ontsnapte weinig kinderen met wat aanslepende oorproblemen aan deze ingreep!

In BMJ een artikel over artroscopische ingrepen voor gonartrose en kniepijn bij oudere patiënten: het heeft weinig of geen zin want de resultaten zijn slechter dan banale fysiotherapie.

Om in de sfeer te blijven, een ganse brok uit Australian Prescriber: de behandeling van artrose, aanbevolen lectuur!

Plast men sneller nierstenen uit onder behandeling met Tamsulosine en Nifedipine vraagt men zich af in LANCET: neen dus.

---

### 5.2 Cardiovasculair

#### Een antidotum voor Dabigatran

##### Background:

Specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are lacking. Idarucizumab, an antibody fragment, was developed to reverse the anticoagulant effects of dabigatran.

##### Methods:

We undertook this prospective cohort study to determine the safety of 5 g of intravenous idarucizumab and its capacity to reverse the anticoagulant effects of dabigatran in patients who had serious bleeding (group A) or required an urgent procedure (group B). The primary end point was the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours after the administration of idarucizumab, on the basis of the determination at a central laboratory of the dilute thrombin time or ecarin clotting time. A key secondary end point was the restoration of hemostasis.

##### Results:

This interim analysis included 90 patients who received idarucizumab (51 patients in group A and 39 in group B). Among 68 patients with an elevated

dilute thrombin time and 81 with an elevated ecarin clotting time at baseline, the median maximum percentage reversal was 100% (95% confidence interval, 100 to 100). Idarucizumab normalized the test results in 88 to 98% of the patients, an effect that was evident within minutes. Concentrations of unbound dabigatran remained below 20 ng per milliliter at 24 hours in 79% of the patients. Among 35 patients in group A who could be assessed, hemostasis, as determined by local investigators, was restored at a median of 11.4 hours. Among 36 patients in group B who underwent a procedure, normal intraoperative hemostasis was reported in 33, and mildly or moderately abnormal hemostasis was reported in 2 patients and 1 patient, respectively. One thrombotic event occurred within 72 hours after idarucizumab administration in a patient in whom anticoagulants had not been reinitiated.

##### Conclusions:

Idarucizumab completely reversed the anticoagulant effect of dabigatran within minutes. (Funded by Boehringer Ingelheim; RE-VERSE AD ClinicalTrials.gov number, NCT02104947.)

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1502000>

---

### 5.3 Farmacologie

#### Zogenaamde mucolytica die te vermijden zijn

Mucolytiques : risques disproportionnés de l'ambroxol et de la bromhexine

Les risques de réactions cutanées graves et de réactions anaphylactiques liés à l'ambroxol

(Surbronc° ou autre) et à la bromhexine (Bisolvon°) sont disproportionnés en regard d'une efficacité non démontrée au-delà d'un effet placebo. Mieux vaut

s'en passer.

L'ambroxol (Surbronc expectorant ambroxol<sup>o</sup> ou autre) et la bromhexine (Bisolvon<sup>o</sup>) sont des mucolytiques autorisés dans les bronchites, les bronchopneumopathies et les maux de gorge. Ils n'ont pas d'efficacité clinique tangible démontrée mais ils exposent à des troubles digestifs et à des réactions d'hypersensibilité parfois graves.

Début 2015, le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a confirmé le risque de réactions cutanées graves associé à la prise d'ambroxol et de bromhexine. Trois États membres, dont la France, ont fait valoir que, malgré leur rareté, ces réactions cutanées sont à prendre sérieusement en compte : elles sont graves dans 80 % des cas et mortelles dans environ 10 % des cas, ce qui rend la balance bénéfices-risques de l'ambroxol et de la bromhexine défavorable.

Malgré l'opposition justifiée de ces États membres, la seule mesure recommandée par les autorités européennes a été l'ajout, dans les notices des spécialités à base d'ambroxol et de bromhexine d'une mise en garde conseillant l'arrêt immédiat du traitement en cas de survenue d'une éruption cutanée.

En pratique, les risques de réactions cutanées graves et de réactions anaphylactiques avec l'ambroxol et la bromhexine sont disproportionnés en regard d'une efficacité non démontrée au-delà d'un effet placebo.

Mieux vaut ne pas exposer les patients à ces médicaments.

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/50006/0/NewsDetails.aspx>

## 5.4 Gastroenterologie

### Ongecompliceerde appendicitis: opereren of antibiotica?

#### Importance:

An increasing amount of evidence supports the use of antibiotics instead of surgery for treating patients with uncomplicated acute appendicitis.

#### Objective:

To compare antibiotic therapy with appendectomy in the treatment of uncomplicated acute appendicitis confirmed by computed tomography (CT).

#### Design, Setting, and Participants:

The Appendicitis Acuta (APPAC) multicenter, open-label, noninferiority randomized clinical trial was conducted from November 2009 until June 2012 in Finland. The trial enrolled 530 patients aged 18 to 60 years with uncomplicated acute appendicitis confirmed by a CT scan. Patients were randomly assigned to early appendectomy or antibiotic treatment with a 1-year follow-up period.

**Interventions** Patients randomized to antibiotic therapy received intravenous ertapenem (1 g/d) for 3 days followed by 7 days of oral levofloxacin (500 mg once daily) and metronidazole (500 mg 3 times per day). Patients randomized to the surgical treatment group were assigned to undergo standard open appendectomy.

#### Main Outcomes and Measures:

The primary end point for the surgical intervention was the successful completion of an appendectomy. The primary end point for antibiotic-treated patients was discharge from the hospital without the need for surgery and no recurrent appendicitis during a 1-year follow-up period.

#### Results:

There were 273 patients in the surgical group and 257 in the antibiotic group. Of 273 patients in the

surgical group, all but 1 underwent successful appendectomy, resulting in a success rate of 99.6% (95% CI, 98.0% to 100.0%). In the antibiotic group, 70 patients (27.3%; 95% CI, 22.0% to 33.2%) underwent appendectomy within 1 year of initial presentation for appendicitis. Of the 256 patients available for follow-up in the antibiotic group, 186 (72.7%; 95% CI, 66.8% to 78.0%) did not require surgery. The intention-to-treat analysis yielded a difference in treatment efficacy between groups of -27.0% (95% CI, -31.6% to ∞) (P = .89). Given the prespecified noninferiority margin of 24%, we were unable to demonstrate noninferiority of antibiotic treatment relative to surgery. Of the 70 patients randomized to antibiotic treatment who subsequently underwent appendectomy, 58 (82.9%; 95% CI, 72.0% to 90.8%) had uncomplicated appendicitis, 7 (10.0%; 95% CI, 4.1% to 19.5%) had complicated acute appendicitis, and 5 (7.1%; 95% CI, 2.4% to 15.9%) did not have appendicitis but received appendectomy for suspected recurrence. There were no intra-abdominal abscesses or other major complications associated with delayed appendectomy in patients randomized to antibiotic treatment.

#### Conclusions and Relevance:

Among patients with CT-proven, uncomplicated appendicitis, antibiotic treatment did not meet the prespecified criterion for noninferiority compared with appendectomy. Most patients randomized to antibiotic treatment for uncomplicated appendicitis did not require appendectomy during the 1-year follow-up period, and those who required appendectomy did not experience significant complications.

Trial Registration [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT01022567

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2320315>

## PPIs en myocardinfarct: een relatie?

### Background and Aims:

Proton pump inhibitors (PPIs) have been associated with adverse clinical outcomes amongst clopidogrel users after an acute coronary syndrome. Recent pre-clinical results suggest that this risk might extend to subjects without any prior history of cardiovascular disease. We explore this potential risk in the general population via data-mining approaches.

### Methods:

Using a novel approach for mining clinical data for pharmacovigilance, we queried over 16 million clinical documents on 2.9 million individuals to examine whether PPI usage was associated with cardiovascular risk in the general population.

### Results:

In multiple data sources, we found gastroesophageal reflux disease (GERD) patients exposed to PPIs to have a 1.16 fold increased association (95% CI 1.09-1.24) with myocardial infarction (MI). Survival anal-

ysis in a prospective cohort found a two-fold (HR = 2.00; 95% CI 1.07-3.78; P = 0.031) increase in association with cardiovascular mortality. We found that this association exists regardless of clopidogrel use. We also found that H2 blockers, an alternate treatment for GERD, were not associated with increased cardiovascular risk; had they been in place, such pharmacovigilance algorithms could have flagged this risk as early as the year 2000.

### Conclusions:

Consistent with our pre-clinical findings that PPIs may adversely impact vascular function, our data-mining study supports the association of PPI exposure with risk for MI in the general population. These data provide an example of how a combination of experimental studies and data-mining approaches can be applied to prioritize drug safety signals for further investigation

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124653>

## 5.5 ORL

### Shepard drains, het was o zo populair..

Otite moyenne avec épanchement chronique de l'enfant : guérison spontanée le plus souvent

L'utilisation d'aérateurs transtympaniques est à réserver à quelques cas particuliers, en raison de leur intérêt limité et de leurs effets indésirables.

Une otite moyenne bilatérale avec épanchement chronique est une inflammation chronique des oreilles, avec présence de liquide. Elle survient fréquemment chez les enfants et expose à une baisse d'audition. Chez les enfants atteints d'otite moyenne bilatérale avec épanchement chronique, des interventions chirurgicales sont parfois proposées : la pose d'un aérateur transtympanique et l'adénoïdectomie.

La pose d'aérateurs transtympaniques (alias yoyo) au travers du tympan nécessite une anesthésie générale, sans nécessité d'hospitalisation. En général, les yoyos s'expulsent spontanément au bout de 4 mois à 2 ans. L'amélioration faible de la baisse d'audition est limitée à la première année. Aucun effet n'a été démontré sur le développement des

enfants (langage, performances scolaires, comportement des enfants, etc.). Les récurrences d'otite moyenne avec épanchement chronique sont fréquentes. En plus des effets indésirables possibles liés à l'anesthésie elle-même, la pose d'aérateurs expose à des écoulements d'oreille, des obstructions des aérateurs, des anomalies du tympan, l'expulsion prématurée de l'aérateur, voire, dans de rares cas, la migration de l'aérateur dans l'oreille. La pose d'aérateurs nécessite une surveillance des enfants avec suivi médical. En pratique, la pose d'un aérateur transtympanique est à réserver aux enfants dont l'épanchement dure depuis au moins trois mois, causant une baisse de l'audition importante ou accompagnée de troubles de l'acquisition du langage ou des apprentissages, ou de troubles du comportement.

Dans l'otite moyenne chronique avec épanchement, l'adénoïdectomie est à éviter en raison de sa balance bénéfices-risques défavorable. Elle n'améliore pas l'évolution des otites et elle expose à des effets indésirables parfois très gênants et graves, tels que des hémorragies, des effets sur la voix.

<http://www.prescrire.org/fr/3/31/50010/0/NewsDetails.aspx>

## 5.6 Orthopedie

### Arthroskopische ingrepen voor gonartrose zijn zinloos

#### Abstract

#### Objective:

To determine benefits and harms of arthroscopic knee surgery involving partial meniscectomy, debridement, or both for middle aged or older patients

with knee pain and degenerative knee disease.

#### Design:

Systematic review and meta-analysis.

#### Main outcome measures:

Pain and physical function.

#### Data sources:

Systematic searches for benefits and harms were carried out in Medline, Embase, CINAHL, Web of Science, and the Cochrane Central Register of Con-

trolled Trials (CENTRAL) up to August 2014. Only studies published in 2000 or later were included for harms.

#### **Eligibility criteria for selecting studies:**

Randomised controlled trials assessing benefit of arthroscopic surgery involving partial meniscectomy, debridement, or both for patients with or without radiographic signs of osteoarthritis were included. For harms, cohort studies, register based studies, and case series were also allowed.

#### **Results:**

The search identified nine trials assessing the benefits of knee arthroscopic surgery in middle aged and older patients with knee pain and degenerative knee disease. The main analysis, combining the primary endpoints of the individual trials from three to 24 months postoperatively, showed a small difference in favour of interventions including arthroscopic surgery compared with control treatments for pain (effect size 0.14, 95% confidence interval 0.03 to 0.26). This difference corresponds to a benefit of 2.4 (95% confidence interval 0.4 to 4.3) mm on a 0-100 mm visual analogue scale. When analysed over time of follow-up, interventions including arthroscopy showed a small benefit of 3-5 mm for pain at three and six months but not later up to 24 months. No significant benefit on physical function was found (effect size 0.09, -0.05 to 0.24). Nine studies reporting on harms were identified. Harms included symptomatic deep venous thrombosis (4.13 (95% confidence interval 1.78 to 9.60) events per 1000 procedures), pulmonary embolism, infection, and death.s

#### **Conclusions:**

The small inconsequential benefit seen from interventions that include arthroscopy for the degenerative knee is limited in time and absent at one to two years after surgery. Knee arthroscopy is associated with harms. Taken together, these findings do not support the practise of arthroscopic surgery for middle aged or older patients with knee pain with or without signs of osteoarthritis

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

- Arthroscopic knee surgery is frequently and increasingly used to treat middle aged and older patients with persistent knee pain
- All but one published randomised trials have shown no added benefit for arthroscopic surgery over that of the control treatment, but many specialists are convinced of the benefits of the surgical intervention

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

- Interventions that include arthroscopy are associated with a small benefit and with harms; the small benefit is inconsequential and of short duration
- The benefit is markedly smaller than that seen from exercise therapy as treatment for knee osteoarthritis
- These findings do not support the practice of arthroscopic surgery as treatment for middle aged or

older patients with knee pain with or without signs of osteoarthritis

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2747>

#### **met commentaar:**

The most frequent indication for knee arthroscopy is degenerative joint disease in middle aged and older patients. Each year, more than 700 000 knee arthroscopies are done in the United States and 150 000 in the United Kingdom. Magnetic resonance imaging evidence of meniscal abnormality, osteophytes, cartilage damage, and bone marrow lesions is often present. All these imaging abnormalities are common in the general population and are often asymptomatic. The evidence base for arthroscopic surgery is known to be weak, and a pressing need exists for more high quality multicentre randomised controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses to inform clinicians and improve care for patients. Researchers have already reported that trials of arthroscopic surgery find no benefit over control interventions ranging from exercises to placebo surgery.

A linked paper by Thorlund and colleagues (doi:10.1136/bmj.h2747) adds substantially to the debate by systematically reviewing all the evidence on the benefits and harms of arthroscopic knee surgery for middle aged and older adults with knee pain and degenerative knee disease. The authors report that the small benefit seen after arthroscopic surgery of the knee is short lived and disappears within one to two years.

In the light of this evidence, why is arthroscopy still so common? It even seems to be increasing in both North America and Europe.

Is the published evidence flawed? This is certainly the view of some surgeons, including the editors of the journal *Arthroscopy* who believe that “the *New England Journal of Medicine* is biased against knee surgery.”

In the journal’s defence, the available evidence is certainly of low quality in places. Only two of the nine trials reviewed by Thorlund and colleagues were adequately blinded, and many of the other trials had a high risk of bias. In five of the nine trials, the comparator was exercise therapy that was poorly described and given at a suboptimal dose.

Another possibility is that surgeons are falling prey to confirmation or myside bias, whereby robust and high quality evidence is contested and ignored in favour of deeply held convictions or entrenched attitudes. Such bias is not new and was well described by Leo Tolstoy in 1899: “I know that most men not only those considered clever, but even those who are very clever, and capable of understanding most difficult scientific, mathematical, or philosophic problems can very seldom discern even the simplest and most obvious truth if it be such as to oblige them to admit the falsity of conclusions they have formed, perhaps with much difficulty

conclusions of which they are proud, which they have taught to others, and on which they have built their lives.”

One thing is clear from all randomised trials: patients improve after arthroscopy. This is in line with surgeons’ own observations and with evidence from uncontrolled observational studies. However, in robust and bias-free trials that use placebo controls, active treatment works no better than control treatment. In response, leaders of the arthroscopic surgery community have asserted that patients who participate in placebo controlled trials “may not be of entirely sound mind” and that “ethically, sham surgery is a questionable research method, which may be harmful.”

A recent systematic review of the use of placebo in surgical trials shows that in more than half of these studies surgery had no greater effect than a placebo. This review also reported that very few harms occurred after placebo surgery. Placebo surgery was safer than the treatment under investigation. These findings make a strong case for the use of placebo controls when a placebo effect may be present and for the discontinuation of procedures that offer patients no discernible benefit. The treatment effect associated with arthroscopic surgery of the knee may well have a placebo component. Outcomes are mostly subjective—improvement in pain is the main justification for the procedure. Placebo effects can be modified and substantially enhanced by a variety of factors that alter beliefs and expectations.

Importantly, Thorlund and colleagues also review the harms associated with arthroscopic knee surgery. They were unable to identify harm from randomised trials alone because the trials were too small, so they did a wider review including observational studies. These studies were heterogeneous and inconsistent, but the risks associated with non-surgical treatment including exercises are clearly rare and minor. Harms associated with arthroscopic surgery are also rare but include serious adverse events such as deep venous thrombosis, infection, pulmonary embolus, and death.

Supporting or justifying a procedure with the potential for serious harm, even if this is rare, is difficult when that procedure offers patients no more benefit than a placebo. If, as reported, the mortality associated with arthroscopic knee surgery is 0.96 (95% confidence interval 0.04 to 23.9) per 1000 cases and the rate of deep venous thrombosis is 4.13 (1.78 to 9.60) per 1000 cases then, with rates of surgery at their current level, a substantial number of lives could be saved and deep venous thromboses prevented each year if this treatment were to be discontinued or diminished.

We may be close to a tipping point where the weight of evidence against arthroscopic knee surgery for pain is enough to overcome concerns about the quality of the studies, confirmation bias, and vested interests. When that point is reached, we should anticipate a swift reversal of established practice.

<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2983>

---

## Behandeling van artrose

### Introduction:

Osteoarthritis is a heterogeneous disease characterised by failure of the synovial joint including loss of articular cartilage, osteophyte formation, meniscal damage, ligamentous laxity and subchondral bone changes. It is a chronic condition resulting from the interaction of multiple factors including genetic, metabolic, biochemical and biomechanical. Obesity is the single most important risk factor for knee osteoarthritis over other factors such as joint injury or genetic predisposition.

The management of osteoarthritis has shifted from the traditional approach of pain control to include interventions to improve tolerance for functional activity and quality of life. Optimal management involves non-drug and drug approaches that focus on preventing disease and stopping progression, as opposed to just targeting palliation of disease.

### Non-pharmacological management:

After managing the pain, core interventions for all patients with osteoarthritis, with or without comorbidities, are land-based exercise, weight management, strength training, water-based exercise, self-

management and education. Exercise is universally recommended by clinical guidelines, and should be individualised after patient assessment. Meta-analyses have shown exercise to have small to moderate effect sizes for improved function and pain relief, similar to those achieved with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesia. Targeted muscle strengthening and general aerobic exercises are recommended, with water-based exercises suggested for those with functional and mobility limitations. Stretching and flexibility exercises generally form part of an overall exercise program for osteoarthritis, to maintain or increase the range of motion in the joints. Supervised group or individual exercise is superior to independent home exercise for pain reduction.

Mobility aids such as a stick (used in the opposite hand), knee braces and foot orthoses can also diminish pain and improve function.

Obesity is the single most important modifiable risk factor. A meta-analysis found that a 5% decrease in weight within a 20-week period is beneficial for knee osteoarthritis. A more recent trial showed up to a 50% improvement in symptoms with 10% weight reduction through diet and exercise.

**NSAIDs:**

NSAIDs are often considered to be the preferred first-line drug treatment for osteoarthritis. They have shown efficacy similar and superior to paracetamol. Systematic reviews have found that NSAIDs are superior for rest pain and overall pain.

The potential adverse effects of routine NSAID use are well documented. Gastrointestinal toxicity causes over 16 500 deaths and hospital admissions per year in the USA. Associated cardiovascular and renal risks are also a concern. These risks pertain to both non-selective and cyclo-oxygenase (COX-2) selective NSAIDs, even though COX-2 inhibitors have a better safety profile. A meta-analysis of 26 studies comparing the two found that COX-2 inhibitors reduced the relative risk of dyspepsia by 12% and the absolute risk by 3.7%. Other systematic reviews confirm similar findings.

The concomitant use of proton pump inhibitors with NSAIDs is generally recommended in patients with associated comorbidity risks. The same meta-analysis found that combining an NSAID with a proton pump inhibitor reduced the relative risk of dyspepsia by 66% and the absolute risk by 9% compared with an NSAID alone.

The optimum duration of NSAID therapy is unclear. A meta-analysis of randomised trials found no clear association between the duration of therapy with selective or non-selective NSAIDs and the risk of cardiovascular events. One small trial found continuous celecoxib use to be slightly more effective than intermittent use on pain and function, with similar rates of withdrawals due to adverse events. No trials have been designed to assess serious gastrointestinal or cardiovascular harms associated with intermittent dosing strategies.

**Paracetamol:**

Because of the adverse effect profile of NSAIDs, paracetamol (up to 4 g/day) has been the general analgesic of choice for mild to moderate pain in osteoarthritis for many practitioners. However, it is no longer recommended as first line by osteoarthritis guidelines. A meta-analysis found low-level effects of paracetamol for pain management in osteoarthritis, and a randomised controlled trial found paracetamol 4 g/day was no better than placebo for knee osteoarthritis. In addition, increased safety concerns with paracetamol are arising, especially for patients with comorbidities. A 2012 review found an increased risk of gastrointestinal events and multi-organ failure with supratherapeutic doses, which are often taken for chronic pain. Also, an analysis from the large prospective Nurses' Health Study found heavy use of paracetamol (>22 days/month) is associated with an increased risk of cardiovascular events (RR<sup>‡</sup> 1.4, 95% CI<sup>‡</sup> 1.1–1.6) similar to that with heavy use of NSAIDs (RR 1.4, 95% CI 1.3–1.6).

Furthermore, there are concerns regarding gastroin-

testinal blood loss with concomitant use of NSAIDs and paracetamol. One study found the risk of gastrointestinal-related hospitalisation was higher with combination treatment (HR<sup>‡</sup> 2.55, 95% CI 1.98–3.28) compared with paracetamol alone (>3 g/day) (HR 1.20, 95% CI 1.03–1.40) and NSAIDs alone (HR 1.63, 95% CI 1.44–1.85).

**Topical therapies:**

The benefits of both topical NSAIDs and capsaicin are achieved through regular use, with recommended application of 3–4 times/day. There are associated local adverse effects including rash, burning and itching.

**NSAIDs:**

Topical NSAIDs are appropriate for both knee and hand osteoarthritis as local drug delivery reduces gastrointestinal adverse reactions. Efficacy is greater than placebo and comparable to oral NSAIDs. Multiple formulations have been trialled including topical ketoprofen and diclofenac sodium 1.5% topical solution in dimethyl sulfoxide.

Safety with diclofenac sodium 1% gel has also been shown in the older population in a 12-month, post hoc analysis of patients with knee osteoarthritis. The overall rates of cardiovascular and gastrointestinal adverse events were similar for people under and over 65 years of age.

To date, most studies have focused on individuals with knee-only osteoarthritis so the benefits of topical NSAIDs on people with multiple-joint osteoarthritis remain uncertain. Despite this, topical NSAIDs are increasingly being considered as a first-line pharmacological option, especially in patients with an increased risk of adverse events.

**Capsaicin:**

Topical capsaicin can be used as an alternative or as an adjunct to standard drug treatment. Reviews of randomised controlled trials found that topical capsaicin is superior to placebo for knee osteoarthritis and reduces pain by 50%. In general, a concentration of 0.025% capsaicin was better tolerated than 0.075%. Withdrawal because of an adverse event was more common with capsaicin than with placebo (13% vs 3%).

**Intra-articular injections:**

Intra-articular corticosteroid injections provide short-term pain relief (1–2 weeks in randomised controlled trials) and improved function for patients with osteoarthritis. They can be considered in patients who present with acute exacerbations with joint effusions and local inflammation. However, intra-articular injections given more frequently than once every four months can result in cartilage and joint damage, as well as increased risk of infection.

The benefit of intra-articular hyaluronic acid injections is uncertain with inconsistent findings seen in metaanalyses. Trials showing benefit found varying



effect sizes. A recent sensitivity analysis assessing blinded trials found only a small beneficial effect on pain. The efficacy of corticosteroids is more significant than intra-articular hyaluronic acid in the short term. However in another comparison, hyaluronic acid provided longer-lasting benefit, extending beyond eight weeks.

#### **Opioids:**

Opioids are an alternative for patients who cannot tolerate or be prescribed first-line drugs because of contraindications due to comorbidities. Overall, systematic reviews concluded that oral and transdermal opioids were more effective compared to placebo in relieving pain and improving function in patients with hip and knee osteoarthritis. Benefits were small to moderate and adverse events caused many patients to withdraw. The usefulness of opioids in the long term is limited.

Opioids have an increased risk of adverse events when compared with NSAIDs, including fractures (HR 4.47, 95% CI 3.12-6.41), cardiovascular events (HR 1.77, 95% CI 1.39-2.24) and all-cause mortality (HR 1.87, 95% CI 1.39-2.53). When compared with placebo, patients were four times more likely to discontinue opioids due to an adverse event (RR 4.05, 95% CI 3.06-5.38).

#### **Duloxetine:**

The pain experienced in osteoarthritis is multifactorial. Often coexistent depression and neuropathic pain compound the overall pain syndrome. There is increased interest in centrally acting drugs such as selective noradrenaline and serotonin reuptake inhibitors. In a comparative trial, more people taking duloxetine reported reduced pain (by at least 30%) than those taking placebo (65% vs 44%). Duloxetine can be a potential adjunct to conventional osteoarthritis treatment as additional pain reduction and improvement in function is seen when it is added to oral NSAIDs compared to placebo. Common adverse effects of duloxetine include nausea, constipation, fatigue, dry mouth and decreased appetite.

#### **Surgery:**

Joint replacement surgery should be considered for severe clinical disease with inadequate response to conservative treatment. Arthroscopic procedures for knee osteoarthritis have not provided additional benefit in people receiving physical and medical therapy.

#### **Complementary medicines:**

The most commonly used alternative treatment for osteoarthritis is glucosamine. In randomised controlled trials, it has a similar effect to placebo for pain, with independent trials showing smaller effects than commercially funded trials. The Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial, a US National Institutes of Health-funded study, found that glucosamine was not significantly better than placebo in reducing knee pain (by 20%). Evidence

remains controversial regarding a possible structure-modifying effect (slowing or halting the progression of cartilage loss and other structural changes in the joint).

Similarly with chondroitin, its effect on symptomatic relief is uncertain – some reviews find an effect while others show no significant benefit over placebo. Its ability to modify disease is also variable. Some studies found a reduction in the rate of decline in joint space width (0.07 mm/year, 95% CI 0.03–0.10). Another trial found a statistically significant reduction in joint space narrowing after two years for a glucosamine/chondroitin combination compared to placebo. However, no statistical difference was found with individual treatment alone.

Fish oil use is gaining popularity for osteoarthritis. While there are some trials in rheumatoid arthritis, its use in osteoarthritis remains uncertain. The components eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) reduced expression of degradative enzymes and inflammatory cytokines in in vitro cartilage models of osteoarthritis. However, in a clinical study fish oil did not retard structural progression of symptomatic knee osteoarthritis at low or high doses.

#### **Newer therapies for osteoarthritis:**

There are numerous drug treatments for osteoarthritis, however their efficacy and adverse effect profiles often limit their use. At present there is no proven structure-modifying therapy available. The focus in osteoarthritis research is now shifting towards targeted biological therapies used in rheumatoid arthritis. As chronic forms of osteoarthritis are considered to be 'low' inflammatory conditions, research is underway into biological therapies targeting angiogenic factors, cytokines and pro-inflammatory mediators.

Different drugs targeting bone remodelling, including bisphosphonates and strontium ranelate, are also under investigation. Strontium ranelate reduced pain and radiological progression in randomised controlled trials. However, in light of emerging data on cardiovascular risks, the potential benefits may not be justifiable.

Commercial stem cell therapies have recently emerged for knee osteoarthritis. To date, there is no supportive evidence to advocate these treatments. Both the International Society for Stem Cell Research and Australian Rheumatology Association are against their current use for osteoarthritis.

Developing novel therapies for osteoarthritis is not without its challenges. Newer analgesics such as tanezumab, a nerve growth factor inhibitor, showed promise for improving pain and function in hip and knee osteoarthritis. However, the trials were halted after a small number of patients developed rapid joint destruction.

**Conclusion:**

There is a need for better therapeutic interventions for osteoarthritis. In the meantime, the management of osteoarthritis should be multifaceted, including non-drug interventions aiming at preventing disease and slowing its progression. If required,

choosing optimal analgesia for an individual requires careful consideration and discussion regarding the relevant trade-offs.

<http://www.australianprescriber.com/magazine/38/4/115/9>

## 5.7 Urologie

### Tamsulosine en Nifedipine voor betere evaluatie van nierstenen: het werkt niet

**Background:**

Meta-analyses of previous randomised controlled trials concluded that the smooth muscle relaxant drugs tamsulosin and nifedipine assisted stone passage for people managed expectantly for ureteric colic, but emphasised the need for high-quality trials with wide inclusion criteria. We aimed to fulfil this need by testing effectiveness of these drugs in a standard clinical care setting.

**Methods:**

For this multicentre, randomised, placebo-controlled trial, we recruited adults (aged 18-65 years) undergoing expectant management for a single ureteric stone identified by CT at 24 UK hospitals. Participants were randomly assigned by a remote randomisation system to tamsulosin 400 µg, nifedipine 30 mg, or placebo taken daily for up to 4 weeks, using an algorithm with centre, stone size ( $\leq 5$  mm or  $>5$  mm), and stone location (upper, mid, or lower ureter) as minimisation covariates. Participants, clinicians, and trial personnel were masked to treatment assignment. The primary outcome was the proportion of participants who did not need further intervention for stone clearance within 4 weeks of randomisation, analysed in a modified intention-to-treat population defined as all eligible patients for whom we had primary outcome data. This trial is registered with the European Clinical Trials Database, EudraCT number 2010-019469-26,

and as an International Standard Randomised Controlled Trial, number 69423238.

**Findings:**

Between Jan 11, 2011, and Dec 20, 2013, we randomly assigned 1167 participants, 1136 (97%) of whom were included in the primary analysis (17 were excluded because of ineligibility and 14 participants were lost to follow-up). 303 (80%) of 379 participants in the placebo group did not need further intervention by 4 weeks, compared with 307 (81%) of 378 in the tamsulosin group (adjusted risk difference 1.3% [95% CI -5.7 to 8.3];  $p=0.73$ ) and 304 (80%) of 379 in the nifedipine group (0.5% [-5.6 to 6.5];  $p=0.88$ ). No difference was noted between active treatment and placebo ( $p=0.78$ ), or between tamsulosin and nifedipine ( $p=0.77$ ). Serious adverse events were reported in three participants in the nifedipine group (one had right loin pain, diarrhoea, and vomiting; one had malaise, headache, and chest pain; and one had severe chest pain, difficulty breathing, and left arm pain) and in one participant in the placebo group (headache, dizziness, light-headedness, and chronic abdominal pain).

**Interpretation:**

Tamsulosin 400 µg and nifedipine 30 mg are not effective at decreasing the need for further treatment to achieve stone clearance in 4 weeks for patients with expectantly managed ureteric colic.

**Funding:**

UK National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme.  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60933-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60933-3/abstract)

## 6. Een frisse blik op huisartsgeneeskunde

### Proefprojecten rond hervormingen ziekenhuisfinanciering.

Het zal jullie waarschijnlijk niet ontgaan zijn dat er heel wat gaat bewegen i.v.m. de ziekenhuisfinanciering. Een van deze zaken is dat er binnenkort proefprojecten gaan starten om een deel van de zorg die binnen de ziekenhuizen gebeurt dicht bij de patiënt te gaan verlenen. Aangezien we allen hierbij betrokken zullen zijn geef ik wat meer info over deze proefprojecten.

#### Doelstellingen pilootprojecten:

De pilootprojecten fungeren als proeftuinen om een aantal mogelijks nuttige beleidsmechanismen voor de hervorming van de ziekenhuisfinanciering uit te testen op hun praktische haalbaarheid. Het Plan van Aanpak geeft duidelijk aan dat de hervorming van de ziekenhuisfinanciering vooral beoogt om:

- De budgetten die beschikbaar zijn voor ziekenhuiszorg efficiënter in te zetten (zodat de onderfinanciering in het budget van financiële middelen kan weggewerkt worden en de groeiende zorgnoden in de toekomst kunnen opgevangen worden met een te verwachten beperktere budgetgroei dan in het verleden).
- Zonder te raken aan de kwaliteit van zorg en de patiëntentevredenheid - integendeel, waar mogelijk zowel de zorgkwaliteit als de tevredenheid nog verder te verbeteren.

Een efficiëntere middeleninzet kan gerealiseerd worden via aangepaste organisatie- en financieringsmodellen, niet enkel voor de zorg binnen de ziekenhuismuren, maar evenzeer voor de pre- en posthospitalisatiezorg. Het is de bedoeling dat er vanuit de belanghebbenden voorstellen voor aangepaste organisatie- en financieringsmodellen worden ontwikkeld, zodat deze op hun praktische haalbaarheid kunnen beoordeeld worden, vooraleer de overheid ze op ruimere schaal implementeert.

In de sector kan de bekommernis leven dat ziekenhuizen die al veel moeite gedaan hebben om hun verblijfsduur te verkorten (= ziekenhuizen die al efficiënt werken), weinig extra efficiëntie-winsten kunnen realiseren via de pilootprojecten. Vooral ziekenhuizen die tot op heden geen inspanningen deden om hun efficiëntie te verbeteren zouden nu voordelen kunnen realiseren. Het is uiteraard zo dat de startpositie van alle ziekenhuizen niet identiek is op het ogenblik dat prikkels tot efficiëntieverbetering worden ingevoerd. De ziekenhuizen die vroeger zelf al initiatief namen tot efficiëntieverbetering hebben daar in het verleden al de vruchten van geplukt (en hebben die middelen die hierbij vrij kwamen als alternatief kunnen aanwenden). Deze ziekenhuizen hebben op korte termijn wellicht minder extra voordeel bij deelname aan pilootprojecten. Maar ze zijn op lange termijn beter gewapend voor

de toekomst. Ze hebben al een voorsprong opgebouwd en zullen zich makkelijker kunnen inschakelen in de nieuwe organisatie- en financieringsmodaliteiten zodra de resultaten van de pilootprojecten op ruimere schaal geïmplementeerd worden. De pilootprojecten bieden aan de deelnemers een ‘veilige’ omgeving (want met gewaarborgd budget per patiënt) waarin kan “geëxperimenteerd” worden met nieuwe organisatie-modaliteiten. Op die manier kan men mee aan de wieg staan van een innovatie die later voor de hele sector kan geïmplementeerd worden.

#### Kenmerken pilootprojecten hervorming ziekenhuisfinanciering:

Pilootprojecten moeten geïnspireerd zijn op meerdere van de volgende, soms deels overlappende kenmerken van nieuwe organisatie- en financieringsmodellen (een pilootproject dient echter niet aan alle kenmerken te beantwoorden):

1. De **patiënt** is een actieve partner in de besluitvorming over en het opvolgen van zijn behandeltraject.
2. De pilootprojecten handelen over **ziekenhuiszorg** voor **acute** aandoeningen, Acute aandoeningen worden omschreven als aandoeningen waarvoor de behandeling, in de regel, binnen de 6 maand is afgerond. De voorkeur gaat naar acute aandoeningen met een belangrijk aandeel zorg binnen de ziekenhuismuren en waarvoor de verwachting bestaat (of wetenschappelijke evidentie beschikbaar is die aantoonde) dat een significant deel van de ziekenhuiskosten zou kunnen vermeden worden, mits voldoende gepast aanbod van ambulante zorgvormen of dat een efficiëntere aanwending van de middelen realiseerbaar is door structurele taakafspraken tussen de ziekenhuizen onderling. Er wordt ook voldoende aandacht gevraagd voor:
  - Mechanismen om verslechtering van klachten te voorkomen / om klachten tijdig te ontdekken (i.e. en dus toekomstige zorgkosten uit te sparen)
  - Mechanismen om (re)hospitalisaties te vermijden (i.e. ziekenhuiskosten te vermijden)
  - Het monitoren van interacties met comorbiditeiten.Daarnaast kan er ook een **zorgcomponent buiten de ziekenhuismuren** aanwezig zijn.
3. Pilootprojecten omvatten innovatieve “**transmurale**” **zorgvormen**. “Transmurale” samenwerking wordt hier in twee betekenissen gebruikt:
  - a. Over de muren van het ziekenhuis heen (= samenwerking tussen ziekenhuizen onderling), met taakafspraken over en onderlinge verwijzing van patiënten (i.e. de patiënt staat centraal; het gaat niet louter om samenwerking tussen ondersteunende dien-

sten).

- b. Tussen diverse soorten voorzieningen en zorgverstrekkers (bv. ziekenhuizen - thuisverpleging - huisartsen - artsen van verschillende disciplines - kinesitherapie), met gedocumenteerde taakafspraken. Hierbij wordt ook beroep gedaan op reeds bestaande vormen van samenwerking, bv. via huisartsenkringen.

De focus ligt uitdrukkelijk op constructieve samenwerking tussen de betrokken partners, met wederzijds respect voor de inbreng en specifieke expertise van elke zorgverlener, en dit alles georganiseerd met als voornaamste doelstelling om het belang en de wensen van de patiënt nog beter te dienen.

Het is de verwachting dat vanuit de sector creatieve en innovatieve organisatie- en financieringsmodellen worden voorgesteld (tussen bestaande vormen van zorgverlening) alsook om alternatieve zorgvormen (die nog niet beschikbaar zijn in de Belgische context) te ontwikkelen.

→ de partners in het pilootproject zijn dus minstens één ziekenhuis en daarnaast minstens één ander ziekenhuis of andere zorgvoorziening/groep van zorgverleners. Ook private, commerciële organisaties (hospitalisatieverzekeraars, fabrikanten van materialen, ...) kunnen optreden als projectpartner.

Er worden ook voorstellen verwacht over hoe deze systematische samenwerking tussen ziekenhuizen, of ziekenhuisdiensten, of tussen ziekenhuizen en andere zorgvoorzieningen kan ondersteund worden via **netwerkvorming**.

4. De **doelgroep** van het project wordt omschreven in termen van een goed aflijnbare **patiëntenpopulatie**. De doelgroep dient een patiëntenpopulatie te omvatten die voldoende ruim is, en/of een hoge middeleninzet per patiënt vereist, zodat, bij implementatie van het pilootproject op ruimere schaal er substantiële optimalisaties kunnen gerealiseerd worden. Het moet gaan om ziektebeelden waarvoor er reeds **gestandaardiseerde transmurale zorgpaden** toegepast worden, uitgewerkt zijn, of in de maak zijn.
5. Het pilootproject heeft als doelstelling dat het aanbod aan **dure infrastructuur** (bv. diagnostische uitrusting, behandelapparatuur) efficiënter wordt benut en/of het (over)gebruik van dure infrastructuur wordt gereduceerd.
6. Er wordt **minder gebruik** gemaakt van dure acute **ziekenhuisinfrastructuur**, door verkorting van de verblijfsduur, door ruimere overschakeling naar daghospitalisatie (via een hogere substitutiegraad, of via uitbreiding van het soort interventies dat voor daghospitalisatie in aanmerking komt), door het vermijden van ziekenhuisopnames en/of door het verschuiven van de patiënt naar 'minder intensieve' (minder acute) zorginfrastructuur.

7. Ook het **verminderen van het gebruik** van de spoedgevallendiensten, van onnodig medicatieverbruik, van (over)gebruik van medische diagnostiek (labo, beeldvorming, ...) wordt nagestreefd.
8. Het *evidence-based* zorgaanbod wordt aangestuurd vanuit een **multidisciplinair team** van zorgverleners, met duidelijk toegewezen taken en verantwoordelijkheden. De *evidence-based* zorg voor de patiënt wordt structureel en systematisch **gecoördineerd**.
9. Indien de nieuwe taakafspraken resulteren in wijzigingen in de zorgtaken die de verschillende zorgverleners uitvoeren - echter dit alles binnen de krijtlijnen van KB nr. 78 (bv. welke taken worden door thuis- dan wel door ziekenhuisverpleegkundigen, huisartsen dan wel door specialisten, .... opgenomen) wordt er voldoende aandacht en tijd besteed aan **opleiding** en expertisedeling.
10. Voor zorgcoördinatie wordt er gebruik gemaakt van een **geïntegreerd elektronisch patiëntendossier** / elektronische data-uitwisseling, dat (op termijn) gebruikt wordt door alle zorgverleners (en niet enkel door de ziekenhuizen) en toegankelijk is voor de patiënt. Gebruik van e-health en m-health toepassingen, andere dan het elektronisch patiëntendossier wordt aangemoedigd.
11. De **resultaten** van de zorg worden op patiëntniveau **gemonitord** en opgevolgd:
- a. Er wordt aangegeven wie de zorg op patiëntniveau opvolgt (i.e. wordt er een soort zorgcoördinator voorzien, en zo ja, welke zorgverlener neemt deze functie op?). Deze zorginhoudelijke coördinatie kan toegewezen worden aan een andere partner dan de administratieve en organisatorische coördinatie - en hierbij is de administratief-organisatorische coördinatie bedoeld ter ondersteuning van de zorgcoördinatie.
- b. Er is aandacht voor concrete performantieparameters (op vlak van outcome of zorgprocessen) die in de toekomst gebruikt kunnen worden in het kader van waarde gedreven zorg en *pay for performance* initiatieven.
- c. Voor de patiënt is op elk ogenblik duidelijk bij welke zorgverlener hij terecht kan, alsook waar hij terecht kan i.g.v. klachten. Voor de zorgverleners is duidelijk wie in welke fase verantwoordelijk is voor de patiënt.
12. De middelen worden vooral voor patiëntenzorg ingezet en er worden **geen extra managementlagen** / administratieve niveaus gecreëerd.
13. Indien de initiatiefnemers menen dat er **efficiëntiewinsten** kunnen gerealiseerd worden via een alternatief organisatie-model (*shared savings*), bevat het projectvoorstel ook concrete voorstellen over hoe deze zullen aangewend worden (bv. meer patiënten voor hetzelfde budget; een ho-

gere bestaffing, innovatie in de zorg, hogere kwaliteit, ...). De vrijgekomen middelen moeten steeds herangewend worden in de zorg (i.e. **herinvestering in de zorg**). De verwachte efficiëntiewinsten worden omschreven op basis van te realiseren kwantitatieve doelstellingen.

14. Ook aspecten in **belendende regelgevingen**, die de uitbouw van creatieve, vernieuwende organisatie- en financieringsmodaliteiten mogelijk verhindert, dienen gesignaleerd te worden. Voorstellen tot het wegwerken van dergelijke "hinderpalen" zijn aanbevelenswaardig.

Het is enerzijds evident dat pilootprojecten die voldoen aan meerdere van bovenstaande kenmer-

ken, alle overige omstandigheden gelijkblijvend, een hogere slaagkans hebben dan projecten die slechts een beperkt aantal van bovenstaande kenmerken vertonen.

Er kan anderzijds niet gegarandeerd worden dat alle projecten zullen goedgekeurd worden voor uitvoering. De menselijke en financiële middelen voor een doorgedreven ondersteuning en opvolging zijn immers beperkt.

Er zal een bijkomende selectie worden doorgevoerd, zodat een voldoende representatief (naar zorgthema's, transmurale zorgvormen, geografische spreiding, ....) staal van pilootprojecten kan uitgevoerd worden.

---

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

## 7. FOCUS

---

“Een Flexibele Organisatie die zorgt voor een Creatieve en Unieke Samenwerking 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!). Voor al uw vragen, bedenkingen en inlichtingen kan u terecht bij Mireille Van den Broeck, de verantwoordelijke van het secretariaat MCH Focus.

Te.: 016/31.01.78 of e-mail: [focus@mchlvwo.be](mailto:focus@mchlvwo.be)

Openingsuren secretariaat MCH Focus:

Maandag tot donderdag van 9u tot 12u30 en van 14u tot 16u.

Vrijdag doorlopend van 9u tot 13u.

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

## 8. Specialisteninfo

---

### Nieuwe specialist

Vanaf 1 augustus 2015 zal de raadpleging urologie in **MCH-Leuven** uitgebreid worden met een nieuwe collega, **Dokter Wouter Everaerts**.

Dokter Everaerts is als staflid verbonden aan de dienst urologie van UZ-Leuven. Hij genoot zijn opleiding tot arts als ook zijn specialisatieopleiding tot uroloog aan de KU Leuven. Hij volgde gedurende één jaar een uro-oncologie fellowship in het Royal Melbourne Hospital, Australië, om zich te bekwaamen in de robot-geassisteerde chirurgie. Naast de algemene urologie legt Dr. Everaerts zich vooral toe op de uro-oncologie. Patiënten kunnen voor algemene urologische aandoeningen verwezen worden naar de consultatie in het MCH in Leuven.

**Consultatie-uren:** iedere woensdagnamiddag van 14u tot 16u30.

De raadplegingen zijn zoals gebruikelijk, mits verwijzing en na afspraak.

## 9. Het hoekje van de zorgtrajectpromotor

---

### Continuïteit financiering LMN's 2016-2017

In een brief van de Vlaamse overheid wordt de continuïteit van de financiering van de LMN's in 2016 en 2017 voorzien. In het najaar zal het agentschap nieuwe overeenkomsten voor 2016-2017 opmaken.

Sinds 1 juli 2014 is Vlaanderen bevoegd voor de Lokale Multidisciplinaire Netwerken en hun financiering.

Vanaf 1 januari 2016 neemt het agentschap Zorg en Gezondheid ook effectief de LMN-dossiers over van de federale overheid. Het agentschap bereidt zich voor op deze opdracht en wil op korte termijn continuïteit van de financiering garanderen aan de LMN's, ook om naar het personeel toe meer zekerheid te scheppen.

Bij de begrotingsopmaak 2016 hebben wij dan ook een voldoende bedrag voorzien om de werking en financiering van de LMN's te continueren. Onder voorbehoud van goedkeuring van de begroting 2016 door het Vlaams Parlement kunnen wij het engagement aangaan om de subsidie aan de LMN's in 2016 op het-

zelfde peil te houden. In het najaar 2015 zal het agentschap nieuwe overeenkomsten voor 2016-2017 opmaken.

Zoals u weet wordt de voorbereiding van de conferentie 'Reorganisatie van de eerstelijnszorg in Vlaanderen' binnenkort gestart. Er zal onder meer nagegaan worden hoe we de bestaande en nieuwe bevoegdheden kunnen integreren in één benadering, die de eerste lijn efficiënt en helder organiseert. Aangezien deze conferentie gepland is in het voorjaar van 2017, kan er ten vroegste in 2018 een aanzet gegeven worden voor een verandering op het terrein.

Een engagement na deze datum hangt in de eerste plaats af van de conclusies die op de conferentie gepresenteerd worden.

De zorgtrajectpromotoren hopen dat er op het vlak van de zorgtrajecten (federaal) wel al sneller veranderingen zullen gebeuren in de komende periode, zoals gesuggereerd in het globaal evaluatierapport.

Isabelle Messely, Zorgtrajectpromotor LMN Harno  
[www.zorgtrajecten-brabant.be](http://www.zorgtrajecten-brabant.be)





## 10. Tentoonstelling MCH Leuven

---

September - Oktober 2015 - Gilberte DEJAEGER

Opleiding schilderkunst aan de Academie SLAC te Leuven

Tijdens die jaren heb ik met verschillende onderbrekingen veel domeinen uitgeprobeerd en ben ik steeds op zoek gegaan naar nieuwe uitdagingen

Stillevens, abstract, bloemen.

Mijn recentste werken gaan over mensen die hun weg zoeken en genieten in hun verbeelding.

° 17/02/1950 te Lubbeek  
Gilberte Dejaeger

Tel: 0497/943451

Met als kleuren, woorden en al dan niet rustgevende composities die steeds meer evolueren.

Na een lange periode van rust heb ik het penseel weer ter hand genomen.

Ik heb het voorbije jaar mijn werken tentoongesteld in het Alfa Hotel in Tienen

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