



Käthe Kollwitz – Treurend echtpaar (Vladslo) 1931
We hebben niets geleerd... Oekraïne

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – April 2022

nr. 377

DOOR DR. LESLIE VANDER GINST & DR. WILLY STORMS



Inhoudstafel

Het verborgene.....	4
Nascholingsprogramma academiejaar 2022-2023	5
Farmacologie	7
Hypertension artérielle : stratégie en cas d'échec d'un premier médicament hypotenseur	7
Douleur et fièvre chez les jeunes enfants : préférer le paracétamol à l'ibuprofène	8
Clozapine en hematologische maligniteiten	9
Methenamine hyppuraat in de preventie van recurrende urinaire infecties	11
Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians.....	12
COPD Exacerbation and Acute Uncomplicated Bronchitis.....	15
Community-Acquired Pneumonia.....	15
UTI: Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis	16
Cellulitis	17
LDL-cholesterol verlagen met statines: een minder positief verhaal?	19
Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis.....	21
Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study.....	23
Rubriek Nefrologie.....	24
PPI's en nefrotoxiciteit: eerder onbekende relatie ?	24
Rubriek Dagelijkse Praktijk.....	27
De huisartsenpraktijk en contextueel werken	27
Rubriek Gastro-Enterologie / Gynaecologie	30
Gebruik van Infliximab voor en tijdens de zwangerschap: zijn er grenzen ?	30

Rubriek Neurologie	32
Rubriek Farmacologie / Cardiovasculair.....	35
Eén combinatiepil of meerdere losse actieve pillen op cardiovasculair vlak	35
Rubriek Dermatologie / Oncologie	37
Rare vlekken op de huid en gewichtsverlies	37
Rubriek Dagelijkse Praktijk.....	38
Negatieve jeugdervaringen en gevolgen voor het later leven.	38
FOCUS.....	40
Bronnen	41

Het verborgene

Het onbespreekbare uit het verborgene boven spitten. En daarbovenop nog schaamteloos lachen om waarover men zich schaamt. Dat kan je beleven bij het kijken naar het televisieprogramma Taboe. Het wordt al een paar jaar uitgezonden op Eén en valt intussen wereldwijd in de prijzen. Alhoewel het een kijkcijferkanon is, heb ik er maar zeer recent via VRT NU enkele uitzendingen van gezien. Daartoe aangezet door de vele positieve commentaren van patiënten.

Wellicht had ik een vooroordeel tegen comedian Geubels. De kalende man met een lijzige stem die niet verlegen zit om seksistische grappen. Van wie je niet zou verwachten dat hij tactvol omgaat met mensen die een probleem hebben.

Maar het pakt anders uit: een comedian moet uiteraard communicatievaardig zijn met zijn publiek en het lukt Geubels blijkbaar ook met een persoon in problemen.

In tegenstelling tot sommige flitsende moderatoren laat hij de mensen uitspreken en wordt hij niet zenuwachtig bij soms ongewoon lange pauzes in het gesprek. Hij wacht warempel tot mensen een gedachte geformuleerd en uitgesproken hebben. Zelf zegt hij daarover dat het komt omdat hij heel weinig eigen meningen heeft. Dat is niet waar natuurlijk, hij bedoelt wellicht dat hij zijn mening niet wil opdringen en de ruimte geeft voor alle opinies.

Humor maakt de thema's wat lichter te verteren. Maar het is verduiveld moeilijk om grappen te maken over bijvoorbeeld een hazenlip. Ook daar komt Geubels mee weg. Het is zijn vak natuurlijk. De deelnemers zijn uiteraard zorgvuldig geselecteerd en hebben zich blijkbaar meestal al verzoend met hun situatie.

De programmalijst met al behandelde onderwerpen waar een taboe op rust is al vrij uitgebreid. Armoede, autisme, onvervulde kindwens, verslavingsgeschiedenis, ongeneeslijk zieke mensen, fysieke beperkingen, psychisch kwetsbare mensen, obesitas, holebi's, opvallend uiterlijk (gelaat), gender problemen....

Taboes vinden hun oorsprong in heel wat verschillende domeinen: het kan historisch gegroeid zijn, cultureel en maatschappelijk bepaald worden en sommige hebben ook een maatschappelijke functie.

Maar een taboe gaat uiteraard over zaken die niet of moeilijk bespreekbaar zijn, anders zou het geen taboe zijn natuurlijk. Men wil zaken verbergen uit schaamte, omdat ze niet maatschappelijk aanvaard worden of te maken hebben met schuld of afhankelijkheid.

Een televisieprogramma over taboes heeft dan ook een groot maatschappelijk en sociaal belang. Natuurlijk zal een deel van de kijkers uit zijn op sensatie, maar een zeer groot deel is verbaasd door de verscheidenheid van de maatschappij en de vanzelfsprekendheid waarmee mensen hun problemen kunnen bespreken.

Dat kan alleen maar bijdragen tot tolerantie en begrip voor mensen die onder een taboe gebukt gaan. Problemen die op zo een groot forum weerklank vinden krijgen geheid ook de aandacht van beleidsmensen.

Heel wat BV's hebben ook het taboe van de depressie opgepikt. Om de haverklap maakt wel iemand bekend dat hij in therapie is. De drempel voor het zoeken van de psychische hulp mag natuurlijk wel verlaagd worden, maar je zou bijna gaan denken dat BV-schap zonder therapie niet meer kan. Ook Prins Harry van Groot-Brittannië, al langer een BV, is ten strijde getrokken voor aandacht van het behandelen van psychische problemen.

Ondanks onze multiculturele samenleving en 'tolerante' maatschappij blijven er nog tal van situaties en onderwerpen die taboe zijn. Denk maar aan suicide, incest, familiaal geweld, mannenmishandeling, homo's in het voetbal, seks en intimiteit in het bejaardentehuis, prostitutie, en zelfs gewoon sterven. Ook sterven wordt meer en meer uitbesteed aan het ziekenhuis.

Geubels is 'gene gewone', maar hij is er toch in geslaagd dat afleveringen van Taboe al eens worden gebruikt om artsen op te leiden. Als voorbeeld van luistervaardigheid en hoe empathie daarbij kan helpen. Alhoewel je dat laatste natuurlijk jammer genoeg niet kan aanleren

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH



Nascholingsprogramma academiejaar 2022-2023

✓ **IN FUNCTIE VAN DE COVID-19 PANDEMIE KUNNEN FYSIEKE NASCHOLINGEN VERVANGEN WORDEN DOOR WEBINARS**

1. WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS (VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS) DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND – VIA WEBINAR - AANVANG: 20.00U

- 21.04.2022 Titel: Spirometrie voor de huisarts
Spreker: dr. Nikolaas De Maeyer, pneumoloog MCH
Leuven Moderator: Geert Van Boxem, huisarts
- 19.05.2022 Titel: Artificiële intelligentie in de huisartsenpraktijk
Spreker: VAIA
Moderator: dr. Birgitte Schoenmakers
- 16.06.2022 Titel: Anticonceptie: indicatiestelling en opvolging door de huisarts
Sprekers: dr. Floris De Knijf – huisarts, dr. Sabine Van Baelen – huisarts, dr. Birgitte Schoenmakers ACHG, UGP huisarts
Moderator: Geert Van Boxem, huisarts

1. WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH (VERANTWOORDELIJKE DR. KAREL DE KOKER & DR. JACQUELINE VAN DE WALLE) TWEDE DINSDAG VAN DE MAAND – VIA WEBINAR - AANVANG: 12.00U

- 19.04.2022 Titel: Brandwonden: zorg voor de huisarts
Spreker: prof. dr. Michael P. Casaer, Anesthesist – Intensivist Kliniekhoofd in UZ Leuven Intensieve Geneeskunde en Brandwonden Hoogleraar aan de faculteit Geneeskunde KU Leuven
Moderator: dr. Karel de Koker, huisarts
- 10.05.2022 Titel: Bewindvoering, wilsonbekwaamheid
Spreker: prof. Tom Goffin - docent gezondheidsrecht aan de UGent, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle, huisarts
- 14.06.2022 Titel: Het labo microbiologie anno 2022
Spreker: dr. Sarah Gils, klinisch bioloog MCH Leuven
Moderator: Klinisch bioloog MCH



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

VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND – GROTE VERGADERZAAL MCH WO - AANVANG: 21.00U. STIPT

- 28.04.2022 Titel: Abnormale uiting van de seksualiteit
Spreker: In samenwerking met ELZ, Prof. Dr. Vansintejan
Moderator: dr. Vanleeuwe, huisarts
- 19.05.2022 Titel: Infiltratietechnieken
Spreker: Dr. Demedts, Orthopedie
Moderator: dr. Mortier, Huisarts
- 23.06.2022 Titel: Huisarts, patiënt en het gerecht. Bewindvoering, gedwongen opname
Spreker: Politie – Procureur des Konings – Advocaat
Moderator: dr. Walraet Jan
-

Medische artikels

Farmacologie

Hypertension artérielle : stratégie en cas d'échec d'un premier médicament hypotenseur

Quand la baisse de pression artérielle espérée n'a pas été atteinte avec le premier médicament hypotenseur choisi, deux options sont raisonnables : essayer successivement d'autres médicaments hypotenseurs seuls ou associer deux hypotenseurs.

Chez plus de la moitié des patients hypertendus, la pression artérielle visée n'est pas atteinte malgré des mesures autres que médicamenteuses et un premier médicament hypotenseur. Après avoir soigneusement recherché et si possible corrigé les raisons de l'inefficacité du traitement hypotenseur (dont la posologie), un traitement dit de deuxième ligne est à envisager : soit en essayant d'autres médicaments hypotenseurs seuls, soit en associant deux hypotenseurs.

Selon deux essais comparatifs de faible effectif, il semble que chez deux tiers à trois quarts des patients ayant une hypertension artérielle modérée, la pression artérielle visée peut être atteinte avec un premier médicament hypotenseur, ou un second si le premier n'est pas suffisamment efficace. Cette méthode, essayer d'abord un deuxième médicament, évite d'exposer d'emblée le patient à plus d'effets indésirables et d'interactions, surtout quand la pression artérielle est voisine des valeurs visées.

En cas de pression artérielle initialement plus élevée, atteindre une pression artérielle inférieure à 140/90 mm Hg sans associer au

moins deux médicaments hypotenseurs est moins probable.

En deuxième ligne comme en première ligne, le choix se porte en priorité sur des hypotenseurs solidement éprouvés en prévention des complications cliniques de l'hypertension artérielle tels que l'hydrochlorothiazide ou certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, lisinopril ou ramipril) ou, quand une association est choisie, hydrochlorothiazide + inhibiteur de l'enzyme de conversion. Certaines situations cliniques amènent parfois à écarter certains hypotenseurs.

©Prescrire 1er mars 2022

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/64213/0/NewsDetails.aspx>



Douleur et fièvre chez les jeunes enfants : préférer le paracétamol à l'ibuprofène

Le paracétamol et l'ibuprofène sont d'efficacité voisine, à 0,5 °C près, pour diminuer la fièvre chez les enfants âgés de moins de 2 ans. La comparaison de leurs profils d'effets indésirables conduit à choisir le paracétamol en premier choix.

Le paracétamol et l'ibuprofène sont des médicaments courants de la douleur et de la fièvre. Une synthèse méthodique avec méta-analyse a comparé leurs balances bénéfices-risques dans ces situations chez les jeunes enfants.

Les auteurs ont recensé quatre essais comparatifs randomisés ayant évalué la fièvre dans les 4 heures suivant une prise d'ibuprofène ou de paracétamol chez un total de 435 enfants,

dont plus de la moitié étaient âgés de moins de 2 ans. Quels que soient les essais, la différence moyenne de température entre les groupes d'enfants recevant du paracétamol et ceux recevant de l'ibuprofène n'a jamais dépassé 0,5 °C. La méta-analyse de ces essais est en faveur d'une plus grande réduction de la fièvre sous ibuprofène que sous paracétamol. L'intérêt clinique d'une telle différence semble faible.

Les données rassemblées par les auteurs ne permettent pas de savoir si l'un des deux médicaments est plus efficace que l'autre, ou non, sur la douleur.

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'ibuprofène expose à des troubles digestifs dont des hémorragies digestives

parfois graves, insuffisances rénales fonctionnelles, aggravations d'infections, etc.

À posologie adaptée, les effets indésirables du paracétamol sont rares. Le principal risque auquel expose le paracétamol est lié aux surdoses, à l'origine d'atteintes hépatiques graves et parfois d'atteintes rénales aiguës. En pratique, le paracétamol, à posologie maîtrisée, demeure le médicament de premier choix contre la fièvre et les douleurs chez les enfants âgés de moins de deux ans.

©Prescrire 1er mars 2022

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/64218/0/NewsDetails.aspx>



Clozapine en hematologische maligniteiten

Background:

Clozapine is the most efficacious treatment for schizophrenia and is associated with lower overall mortality than are other antipsychotic drugs, despite the risk of agranulocytosis. Preliminary reports over the past 10 years suggest a possible risk of haematological malignancies, but the issue has remained unsettled. We aimed to study the risk of haematological malignancies associated with use of clozapine and other antipsychotics.

Methods:

We did a nationwide case-control (and cohort) study of people with schizophrenia, using prospectively gathered data from Finnish national registers. A nested case-control study was constructed by individually matching cases of lymphoid and haematopoietic tissue malignancy with up to ten controls without cancer by age, sex, and time since first schizophrenia diagnosis. For the case-control study, we restricted inclusion criteria to malignancies diagnosed on a histological basis, and excluded individuals outside of the age range 18–85 years, and any patients that had a previous malignancy. Analyses were done using conditional logistic regression adjusting for comorbid conditions.

Findings:

For the case-control study 516 patients with a first-time diagnosis of lymphoid and haematopoietic tissue malignancy during years

2000–17 and diagnosed after their first diagnosis of schizophrenia were identified. 102 patients were excluded due to diagnosis that was without a histological basis, five patients were excluded because of their age, and 34 were excluded for a previous malignancy, resulting in 375 patients being matched to controls.

We selected up to ten controls without cancer (3734 in total) for each case from the base cohort of people with schizophrenia. For the cohort study, data for 55949 people were included for analysis. Cumulative incidence of haematological malignancies during the mean follow-up of 12.3 years (SD 6.5) was 102 (0.7%) cases among 13712 patients who had used clozapine (corresponding to event rate of 61 cases per 100000 person-years), and during mean follow-up of 12.9 years (SD 7.2) was 235 (0.5%) malignancies among 44171 patients having used other antipsychotic medication than clozapine (corresponding to 41 cases per 100000 person-years).

Of the 375 individuals with haematological malignancies (305 lymphomas, 42 leukaemia, 22 myelomas, 6 unspecified) observed from 2000–17, 208 (55%) were males and 167 (45%) were female. Ethnicity data were not available. Compared with non-use of clozapine (most had used other antipsychotics and a few had used no antipsychotics), clozapine use was associated with increased odds of haematological

malignancies in a dose–response manner (adjusted odds ratio 3.35, [95% CI 2.22–5.05] for ≥ 5000 defined daily dose cumulative exposure, $p < 0.0001$). Exposure to other antipsychotic drugs was not associated with increased odds. A complementary analysis showed that the clozapine-related risk increase was specific for haematological malignancies, because no such finding was observed for other malignancies. Over 17 years of follow-up of the base cohort, 37 deaths occurred due to haematological malignancy among patients exposed to clozapine (26 with ongoing use at time of haematological malignancy diagnosis, and 11 in patients who did not use clozapine at the exact time of their cancer diagnosis), whereas only three deaths occurred due to agranulocytosis.

Interpretation:

Unlike other antipsychotics, long-term clozapine use is associated with increased odds of haematological malignancies. Long-term clozapine use has a higher effect on mortality due to lymphoma and leukaemia than due to agranulocytosis. However, acknowledging that the absolute risk is small compared with the previously observed absolute risk reduction in all-cause mortality is important. Our results suggest that patients and caregivers should be informed about warning signs of haematological malignancies, and mental health clinicians should be vigilant for signs and symptoms of



haematological malignancy in patients treated with clozapine.

Funding:

The Finnish Ministry of Social Affairs and Health and Academy of Finland.

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(22\)00044-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(22)00044-X/fulltext)

Methenamine hippurate in de preventie van recurrerende urinaire infecties

Abstract:

Objective:

To test and compare the efficacy of methenamine hippurate for prevention of recurrent urinary tract infections with the current standard prophylaxis of daily low dose antibiotics.

Design:

Multicentre, open label, randomised, non-inferiority trial.

Setting:

Eight centres in the UK, recruiting from June 2016 to June 2018.

Participants:

Women aged ≥ 18 years with recurrent urinary tract infections, requiring prophylactic treatment.

Interventions:

Random assignment (1:1, using permuted blocks of variable length via a web based system) to receive antibiotic prophylaxis or methenamine hippurate for 12 months. Treatment allocation was not masked and crossover between arms was allowed.

Main outcome measure:

Absolute difference in incidence of symptomatic, antibiotic treated, urinary tract infections during treatment. A patient and public involvement group predefined the non-inferiority margin as one episode of urinary tract

infection per person year. Analyses performed in a modified intention-to-treat population comprised all participants observed for at least six months.

Results:

Participants were randomly assigned to antibiotic prophylaxis (n=120) or methenamine hippurate (n=120). The modified intention-to-treat analysis comprised 205 (85%) participants (antibiotics, n=102 (85%); methenamine hippurate, n=103 (86%)). Incidence of antibiotic treated urinary tract infections during the 12 month treatment period was 0.89 episodes per person year (95% confidence interval 0.65 to 1.12) in the antibiotics group and 1.38 (1.05 to 1.72) in the methenamine hippurate group, with an absolute difference of 0.49 (90% confidence interval 0.15 to 0.84) confirming non-inferiority. Adverse reactions were reported by 34/142 (24%) in the antibiotic group and 35/127 (28%) in the methenamine group and most reactions were mild.

Conclusion:

Non-antibiotic prophylactic treatment with methenamine hippurate might be appropriate for women with a history of recurrent episodes of urinary tract infections, informed by patient preferences and antibiotic stewardship initiatives, given the demonstration of non-inferiority to daily antibiotic prophylaxis seen in this trial.

Trial registration:

ISRCTN70219762.

What is already known on this topic:

Long term, low dose daily antibiotic treatment is the current standard of care for prophylaxis in women with recurrent urinary tract infection and is recommended by national and international guidelines.

Despite the reported success of prophylactic antibiotics, antimicrobial resistance has been directly linked to antibiotic consumption; as a result, the importance of research into non-antibiotic alternatives has been highlighted. Systematic reviews have concluded that the non-antibiotic option of methenamine hippurate could be effective in preventing urinary tract infections, but outlined the need for further large, well conducted randomised trials.

What this study adds:

The ALTAR randomised trial compared use of methenamine hippurate with low dose antibiotics in a predefined cohort of women with recurrent urinary tract infection presenting to secondary care.

Efficacy of both treatments in the primary and sensitivity analyses was found to be comparable, suggesting that methenamine hippurate might be appropriate for women with a history of recurrent urinary tract infection.



The range of a priori outcomes reported confirm clinical utility of methenamine hippurate as a non-antibiotic option for prevention of urinary tract infection in this

pragmatic trial, which allows generalisability of results.

NOTA: Methenamine schijnt niet op de markt te zijn in België, wel in Nederland

<https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-0068229>

Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections: Best Practice Advice From the American College of Physicians

Description:

Antimicrobial overuse is a major health care issue that contributes to antibiotic resistance. Such overuse includes unnecessarily long durations of antibiotic therapy in patients with common bacterial infections, such as acute bronchitis with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation, community-acquired pneumonia (CAP), urinary tract infections (UTIs), and cellulitis. This article describes best practices for prescribing appropriate and short-duration antibiotic therapy for patients presenting with these infections.

Methods:

The authors conducted a narrative literature review of published clinical guidelines, systematic reviews, and individual studies that addressed bronchitis with COPD exacerbations, CAP, UTIs, and cellulitis. This article is based on the best available evidence but was not a formal systematic review. Guidance was prioritized to the highest available level of synthesized evidence.

Best Practice Advice 1:

Clinicians should limit antibiotic treatment duration to 5 days when managing patients with COPD exacerbations and acute uncomplicated bronchitis who have clinical signs of a bacterial infection (presence of increased sputum purulence in addition to increased dyspnea, and/or increased sputum volume).

Best Practice Advice 2:

Clinicians should prescribe antibiotics for community-acquired pneumonia for a minimum of 5 days. Extension of therapy after 5 days of antibiotics should be guided by validated measures of clinical stability, which include resolution of vital sign abnormalities, ability to eat, and normal mentation.

Best Practice Advice 3:

In women with uncomplicated bacterial cystitis, clinicians should prescribe short-course antibiotics with either nitrofurantoin for 5 days, trimethoprim–sulfamethoxazole (TMP–SMZ) for 3 days, or fosfomycin as a single dose. In men and women with uncomplicated pyelonephritis, clinicians should prescribe short-course therapy either with fluoroquinolones (5 to 7 days) or TMP–SMZ (14 days) based on antibiotic susceptibility.

Best Practice Advice 4:

In patients with nonpurulent cellulitis, clinicians should use a 5- to 6-day course of antibiotics active against streptococci, particularly for patients able to self-monitor and who have close follow-up with primary care.

Primary care physicians prescribe antibiotics in 10% of all outpatient visits. In 2014, outpatients received more than 250 million courses of antibiotics in the United States, and at least 30% were considered unnecessary and often continued for too long, particularly for bronchitis and sinusitis. Antimicrobial overuse, particularly with broad-spectrum antibiotics, drives resistance and causes adverse events in up to 20% of patients, ranging from allergic reactions to *Clostridioides difficile* infections. The American College of Physicians (ACP) and the Centers for Disease Control and Prevention have recognized antibiotic-resistant infections as a national threat, with an estimate of more than 2.6 million illnesses and 35 900 deaths annually and with incidence of resistant infections of 6.1 per 10 000 person-days after receipt of antibiotics.



Clinicians, especially general internists, play a key role in antimicrobial stewardship, and quality improvement strategies can improve antimicrobial prescribing . We define appropriate antibiotic use as prescribing the right antibiotic at the right dose for the right duration for a specific condition . When clinically safe and supported by evidence, shortening the duration of antibiotic therapy decreases overall antibiotic exposure, reducing the selection pressure for resistant organisms as well as a patient's risk for adverse effects from antibiotics. For several types of infections, studies and meta-analyses have shown that compared with longer courses of antibiotics, shorter courses show similar clinical outcomes with fewer drug-related adverse events .

Despite evidence and guidelines supporting shorter durations of antibiotic use, many physicians do not prescribe short-course

therapy, frequently defaulting to 10-day courses regardless of the condition . Even infectious disease subspecialists do not consistently recommend short-course treatment for uncomplicated infections . Often, clinicians prescribe longer durations to prevent development of antibiotic resistance. However, there is no evidence that taking antibiotics beyond symptom resolution reduces antibiotic resistance; in fact, resistance is a documented side effect of prolonged antibiotic use due to natural selection pressure .

The purpose of this best practice advice is to describe appropriate use of shorter durations of antibiotic therapy for common bacterial infections seen in both inpatient and outpatient health care settings.

Methods:

We conducted a narrative literature review of published clinical guidelines that addressed

bronchitis with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, community-acquired pneumonia (CAP), urinary tract infections (UTIs), and cellulitis (Table; Appendix Table). We also reviewed other relevant studies from the peer-reviewed literature. This article is based on the best available evidence but was not a formal systematic review. Guidance was prioritized to the highest available level of synthesized evidence. We did not evaluate the quality of the guidelines or the studies. This article was reviewed and approved by ACP's Scientific Medical Policy Committee (SMPC), whose members are physicians trained in internal medicine and its subspecialties and which includes experts in evidence synthesis. At each conference call, all members of the SMPC declared all financial and nonfinancial interests.

Table. Summary of the ACP Best Practice Advice on Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections



Table. Summary of the ACP Best Practice Advice on Appropriate Use of Short-Course Antibiotics in Common Infections

Condition	Patient Population	Available Guidelines and Evidence*	Best Practice Advice
Acute bronchitis	Adults with COPD	GOLD guideline (18) Meta-analysis of 21 studies comparing ≤5 vs. >5 days (19)	Clinicians should limit antibiotic treatment duration to 5 days when managing patients with COPD exacerbations and acute uncomplicated bronchitis who have clinical signs of a bacterial infection (presence of increased sputum purulence in addition to increased dyspnea, and/or increased sputum volume).
Community-acquired pneumonia	All adults who are not immunocompromised†	IDSA/ATS guideline (20)	Clinicians should prescribe antibiotics for community-acquired pneumonia for a minimum of 5 days. Extension of therapy after 5 days of antibiotics should be guided by validated measures of clinical stability, which include resolution of vital sign abnormalities, ability to eat, and normal mentation.
Urinary tract infection: uncomplicated bacterial cystitis	Nonpregnant adult women‡	IDSA/ESCMID guideline (21)	In women with uncomplicated bacterial cystitis, clinicians should prescribe short-course antibiotics with either nitrofurantoin for 5 days, TMP-SMZ for 3 days, or fosfomycin as a single dose.
Urinary tract infection: uncomplicated pyelonephritis	Nonpregnant adults‡	IDSA/ESCMID guideline (21) Recent systematic review (22) 3 recent RCTs (23-25)	In men and women with uncomplicated pyelonephritis, clinicians should prescribe short-course therapy either with fluoroquinolones (5 to 7 days) or TMP-SMZ (14 days) based on antibiotic susceptibility.
Nonpurulent cellulitis	All adults	IDSA guideline (26) NICE guideline (27) 1 recent RCT (28)	In patients with nonpurulent cellulitis, clinicians should use a 5- to 6-day course of antibiotics active against streptococci, particularly for patients able to self-monitor and who have close follow-up with primary care.

ATS = American Thoracic Society; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ESCMID = European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; IDSA = Infectious Diseases Society of America; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; RCT = randomized controlled trial; TMP-SMZ = trimethoprim-sulfamethoxazole.

* The Scientific Medical Policy Committee prioritized the highest available level of synthesized evidence: clinical guidelines, followed by systematic reviews, and then individual studies.

† Available evidence in these patient populations is not robust enough to include in this summary table.

The target audience for this article is all internists, family physicians, and other clinicians, and the target patient population is symptomatic adults with acute bronchitis with COPD exacerbations, CAP, UTIs, or cellulitis. Disease processes were defined on the basis of clinical guidance. Although most patients with

these infections will be seen in the outpatient setting, these best practice advice statements also apply to patients who present in the inpatient setting.

Advice presented here is based on the assumption that a patient has the right diagnosis and the right antibiotic prescribed. If a patient is not improving with appropriate

antibiotics, it is important for the clinician to reassess for other causes of symptoms rather than defaulting to a longer duration of antibiotic therapy; a longer duration should be considered the exception and not the rule.

These best practice advice statements may not apply to patients with complicated anatomy (such as bronchiectasis) or recent history of resistant bacterial infections.



COPD Exacerbation and Acute Uncomplicated Bronchitis

Best Practice Advice 1:

Clinicians should limit antibiotic treatment duration to 5 days when managing patients with COPD exacerbations and acute uncomplicated bronchitis who have clinical signs of a bacterial infection (presence of increased sputum purulence in addition to increased dyspnea, and/or increased sputum volume).

Rationale:

Acute uncomplicated bronchitis, defined as an acute respiratory infection with a normal chest radiograph, is typically a self-limited infection of the large airways, usually caused by a virus. The ACP has previously recommended against initiating antibiotic treatment in patients with bronchitis unless pneumonia is suspected

Community-Acquired Pneumonia

Best Practice Advice 2:

Clinicians should prescribe antibiotics for community-acquired pneumonia for a minimum of 5 days. Extension of therapy after 5 days of antibiotics should be guided by validated measures of clinical stability, which include resolution of vital sign abnormalities, ability to eat, and normal mentation.

Rationale:

This article defines CAP as pneumonia in nonimmunocompromised patients presenting with fever, productive cough with purulent sputum, dyspnea, and pleuritic chest pain. Antibiotic recommendations for empirical

In COPD, however, antibiotics are recommended if there is a high pretest probability of a bacterial cause; this best practice advice focuses on available data on short-course antibiotics in this patient population. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommends treating COPD exacerbations with antibiotics in patients who have clinical signs of a bacterial infection (presence of increased sputum purulence in addition to increased dyspnea, and/or increased sputum volume). The choice of antibiotic should be based on effective treatment of the most commonly reported bacterial pathogens (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Moraxella*

therapy should cover common pathogens, such as *S pneumoniae*, *H influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus*, and atypical pathogens, such as *Legionella* species, and typically include amoxicillin, doxycycline, or a macrolide for healthy adults or a β -lactam with a macrolide or a respiratory fluoroquinolone in patients with comorbidities. Current evidence based on meta-analyses and RCTs supports use of shorter-duration antibiotics in the treatment of CAP. Highlighting this body of evidence, the 2019 Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS) guideline for the treatment of CAP recommends a minimum of 5

catarrhalis) and may include an aminopenicillin with clavulanic acid, a macrolide, or a tetracycline.

Although the GOLD report recommends 5 to 7 days of antibiotics for COPD exacerbations in general, a separate meta-analysis (21 randomized controlled trials [RCTs]; n = 10 698 patients) that focused specifically on short-course antibiotic use in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD showed no difference in clinical improvement between groups that included patients receiving short-course antibiotics (mean, 4.9 days) versus long treatment (mean, 8.3 days). Subanalysis of different antibiotic classes likewise showed no difference between duration groups.

days of antibiotics but qualifies this recommendation to include validated measures of clinical stability, such as resolution of vital sign abnormalities, ability to eat, and normal mentation. These guidelines were based on moderate-quality evidence, including 3 meta-analyses and multiple RCTs.

A 2018 meta-analysis included in the IDSA/ATS guideline clearly defined short-course antibiotics for the treatment of CAP. It assessed 21 studies of CAP, of which 19 were RCTs, and concluded that short-course treatment (≤ 6 days) was as effective as longer treatment, with fewer serious adverse events (risk ratio, 0.73



[95% CI, 0.55 to 0.97]) and lower mortality (risk ratio, 0.52 [CI, 0.33 to 0.82]). Despite evidence supporting shorter durations, a retrospective cohort study evaluated data from 6481 patients admitted with CAP to 43 Michigan hospitals from 2017 to 2018 and showed that nearly two thirds of patients received antibiotics for longer than the shortest effective duration consistent with the guidelines outlined by IDSA. Antibiotics prescribed at discharge accounted for 93% of

prescriptions that had excess duration, and each additional day carried a 5% increased risk for antibiotic-associated adverse events without any benefits.

Further evidence supporting shorter antibiotic use came from a recent multicenter noninferiority RCT, which randomly assigned 312 patients with CAP who were at day 5 of their antibiotic regimen to follow the IDSA/ATS guidelines for clinical stability outlined earlier if

no further fever occurred for 48 hours or to receive antibiotics for a duration determined by the clinician. There were no significant differences in clinical success at day 10 or 30 and no difference in CAP symptom scores at day 5 or 10 despite high rates of severe pneumonia in both groups. The researchers were able to safely limit antibiotic treatment to 5 days in 70% of patients in the intervention group.

UTI: Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis

Best Practice Advice 3:

In women with uncomplicated bacterial cystitis, clinicians should prescribe short-course antibiotics with either nitrofurantoin for 5 days, trimethoprim–sulfamethoxazole (TMP–SMZ) for 3 days, or fosfomycin as a single dose. In men and women with uncomplicated pyelonephritis, clinicians should prescribe short-course therapy either with fluoroquinolones (5 to 7 days) or TMP–SMZ (14 days) based on antibiotic susceptibility.

Rationale:

Urinary tract infections are among the most common bacterial infections requiring medical care. They are typically defined by both pathophysiology (cystitis and pyelonephritis) and complexity. Complicated UTIs (those occurring in the setting of structural or functional abnormalities of the genitourinary tract, including but not limited to obstruction and instrumentation) and UTIs in pregnant women are not covered here. Further, acute

bacterial prostatitis is not included in this guidance given the complexity of diagnosis and prolonged treatment duration. Infectious cystitis, defined as acute inflammation of the bladder mucosa, is a common reason for antibiotic use in healthy women. *Escherichia coli* accounts for more than 75% of all bacterial cystitis, and empirical antibiotics should therefore target this organism. In women with uncomplicated cystitis, the IDSA/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guideline recommends treatment durations depending on the type of antibiotic, including 5 days of nitrofurantoin, 3 days of TMP–SMX, or a single dose of fosfomycin. Of note, fluoroquinolones are highly efficacious in 3-day regimens but have high propensity for adverse effects and thus should not be prescribed empirically and should instead be reserved for patients with a history of resistant organisms.

Pyelonephritis, defined as inflammation of the renal parenchyma, occurs in more than 250 000 patients in the United States yearly, resulting in costs as high as \$2.1 billion. The IDSA/ESCMID guideline focuses only on female patients and recommends either an oral fluoroquinolone for 7 days or TMP–SMX for 14 days for treatment of patients with pyelonephritis not requiring hospitalization. Data are insufficient to recommend oral β -lactams for pyelonephritis. Since publication of the IDSA/ESCMID guideline, 1 meta-analysis has assessed shorter-course therapy for pyelonephritis in both men and women and reported no significant difference overall in clinical failure with fluoroquinolones except in patients with complicated UTI, in whom microbiologic failure was lower in the longer-treatment group. Three recent RCTs have assessed further decreasing duration of treatment with fluoroquinolones to 5 days; all 3 showed that a 5-day course was noninferior to a



10-day course, with clinical cure rates upward of 93% .

Due to concerns about high rates of resistance with corresponding failure rates, the IDSA/ESCMID guideline recognizes that TMP–SMX should not be used alone as an empirical therapy without culture and susceptibility testing in pyelonephritis. However, the increasing prevalence of fluoroquinolone resistance in Enterobacteriaceae requires reevaluation of the efficacy of shorter courses

Cellulitis

Best Practice Advice 4:

In patients with nonpurulent cellulitis, clinicians should use a 5- to 6-day course of antibiotics active against streptococci, particularly for patients able to self-monitor and who have close follow-up with primary care.

Rationale:

Skin and soft tissue infections (SSTIs) can be challenging to diagnose because of their variable presentation, cause, and severity . Over the past 10 to 15 years, methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) has emerged as a cause of SSTI, which has likely contributed to the increase in frequency of SSTIs in both the inpatient and outpatient settings.

Approximately 6.3 million physician office visits per year are attributable to SSTIs. Purulent SSTIs, including furuncles, carbuncles, and abscesses, commonly respond to incision and drainage and are not discussed here.

of antibiotic classes other than fluoroquinolones as targeted therapy for pyelonephritis when susceptibility is known . A multicenter trial comparing 7 days of ciprofloxacin versus 14 days of TMP–SMX found clinical cure in 96% of patients in the ciprofloxacin group compared with 85% in the TMP–SMX group; however, 18.4% of all uropathogens in the study were resistant to TMP–SMX.

Subanalysis identified a clinical cure rate of 92% in strains susceptible to TMP–SMX. Another

Nonpurulent SSTIs include necrotizing infections, cellulitis, and erysipelas. Cellulitis presents as a diffuse, superficial, spreading skin infection without pus collection and is typically caused by bacterial invasion in the skin, often involving MRSA and streptococci . Treatment recommendations include a cephalosporin, penicillin, or clindamycin, except for patients whose cellulitis is associated with penetrating trauma or who have evidence of MRSA infection elsewhere, nasal colonization with MRSA, injection drug use, or systemic inflammatory response syndrome; in these cases, inclusion of another antimicrobial effective against both MRSA and streptococci is recommended .

The 2014 IDSA guideline recommends that patients should receive antibiotics for uncomplicated cellulitis but that clinicians should consider extending treatment if the infection has not improved after 5 days . The more recent 2019 National Institute for Health

recent study showed that shorter courses using TMP–SMX may be effective. This multicenter retrospective study of 272 women with pyelonephritis found that a 7-day course of TMP–SMX may be effective for women with susceptible E coli pyelonephritis compared with a 7-day course of ciprofloxacin, with similar rates of recurrent UTI within 30 days . More RCTs are needed to assess shorter courses of TMP–SMX when information on antimicrobial susceptibility is available.

and Care Excellence (NICE) guideline recommends a course of 5 to 7 days . The NICE guideline reported on findings from 2 systematic reviews on antibiotic course length . The first review included 1 RCT (n = 87) that found no significant differences in clinical outcomes between 5 or 10 days of therapy with a fluoroquinolone (levofloxacin) ; this study was also reported in the IDSA guideline.

The second systematic review included 2 RCTs comparing oxazolidinone antibiotics (linezolid and tedizolid) for treatment of cellulitis. In both trials, 6 days of tedizolid was compared with 10 days of linezolid or tedizolid, with an overall similar clinical response in both the intention-to-treat and per protocol analyses, suggesting that a shorter course is adequate . More recently, the DANCE (Duration of Antibiotic Therapy for Cellulitis) RCT compared a 6-day course of a penicillin (flucloxacillin) with the standard 12-day course and found overall



similar rates of cure, but with wide CIs that could neither confirm nor refute shorter versus longer therapy . Further study is needed to

evaluate the optimal duration of antibiotic therapy for SSTIs.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-7355>



LDL-cholesterol verlagen met statines: een minder positief verhaal?

Key Points

Question:

What is the association between statin-induced reductions in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and the absolute and relative reductions in individual clinical outcomes, such as all-cause mortality, myocardial infarction, or stroke?

Findings:

In this meta-analysis of 21 randomized clinical trials in primary and secondary prevention that examined the efficacy of statins in reducing total mortality and cardiovascular outcomes, there was significant heterogeneity but also reductions in the absolute risk of 0.8% for all-cause mortality, 1.3% for myocardial infarction, and 0.4% for stroke in those randomized to treatment with statins compared with control, with relative risk reductions of 9%, 29%, and 14%, respectively. A meta-regression was inconclusive regarding the association between the magnitude of statin-induced LDL-C reduction and all-cause mortality, myocardial infarction, or stroke.

Meaning:

The study results suggest that the absolute benefits of statins are modest, may not be strongly mediated through the degree of LDL-C reduction, and should be communicated to patients as part of informed clinical decision-making as well as to inform clinical guidelines and policy.

Abstract:

Importance:

The association between statin-induced reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and the absolute risk reduction of individual, rather than composite, outcomes, such as all-cause mortality, myocardial infarction, or stroke, is unclear.

Objective:

To assess the association between absolute reductions in LDL-C levels with treatment with statin therapy and all-cause mortality, myocardial infarction, and stroke to facilitate shared decision-making between clinicians and patients and inform clinical guidelines and policy.

Data Sources:

PubMed and Embase were searched to identify eligible trials from January 1987 to June 2021.

Study Selection:

Large randomized clinical trials that examined the effectiveness of statins in reducing total mortality and cardiovascular outcomes with a planned duration of 2 or more years and that reported absolute changes in LDL-C levels. Interventions were treatment with statins (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) vs placebo or usual care. Participants were men and women older than 18 years.

Data Extraction and Synthesis:

Three independent reviewers extracted data and/or assessed the methodological quality and certainty of the evidence using the risk of bias 2 tool and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation. Any differences in opinion were resolved by consensus. Meta-analyses and a meta-regression were undertaken.

Main Outcomes and Measures:

Primary outcome: all-cause mortality. Secondary outcomes: myocardial infarction, stroke.

Findings:

Twenty-one trials were included in the analysis. Meta-analyses showed reductions in the absolute risk of 0.8% (95% CI, 0.4%-1.2%) for all-cause mortality, 1.3% (95% CI, 0.9%-1.7%) for myocardial infarction, and 0.4% (95% CI, 0.2%-0.6%) for stroke in those randomized to treatment with statins, with associated relative risk reductions of 9% (95% CI, 5%-14%), 29% (95% CI, 22%-34%), and 14% (95% CI, 5%-22%) respectively. A meta-regression exploring the potential mediating association of the magnitude of statin-induced LDL-C reduction with outcomes was inconclusive.

Conclusions and Relevance:

The results of this meta-analysis suggest that the absolute risk reductions of treatment with statins in terms of all-cause mortality, myocardial infarction, and stroke are modest



compared with the relative risk reductions, and the presence of significant heterogeneity reduces the certainty of the evidence. A conclusive association between absolute reductions in LDL-C levels and individual clinical

outcomes was not established, and these findings underscore the importance of discussing absolute risk reductions when making informed clinical decisions with individual patients.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2790055>

Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of cardiovascular disease: systematic review and network meta-analysis

Abstract

Objective:

To compare the efficacy of different statin treatments by intensity on levels of non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) for the prevention of cardiovascular disease in people with diabetes.

Design:

Systematic review and network meta-analysis.

Data sources:

Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Embase from inception to 1 December 2021.

Review methods:

Randomised controlled trials comparing different types and intensities of statins, including placebo, in adults with type 1 or type 2 diabetes mellitus were included. The primary outcome was changes in levels of non-HDL-C, calculated from measures of total cholesterol and HDL-C. Secondary outcomes were changes in levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and total cholesterol, three point major cardiovascular events (non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, and death related to cardiovascular disease), and discontinuations because of adverse events. A bayesian network meta-analysis of statin intensity (low, moderate, or high) with random effects evaluated the treatment effect on non-HDL-C by mean

differences and 95% credible intervals.

Subgroup analysis of patients at greater risk of major cardiovascular events was compared with patients at low or moderate risk. The confidence in network meta-analysis (CINeMA) framework was applied to determine the certainty of evidence.

Results:

In 42 randomised controlled trials involving 20193 adults, 11698 were included in the meta-analysis. Compared with placebo, the greatest reductions in levels of non-HDL-C were seen with rosuvastatin at high (-2.31 mmol/L, 95% credible interval -3.39 to -1.21) and moderate (-2.27, -3.00 to -1.49) intensities, and simvastatin (-2.26, -2.99 to -1.51) and atorvastatin (-2.20, -2.69 to -1.70) at high intensity. Atorvastatin and simvastatin at any intensity and pravastatin at low intensity were also effective in reducing levels of non-HDL-C. In 4670 patients at greater risk of a major cardiovascular events, atorvastatin at high intensity showed the largest reduction in levels of non-HDL-C (-1.98, -4.16 to 0.26, surface under the cumulative ranking curve 64%). Simvastatin (-1.93, -2.63 to -1.21) and rosuvastatin (-1.76, -2.37 to -1.15) at high intensity were the most effective treatment options for reducing LDL-C. Significant reductions in non-fatal myocardial infarction were found for atorvastatin at moderate

intensity compared with placebo (relative risk=0.57, confidence interval 0.43 to 0.76, n=4 studies). No significant differences were found for discontinuations, non-fatal stroke, and cardiovascular deaths.

Conclusions:

This network meta-analysis indicated that rosuvastatin, at moderate and high intensity doses, and simvastatin and atorvastatin, at high intensity doses, were most effective at moderately reducing levels of non-HDL-C in patients with diabetes. Given the potential improvement in accuracy in predicting cardiovascular disease when reduction in levels of non-HDL-C is used as the primary target, these findings provide guidance on which statin types and intensities are most effective by reducing non-HDL-C in patients with diabetes.

Systematic review registration:

PROSPERO CRD42021258819.

What is already known on this topic

In people with diabetes, statins are the basis of primary and secondary prevention of cardiovascular disease by reducing plasma levels of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), but evidence is lacking on the comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). Non-HDL-C is thought to be more strongly associated with the risk of cardiovascular



disease than LDL-C in statin users, and therefore might be a better tool for assessing the risk of cardiovascular disease and the effects of treatment.

Guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence for adults with diabetes recommend that non-HDL-C should replace LDL-C as the primary target for reducing the risk of cardiovascular disease when taking lipid lowering agents.

What this study adds

Rosuvastatin, given at moderate and high intensity doses, and simvastatin and atorvastatin, given at high intensity doses, were the most effective treatments in patients with diabetes, reducing concentrations of non-HDL-C by 2.20-2.31 mmol/L over 12 weeks.

In patients at high risk of major cardiovascular events (secondary prevention), atorvastatin at

high intensity doses showed the largest reduction in non-HDL-C (~2.0 mmol/L). These findings can guide decision making for clinicians and support policy guidelines for the management of lipid levels, with non-HDL-C as a primary target, in patients with diabetes.

<https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-067731>



Risk of first ischaemic stroke and use of antidopaminergic antiemetics: nationwide case-time-control study

Abstract

Objective:

To estimate the risk of ischaemic stroke associated with antidopaminergic antiemetic (ADA) use.

Design:

Case-time-control study.

Setting:

Data from the nationwide French reimbursement healthcare system database Système National des Données de Santé (SNDS).

Participants:

Eligible participants were ≥ 18 years with a first ischaemic stroke between 2012 and 2016 and at least one reimbursement for any ADA in the 70 days before stroke. Frequencies of ADA reimbursements were compared for a risk period (days -14 to -1 before stroke) and three matched reference periods (days -70 to -57, -56 to -43, and -42 to -29) for each patient. Time trend of ADA use was controlled by using a control group of 21859 randomly selected people free of the event who were individually matched to patients with stroke according to age, sex, and risk factors of ischaemic stroke. Main outcome measures Association between ADA use and risk of ischaemic stroke was

assessed by estimating the ratio of the odds ratios of exposure evaluated in patients with stroke and in controls. Analyses were adjusted for time varying confounders (anticoagulants, antiplatelets, and prothrombotic or vasoconstrictive drugs).

Results:

Among the 2612 patients identified with incident stroke, 1250 received an ADA in the risk period and 1060 in the reference periods. The comparison with the 5128 and 13165 controls who received an ADA in the same periods yielded a ratio of adjusted odds ratios of 3.12 (95% confidence interval 2.85 to 3.42). Analyses stratified by age, sex, and history of dementia showed similar results. Ratio of adjusted odds ratios for analyses stratified by ADA was 2.51 (2.18 to 2.88) for domperidone, 3.62 (3.11 to 4.23) for metopimazine, and 3.53 (2.62 to 4.76) for metoclopramide. Sensitivity analyses suggested the risk would be higher in the first days of use.

Conclusions:

Using French nationwide exhaustive reimbursement data, this self-controlled study reported an increased risk of ischaemic stroke with recent ADA use. The highest increase was found for metopimazine and metoclopramide.

What is already known on this topic

Antipsychotics are central antidopaminergic drugs; typical and atypical antipsychotics have been associated with an increased risk of ischaemic stroke.

Domperidone, metopimazine and metoclopramide are peripherally acting antidopaminergics used as antiemetics; metopimazine and metoclopramide are also low potency central antidopaminergics. Whether the risk of stroke highlighted for antipsychotics could extend to other antidopaminergics including antiemetics is not known.

What this study adds

Use of antidopaminergic antiemetics is associated with an increased risk of ischaemic stroke.

The highest risk was observed for metopimazine and metoclopramide.

The central effect of metopimazine and metoclopramide and their potential action on cerebral blood flow could explain this higher risk.

<https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-066192>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Rubriek Nefrologie

PPI's en nefrotoxiciteit: eerder onbekende relatie ?

Tot de vaakst voorgeschreven geneesmiddelen behoren PPI's en het gebruik hiervan, uitgedrukt in standaarddoseringen (DDD's), is fors toegenomen, namelijk van 385 miljoen DDD's in 2008 naar 790 miljoen DDD's in 2018: De verkoop van over-the-counter(OTC)-PPI's is in deze aantallen niet meegenomen:

- Het absolute aantal gebruikers is toegenomen, maar niet alleen dat, ook het gebruik per patiënt.
- De toename van obesitas en de hieraan gerelateerde gastro-oesophagale refluxziekte is hiervoor een belangrijke verklaring.

In de context van routinematige ulcusprofylaxe bij NSAID- en acetylsalicylzuurgebruik worden PPI's regelmatig voorgeschreven, naast patiënten met een brede scala aan bovenbuikklachten.

PPI's beschouwt men over het algemeen als veilig, maar het laatste decennium zijn er een aantal artikels gepubliceerd, waarin men een verband beschrijft tussen het gebruik van PPI's en het risico op osteoporotische fractures, pneumonieën, Clostridium-infecties en acute en chronische nierschade.

Epidemiologie:

Blijkt uit meerdere cohortonderzoeken in de afgelopen jaren dat gebruik van PPI's, zoals Omeprazol, Esomeprazol en Pantoprazol in

verband staat met een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie.

Het ging om de volgende onderzoeken:

- Een groot prospectief cohortonderzoek in de V.S. – de zogenoemde 'Atherosclerosis Risk in Communities'(ARIC)-studie – gebaseerd op de algemene bevolking.
- Een retrospectief cohortonderzoek onder Amerikaanse veteranen.
- Een retrospectief cohortonderzoek onder zorggebruikers uit de regio Stockholm.

Het effect van PPI's werd in de laatste 2 onderzoeken vergeleken met dat van H2-receptorantagonisten, zoals ranitidine, cimetidine en famotidine.

Beoordeling:

In deze onderzoeken liep de incidentie van en het risico op chronische nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een eGFR < 60 ml/min per 1,73 m², uiteen.

De incidentie van chronische nierinsufficiëntie is in de ABIC-studie het hoogst, namelijk 14,2 per 1000 persoonsjaren:

- De incidentie bedroeg 10,7 per 1000 persoonsjaren bij niet-gebruikers (= mensen die geen PPI of H2-receptorantagonist gebruiken).

- Er gebeurde een correctie voor potentiële confounders en gelijktijdig gebruik van andere medicijnen, zoals NSAID's, anticoagulantia en antihypertensiva.
- Hierna bleek dat gebruikers van een PPI een 50% hoger risico – gecorrigeerde hazardratio – hadden op chronische nierinsufficiëntie in vergelijking met niet-gebruikers.
- In vergelijking met gebruikers van een H2-receptorantagonist was dit risico 22 % hoger.

De incidentie lag in het cohort van de Amerikaanse veteranen lager:

- Onder gebruikers van een PPI was deze 7,2 per 1000 persoonsjaren.
- Onder gebruikers van een H2-antagonist was dit 5,4 per 1000 persoonsjaren.
- Het risico op nierfalen in het eindstadium lag 96% hoger bij gebruikers van een PPI dan bij gebruikers van een H2-receptorantagonist.

De eGFR ging in het Zweeds cohort van zorggebruikers met meer dan 30% achteruit:

- Dat gebeurde bij 1,9% van de gebruikers van een PPI (= 6,5 per 1000 persoonsjaren)



- Idem gebeurde bij 1,3% van de gebruikers van een H2-receptorantagonist (= 3,9 per 1000 persoonsjaren).
- Het risico op nierschade was, net als in het cohort van Amerikaanse veteranen, afhankelijk van de dosis en de duur van de blootstelling.

Later zijn de resultaten van deze 3 cohortonderzoeken bevestigd in meerdere epidemiologische studies en meta-analyses:

- Er werd in geen van de studies gekeken naar een verschil in effect tussen de verschillende PPI's.
- Men neemt echter aan dat de nierinsufficiëntie een klasse-effect is, en dus geen bijwerking van een specifieke PPI.

Voor een individuele patiënt lijkt het risico op verslechtering van de nierfunctie weliswaar beperkt te zijn, maar vermits er zoveel patiënten een PPI gebruiken, is er wel degelijk sprake van een belangrijk gezondheidsprobleem.

Pathofysiologie:

Het is nog niet helemaal duidelijk welk mechanisme er juist ten grondslag ligt aan de relatie tussen het gebruik van PPI's en nierfunctieverlies:

- Een van de belangrijkste oorzaken lijkt het optreden te zijn van acute interstitiële nefritis.

- PPI's behoren mede door het grootschalige gebruik tot de voornaamste veroorzakers van acute interstitiële nefritis.

Waarschijnlijk is het zo dat (metabolieten van) PPI's zich in het tubulo-interstitium van de nier opstapelen en aldaar een immuunrespons uitlokken, een fenomeen dat zich ook voordoet bij andere medicijnen die interstitiële nefritis kunnen uitlokken.

Bij histopathologisch onderzoek van een nierbiopt ziet men het kenmerkend beeld van een interstitieel infiltraat, met of zonder inflammatie van de tubuli:

- Vaak zijn de tubuli niet aangedaan.
- Eosinofiele granulocyten zijn bij het merendeel van de patiënten (88%) aanwezig in het tubulo-interstitium.

Klinisch beeld:

Uit zich vaak subtiel en geeft zelden systemische symptomen, zoals uitslag en koorts. Tussen het begin van het gebruik en het ontstaan van acute interstitiële nefritis kan er een aanzienlijk tijdsverschil zijn, variërend van weken tot maanden:

- Acute inflammatie kan onopgemerkt in het tijdsbestek van maanden leiden tot chronische interstitiële nefritis met interstitiële fibrose, gevolgd door progressief nierfalen.
- Het nierfunctieverlies treedt bij bijna 50% van de gebruikers van een PPI die chronische nierinsufficiëntie ontwikkelt

geleidelijk op , met 3-5 ml/min per 1,73 m² per jaar.

Men vindt in het urinesediment zelden noemenswaardige afwijkingen:

- Patiënten vertonen vaak een geringe proteïnurie.
- Maakt dat PPI-geïnduceerde acute nierinsufficiëntie moeilijk te herkennen valt, met als gevolg dat er vaak geen nierbiopsie verricht wordt.

Bovendien heeft een groot deel van de PPI-gebruikers een andere aandoening, zoals HT of DM, waardoor nierfunctieverlies veelal ten onrechte geduid wordt als secundair aan nefrosclerose of passend bij diabetische nefropathie.

Voorschrijfgedrag en monitoring van de nierfunctie:

Het absolute risico op een nierfunctiestoornis is laag wanneer een PPI slechts kortdurend (4-8 weken) gebruikt wordt en het is dan waarschijnlijk ook niet zinvol om de nierfunctie te monitoren.

Bij langdurig gebruik van een PPI is het wel raadzaam om incidenteel de nierfunctie te controleren, net zoals bij gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen.

PPI's zijn tegenwoordig echter ook als OTC-medicijn verkrijgbaar, en dus is het verstandig om bij patiënten met onverklaard nierfunctieverlies te vragen naar het gebruik van deze medicijnen:



- Nierinsufficiëntie wordt in de bijsluiters van PPI's niet als mogelijke bijwerking vermeld.
- Het valt dus aan te raden om de bijsluiters ter zake aan te passen.

Bij chronisch gebruik van een PPI + een progressieve nierinsufficiëntie zonder een betere alternatieve verklaring:

- Hier moet men pogen om de PPI te vervangen door een H2-receptorantagonist of anders de behandeling te stoppen.
- Het is dan van belang om het gebruik geleidelijk af te bouwen, kwestie van het risico op zogenoemde 'rebound'-hypersecretie van maagzuur te verkleinen en een daaraan gerelateerde toename van refluxklachten te voorkomen.

Omwille van mogelijke vervuiling met NDMA, een stof die waarschijnlijk kankerverwekkend is, werd er in 2019 wereldwijd een grote hoeveelheid Ranitidine teruggeroepen.

De vaakst voorgeschreven H2-receptotantagonist na Ranitidine is Cimetidine:

- Nadeel van dit geneesmiddel is dat het de tubulaire secretie van creatinine remt, overigens zonder de glomerulaire filtratie te remmen.
- De eGFR wordt hierdoor op basis van de CKD-EPI-formule onderschat.

Famotidine is een goed alternatief omdat het geen effect heeft op de tubulaire secretie, maar door de terugroepactie van Ranitidine is er een grote vraag naar Famotidine en zijn er vaak problemen met levering.

Besluit:

Bij gebruik van een PPI kan er een acute of langzaam progressieve nierinsufficiëntie ontstaan.

Vermits specifieke symptomen ontbreken en een groot deel van de gebruikers een andere aandoening heeft die het nierfunctieverlies kan verklaren, valt tijdige herkenning van deze bijwerking moeilijk:

- Men moet denken aan een PPI als oorzaak bij gebrek aan een betere alternatieve verklaring voor acuut of langzaam progressief nierfunctieverlies.
- Men moet dan proberen om de PPI te vervangen door een H2-receptorantagonist of om de behandeling te stoppen.

Ned Tijdschr Geneeskd 17 september 2021 pag. 40-45.



Rubriek Dagelijkse Praktijk

De huisartsenpraktijk en contextueel werken

Wanneer een patiënt de spreekkamer binnenkomt, is hij nooit alleen, maar neemt zijn of haar familieomstandigheden mee.

Men kan zich afvragen of het nuttig is om daar als huisarts aandacht aan te besteden, maar in feite is dit een bijna retorische vraag:

- Je zal geen huisarts vinden die zal bestrijden dat een goed beeld van de context essentieel is om persoonlijke zorg te kunnen bieden.
- In de Toekomstvisie huisartsenzorg staat immers prominent: 'De huisarts blijft zijn patiënt zien als een uniek individu, met een eigen context en specifieke noden en behoeften', en dat is erg duidelijk en niet voor niets.

'Context' is echter een breed begrip:

- Er is enerzijds de feitelijke context, zoals de medische voorgeschiedenis of de woonsituatie van de patiënt.
- Anderzijds kan informatie over diens karaktereigenschappen en interacties binnen gezin of werk ook erg waardevol zijn.

Zo'n bredere benadering biedt voor huisartsen die er ervaring mee opgedaan hebben goede handvatten voor de praktijk.

Tevens is er wetenschappelijk bewijs:

- De kans op niet-adequate zorg en extra kosten vergroot bij het niet uitvragen van een complexe context.
- Aandacht voor de context maakt een consult gemiddeld niet langer, en is dus geen luxe, maar een noodzaak.

Contextueel kijken en dito therapie:

Is kijken naar het systeem rond de patiënt: voorbeeld van een systeem therapeutische aanpak is de Contextuele Therapie van de Hongaars-Amerikaanse psychiater Ivan Boszormenyi-Nagy:

- Strikt genomen is zijn methode niet onderbouwd, want er zijn geen RCT's gedaan.
- Dat ze echter effectief kan zijn, is in het licht van het voorgaande wel aannemelijk.

Ongeveer 50 huisartsen hebben zich in de afgelopen 10 jaar in en om Den Haag verdiept in Contextuele Therapie en zijn deze in hun dagelijkse praktijk gaan toepassen, en Nagy's benadering bleek goed toepasbaar.

De theorie:

Uitgangspunt voor de Contextuele Therapie is de volgende: rechtvaardige en betrouwbare relaties zijn voor alle mensen een basisbehoefte.

Het familienetwerk dat door meerdere generaties gevormd wordt is het belangrijkste:

- Goede basisrelaties zorgen voor stabiliteit, gezondheid en autonomie.
- Verstoorde basisrelaties leiden tot geestelijke pijn, verdriet en vaak lastig te behandelen stoornissen of ziekten.

Als geven en ontvangen op langere termijn in balans zijn, is een relatie 'rechtvaardig':

- Dat houdt in als er een eerlijke verdeling is van liefde, zorg en wederzijdse hulp.
- Nagy noemt dit de dimensie van de 'rationele ethiek'.
- De dimensie van loyaliteit en betrouwbaarheid is de andere dimensie, met als meest bepalende relatie die tussen kind en ouder.

Elke generatie oefent grote invloed uit op de volgende generatie:

- De therapie maakt voor de individuele patiënt gebruik van de kracht van het 'meergeneratie familienetwerk' om in evenwicht te brengen wat in een andere generatie uit balans geraakt is.
- Zo'n aanpak kan verlichting brengen en herhaling van destructieve patronen voorkomen.

De methode:

Vaak onbedoeld, maar toch, kunnen ouders hun kinderen groot onrecht aandoen en de hierdoor ontstane trauma's kunnen het leven van het



kind en vervolgens van diens kinderen nadelig beïnvloeden:

- Patiënt en behandelaar gaan aan de hand van een genogram van ten minste 3 generaties in op aangedaan onrecht en onderzoeken aan welk familielid de patiënt steun kan vragen.
- Verkenning van de levensgeschiedenis van de ouders en van de trauma's die ze zelf opgelopen hebben, kan tot meer begrip en mildheid leiden.

De schuld blijft, onderlinge relaties kunnen echter verbeteren, de last wordt lichter en er ontstaat meer persoonlijke vrijheid en autonomie.

De behandelaar moet bij Contextuele Therapie vooral verbindend zijn in taalgebruik en attitude en

aan de patiënt erkenning geven door goed naar diens levens- en familieverhaal te luisteren:

- Dus niet veroordelen, maar rekening houden met de belangen van iedereen die door de behandeling geraakt wordt.
- Men noemt dit 'meerzijdige partijdigheid'.

Alleen al door te luisteren en erkenning te geven voor pijn en verdriet kan men ruimte scheppen en daarmee machteloosheid doen afnemen, niet alleen bij de patiënt maar ook bij de behandelaar.

Voor gebruikers van Contextuele therapie is het duidelijk geworden dat vooral de manier van

kijken naar gezinnen en families erg goed aansluit bij het huisartsgeneeskundig handelen.

Naar de praktijk:

Op welke manier en bij wie kan men Contextuele Therapie instellen?

Bij de huisarts is als basis het besef nodig dat de context, en dan vooral de familiecontext, ertoe doet.

Er zijn patiënten bij wie het nuttig kan zijn om de familiecontext te onderzoeken:

- Gaat bvb. om mensen met SOLK, depressie, angststoornissen of verslaving.
- Gaat om mensen bij wie je gezinsproblemen vermoedt of mensen in de laatste levensfase.
- Problematische (familie)relaties spelen bij deze indicaties vaak een rol.

Het is vooral bij patiënten met SOLK cruciaal hoe je de overgang maakt van een somatische benadering naar een exploratie van het gezin en de familie.

Men zou dat in het kader van Contextuele Therapie als volgt kunnen inleiden:

- 'Er spelen veel problemen en ik vind het moeilijk om de vinger op de juiste plek te leggen'.
- 'Vind u het goed als ik met u eens wat verder praat over het gezin en de familie waarin u bent opgegroeid?'
- 'Dat helpt me namelijk om de situatie beter in beeld te krijgen en in te schatten'.

Het kennismakingsgesprek met een nieuwe patiënt is een ander geschikt moment om de familiecontext te verkennen:

- Een contextueel kennismakingsgesprek kan gevoerd worden in een dubbel consult.
- Het tekenen van een genogram, een schematische weergave van iemands familierelaties en medische voorgeschiedenis, kan hierbij nuttig zijn.

Zo'n gesprek is een lonende ervaring, want het levert meteen bij de start van de arts-patiëntrelatie veel kennis op:

- De patiënt begrijpt bovendien dat deze dokter voor meer dan puur lichamelijke klachten openstaat.
- Huisartsen die ermee werken zeggen dat het hun werk als dokter meer bevredigend maakt.

Besluit:

Heeft men oog voor de familiecontext, dan houdt dit doordringen in tot de wezenlijke aspecten van het leven van de patiënt.

Hierdoor ontstaat behalve een beter begrip ook een betere vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt:

- Je loopt als huisarts vaak lange tijd mee met de patiënt en vaak ook met diens gezin of familie.
- Wanneer men tijd neemt om de familiale context te exploreren, levert dit waardevolle informatie op.



Dat het zinvol is om hier op enig moment tijd aan te besteden, daar bestaat voldoende (indirect) bewijs voor, en dat kan bvb. bij het

kennismakingsgesprek of later bij specifieke problematiek.

[Huisarts & Wetenschap september 2021 pag. 48-50.](#)

Rubriek Gastro-Enterologie / Gynaecologie

Gebruik van Infliximab voor en tijdens de zwangerschap: zijn er grenzen ?

Bij jonge vrouwen komt een inflammatoire darmziekte relatief vaak voor en een medicamenteuze behandeling is hier dan ook vaak het aangewezen beleid.

Bij een kinderwens kan dit echter heroverwogen worden, want is het meest efficiënte geneesmiddel wel veilig tijdens de zwangerschap ?

Casus:

Een dame, 30 jaar oud en bekend met de ziekte van Crohn, wordt door haar MDL-arts (maag-darm-lever-arts) behandeld met infliximab.

Anamnese:

- In het laatste jaar heeft ze geen exacerbaties meer vertoond en op advies van de MDL-arts biedt ze zich aan bij de gynaecoloog wegens haar kinderwens.
- Ze is voor een toekomstige zwangerschap erg ongerust over de mogelijke gevolgen van de huidige medicatie.
- De behandeling met infliximab blijkt bij verdere navraag 2 jaar tevoren opgestart te zijn.
- De behandeling met corticosteroïden en immunosuppressiva was in de jaren daarvoor onvoldoende effectief geweest om haar ziekte in een rustige fase te verkrijgen.

Verdere evolutie:

- Op basis van de symptomen, de fecaal calproectine- en CRP-spiegel wordt enkele maanden na de start met infliximab remissie bereikt.
- Bij voorkeur wil de MDL-arts het gebruik van infliximab verder zetten en in multidisciplinair overleg en na overleg met de patiënte wordt hiertoe besloten.
- Zij start wel met foliumzuur 0,4 mg.

Zwangerschap:

- Een jaar later presenteert ze zich opnieuw, intussen met een positieve zwangerschapstest:
- Het gebruik van infliximab wordt voortgezet tot week 22 in navolging van de meest recente inzichten en adviezen.
- Een eventuele 'flare' zou met een glucocorticoïd behandeld worden., maar patiënte wordt maandelijks gemonitord en blijft in remissie.
- Ze bevalt bij 38 weken zwangerschap van een gezond kind, en dat zonder problemen die gerelateerd zijn aan medicatie.

Postpartum:

- Men voert bij de geboorte een bloedbeeld uit met leukocytendifferentiatie, en deze is niet afwijkend.

- Enkele weken na de bevalling wordt bij patiënte infliximab herstart.
- Het kind krijgt in het eerste levensjaar wel de standaardvaccinaties van het Rijksvaccinatieprogramma, maar geen vaccin tegen het rotavirus.
- Ter controle wordt bij 5 maanden de vaccinatie respons gemeten en die blijkt adequaat.

Beschouwing:

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd vraagt chronisch gebruik van medicatie om specifieke overwegingen voor en tijdens de zwangerschap en deze kunnen dan met de patiënte afgestemd worden.

De ziekteactiviteit hangt bij de ziekte van Crohn tijdens de conceptie en zwangerschap samen met een verhoogd risico op een miskraam, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht:

- Voorafgaand aan de conceptie is de ziekte bij voorkeur minimaal een half jaar in remissie.
- Men moet dus tijdig met patiënte een gesprek aangaan over een mogelijke kinderwens.
- Een eventuele wijziging in de medicamenteuze behandeling kan men alzo in een vroeg stadium overwegen en doorvoeren.



Infliximab is een monoclonaal antilichaam, een grote molecuule:

- Ze passeert de placenta in het eerste trimester nauwelijks.
- Er is dan ook geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen gezien in de veelal kleine studies.
- De placentapassage neemt door actief transport toe vanaf het tweede trimester en de passage is het hoogst vlak voor de partus.

De aanwezigheid van Infliximab in het navelstrengbloed is aangetoond bij gebruik tot minimaal 25 weken zwangerschap of langer en deze concentratie kan hoger zijn dan de maternale concentratie.

Infliximab heeft een lange halfwaardetijd:

- Kan in het lichaam van het (ongeboren) kind maanden aanwezig blijven en een risico geven op immunosuppressie.
- Het valt dan ook te overwegen om vanwege dit risico halverwege de zwangerschap Infliximab stop te zetten, op voorwaarde dat de ziekte in langdurige remissie is.

Er is melding gemaakt van kinderen met ernstige neutropenie in enkele kleine studies:

- Er is ook sprake van een mogelijk licht verhoogd risico op pediatrische

infecties na intra-uteriene blootstelling aan Infliximab.

- Bij een meta-analyse werd er echter geen verhoogd risico op een infectie gevonden in het eerste levensjaar.

Men kan overwegen om bij de leeftijd van 5 maanden de vaccinatierespons van eerder gegeven vaccins te meten en zo nodig een extra booster te geven.

Verder geldt het advies om het kind in het eerste levensjaar niet met een levend verzwakt vaccin te vaccineren:

- Dit gebeurt mede naar aanleiding van een casusbeschrijving van een fatale afloop na toediening van het levend afgezwakt BCG-vaccin bij een 3-maanden oude baby.
- De eerste vaccinatie in het RVP (Rijksvaccinatieprogramma) met een levend verzwakt BMR-vaccin (bof, mazelen, rubella) gebeurt momenteel bij 14 maanden.
- Begin juli was het eveneens levend vaccin tegen het rota-virus nog niet opgenomen in het RVP.

Terug naar de casus:

Het handhaven van het gebruik van infliximab tot week 22 was een verantwoorde keuze:

- Na een lang voortraject was de medicatie van patiënte optimaal ingesteld.
- Deze behoefte dus niet aangepast te worden.

Bij gebruik tijdens de zwangerschap waren er geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen en maternale infecties, en voor infecties in het eerste levensjaar was er geen klinisch relevant verhoogd risico.

Besluit:

Tijdig préconceptioneel advies is bij dames met een kinderwens, die chronische medicatie gebruiken, essentieel:

- Men moet bij elke vrouw een individuele afweging maken.
- Het is van belang dat een chronische darmaandoening, zoals de ziekte van Crohn, voorafgaand en tijdens de zwangerschap in een rustige fase verkeert.

Men kan de behandeling met infliximab tijdens de zwangerschap voortzetten, en wanneer de ziekte in remissie is, mag men staken vanaf halverwege de zwangerschap overwegen, kwestie van het mogelijke risico op immunosuppressie bij het kind te minimaliseren.

Ned Tijdschr Geneeskd 24 september 2021 pag. 65-67.



Rubriek Neurologie

ORTHOSTATISCHE TREMOR: ONBEKEND EN ONBEMIND ?

Bij orthostatische tremor hebben mensen moeite om te blijven stilstaan, iets wat hen ernstig hindert in het leven en wat maakt dat ze zich vaak onvoldoende begrepen voelen:

- Het gaat immers om een zeldzame aandoening, die weinig bekend is bij de bevolking, maar ook bij zorgverleners.
- De diagnosestelling laat vaak lang op zich wachten, immers zoals zo vaak moet men deze ziekte kennen om haar te herkennen.

Casus:

Verwijzing van een 72-jarige man met het vermoeden van een dunnevezelneuropathie.

Voorgeschiedenis:

- Er is een cardiovasculaire background en sinds de leeftijd van 62 jaar heeft hij moeite om te blijven stilstaan.
- Hij krijgt bij stilstaan een toenemend tintelend en trillend gevoel in de onderbenen en na een tijdje ook pijn in de voeten.
- Zodra patiënt gaat lopen worden deze klachten beter, maar activiteiten zoals winkelen, in de rij staan en bezoeken van musea zijn zeer vervelend.

Verder verloop:

- Meerdere artsen dachten in de voorafgaande 2 jaar o.a. aan

polyneuropathie, restless legssyndroom, vitamine B12-deficiëntie, orthopedische voetproblematiek en chronisch vermoeidheidssyndroom.

- Een zenuwgeleidingsonderzoek gaf echter geen afwijkingen aan en een behandeling met Pramipexol, podotherapie, steunzolen, aangepast schoeisel en vitamine B12-suppletie brachten geen soelaas.

Neurologisch onderzoek:

- Klinisch zijn er geen afwijkingen te vinden, behalve het 'helikopterteken' bij auscultatie van de beenspieren (= een geluid, hoorbaar bij auscultatie en gelijkend op dat van een helikopter).
- Tremorregistratie in staande houding: men vindt een tremor in de benen van 14 Hz, waarmee men de diagnose 'orthostatische tremor' met zekerheid kan stellen.

Behandeling:

- Van Gabapentine en Clomazepam ondervindt patiënte geen effect, maar wel van Peramapanel.
- Er worden dank zij dit middel weer meerdere activiteiten in het dagelijks leven mogelijk, o.a. jeu de boules.

Beschouwing:

Het atypisch klachtenpatroon van patiënten met orthostatische tremor zet zorgverleners aanvankelijk dus vaak op het verkeerde been:

- Daardoor ondergaan patiënten nogal eens niet-effectieve behandelingen voor alternatieve diagnoses.
- Vaak duurt het meerdere jaren alvorens men de diagnose stelt, en niet zelden gebeurt dit na een eigen zoektocht door de patiënt.

Het vergroten van de bekendheid van orthostatische tremor bij zorgverleners is een goede manier om dit traject in te korten.

Epidemiologie:

Gaat om een zeer zeldzame aandoening: er zijn naar schatting in Nederland meer dan 150 patiënten met de diagnose.

Meestal begint de aandoening rond de leeftijd van 55 jaar en komt vaker voor bij vrouwen.

De aandoening is meestal sporadisch (= niet familiair), en vooralsnog is de etiologie onbekend (= idiopathisch).

Orthostatische tremor is mogelijk een fenotypische uiting van een spectrum aan verschillende onderliggende aandoeningen.

Symptomen en klachten:

Hoofdklacht: een gevoel van instabiliteit bij stilstaan met een sterke drang naar het zoeken



van steun, zoals gaan zitten of ergens tegenaan leunen:

- Bij zitten, lopen of ergens tegenaan leunen verdwijnt dit instabiele gevoel of neemt het af.
- Patiënten ervaren daarnaast ook andere moeilijk te beschrijven klachten, zoals 'zwakke benen', 'ongemakkelijk gevoel in de benen', 'pijnlijke benen' en 'duizeligheid'.

Slechts een korte tijd kunnen deze patiënten volkomen stil blijven staan, en dat kan variëren van enkele seconden tot meerdere minuten. Dit fenomeen heeft een grote invloed op het dagelijks functioneren:

- Denk maar aan koken, douchen, strijken en stofzuigen.
- Denk ook maar aan wachten in de rij (winkel, receptie), de lift nemen en wachten voor een verkeerslicht.

Deze activiteiten worden dan ook vaak gewoonweg vermeden.

Lichamelijk onderzoek:

De meeste symptomen zijn bij het klinisch neurologisch onderzoek te vinden wanneer de patiënt stilstaat:

- Vaak is er een licht verbrede stabasis, klauwen van de tenen en matig schommelen of zwaaien met romp en benen.
- De zoom van de kledij vertoont vaak een continue trilling (het 'zoomteken').

Meestal is een duidelijk tremor in de benen niet zichtbaar, maar kan wel knikkend aanwezig zijn in de knieën.

De tremor is bij auscultatie van de beenspieren meestal wel hoorbaar

- Het geluid lijkt hierbij op dat van een helikopter ('helikopterteken').
- Er zijn soms ook fijne onderhuidse trillingen van spierbundels zichtbaar.

Tremorregistratie:

Deze is noodzakelijk om de diagnose te stellen. In de beenspieren ontstaat een hoogfrequente tremor (gemiddeld 15-16 Hz), zodra de patiënt rechtstaat:

- Deze is synchroon tussen de linker- en rechter zijde en verdwijnt bij gaan zitten of liggen.
- Als de patiënt op de armen leunt, vermindert de tremor in de benen en in de armen kan dan een tremor met een identieke frequentie ontstaan.

Diagnostische criteria:

Er zijn er drie en ze moeten alle drie aanwezig zijn:

1. Gevoel van instabiliteit bij het staan:
 - Is een subjectief gevoel dat zich enkel in ernstige gevallen voordoet tijdens het lopen.
 - Vallen doen de patiënten zelden en met zitten of liggen hebben ze geen problemen.

2. Klinisch waarneembare trillingen van de beenspieren bij het staan:

- Meestal zijn deze gelimiteerd tot een visuele fijne onderhuidse trilling van de beenspieren bij het staan.
- Soms gaat het enkel om een voelbare trilling.

3. Kenmerkend patroon van 13-18 Hz bij EMG:

- Alleen met emg kan de diagnose bevestigd worden en de tremor kan in alle spieren van de benen, armen en romp voorkomen.
- Tijdens tonische contractie is de tremor afwezig terwijl de patiënt zit of ligt.

Differentiaaldiagnose:

1. 'Primaire orthostatische tremor':

Geldt voor de meeste patiënten, want ze vertonen geen onderliggende aandoening.

2. 'Secundaire orthostatische tremor':

In zeldzame gevallen ziet men toch een onderliggende aandoening: kan gaan om een focaal letsel in het cerebellum, pons of ruggenmerg, of ook nog een neurodegeneratieve aandoening, namelijk parkinsonisme.



3. Aandoeningen waarmee verwarring mogelijk is:

- Essentiële tremor: vooral (actie)tremor in de armen.
- Ziekte van Parkinson: tremor in rust, meer moeite met lopen dan bij stilstaan, bradykinesie.
- Functionele neurologische stoornis: plots ontstaan, plotse remissie, afleidbaarheid.
- Rusteloze benensyndroom: diurnaal probleem (avond), in rust erger dan bij staan.
- Polyneuropathie: tintelingen, gevoel van doofheid, branderigheid in voeten, hyporeflexie.
- Neurogene claudicatio: houdingsafhankelijk (beter bij vooroverbuigen), lage rugpijn.

4. Er bestaat ook een variant van orthostatische tremor met tragere tremorfrequentie ('slow OT', < 13 Hz) en orthostatische myoclonieën, vaak in combinatie met een neurodegeneratieve aandiening.

Aanvullend onderzoek:

Om alternatieve diagnoses uit te sluiten kan dit op indicatie gebeuren:

- Bloedonderzoek: o.a. bepaling van TSH, vitamine B12 en eiwit elektroforese.
- MR van de hersenen en het ruggenmerg.
- EMG met geleidingsonderzoek en een dopaminetransporter-scan (DAT-scan).

Deze testen laten bij patiënten met primaire orthostatische tremor geen afwijkingen zien. Is de uitslag wel afwijkend, dan suggereert dit een secundaire orthostatische tremor of een andere diagnose.

Behandeling:

Mede door een gebrek aan goede klinische studies is de huidige medicamenteuze behandeling ontoereikend.

Men kan proberen om verschillende geneesmiddelen achtereenvolgens of tegelijk te geven:

- Meestal ondervindt de patiënt echter hooguit partiële verbetering.
- Middelen van eerste keus voor orthostatische tremor zijn Clonazepam, Propranolol en Perampanel.

Een operatieve ingreep kan in ernstige gevallen overwogen worden, o.a. diepe hersenstimulatie of ruggenmergstimulatie:

- Vooralnog zijn deze behandelingen niet onderzocht in een goede klinische studie.
- Ze lijken echter wel potentieel effectief te zijn.

Meest gebaat lijken patiënten te zijn met ondersteunende maatregelen:

- Bij activiteiten binnenshuis kan bvb. een stoel gebruikt worden en buitenshuis kan dat gebeuren met een opvouwbare stoel of rollator.
- Spierversterkende oefeningen en conditietraining lijken ook een gunstig effect op de mobiliteit te hebben.

Besluit:

Uit bovenstaande casus blijkt hoe de zeldzaamheid en onbekendheid van orthostatische tremor tot een laattijdige diagnose en behandeling leidt. Men moet orthostatische tremor in overweging nemen bij patiënten met instabiliteit of atypische klachten bij het staan. Dan kan een neurologisch onderzoek inclusief tremorregistratie aangewezen zijn.

Ned Tijdschr Geneeskd 8 oktober 2021 pag. 38-41.



Rubriek Farmacologie / Cardiovasculair

Eén combinatiepil of meerdere losse actieve pillen op cardiovasculair vlak

Volgens recente onderzoeken blijkt de combinatiepil in staat om het cardiovasculair risico te verlagen.

Beschouwing:

Steeds vaker wijzen onderzoeksresultaten in deze richting, hoewel er al bijna 20 jaar over de polypil gediscussieerd wordt:

- Men gebruikt voor deze polypil verschillende synoniemen zoals 'fixed dose combination', 'single pill combination' en combinatiepil.
- Het concept is echter hetzelfde: men schrijft een pil voor met daarin meerdere farmacologisch actieve componenten.
- Men promoot dit in plaats van meerdere pillen met in elke pil 1 farmacologisch actief substraat.

De combinatiepil grijpt aan op BD-verlaging, verbetering van lipiden en remming van bloedplaatjes:

- Er worden farmacologische ingrediënten aangewend waarop geen patent meer rust.
- Maakt dat de ontwikkelingskosten laag zijn en dat de pil ook geschikt is voor toepassing in lage- en midden-inkomstenlanden.

In een NTVG van 2018 was er reeds de volgende melding:

- Een cardiovasculaire combinatiepil leidt tot een grotere verlaging van risicofactoren en een verhoging van de therapietrouw.
- Men merkt dit fenomeen wanneer men vergelijkt met gebruik van losse medicijnen bij mensen met een intermediair of verhoogd geschat absoluut cardiovasculair risico.

Uit Nederlands onderzoek blijkt verder dat 94% van de patiënten aangeeft om de combinatiepil te prefereren boven het gebruik van meerdere losse medicijnen met dezelfde substraten. Men raadt in de richtlijn voor de behandeling van HT van de 'ESH/ESC taskforce for the management of arterial hypertension' uit 2018 aan om met een duale therapie te starten:

- De voorkeur gaat hier naar een combinatiepil kwestie van de therapietrouw te verhogen.
- In de meest recente cardiovasculaire risicomanagement (CVRM) richtlijn is deze aanbeveling echter niet overgenomen.

Onder experts op het gebied van cardiologie, huisartsgeneeskunde, farmacologie, farmacie en gezondheidseconomie:

- Dit werd uitgevoerd met de Delphi-methode op basis van een groot aantal

stellingen, gebaseerd op een systematische review.

- Bleek hieruit dat het expertpanel het eens was over de gunstige effecten van de combinatiepil op het voorkomen van cardiovasculaire ziekten, het verbeteren van de BD, het lipidenniveau en het cardiovasculaire risico.

In de dagelijkse praktijk is het gebruik van de cardiovasculaire combinatiepil echter beperkt, maar er zijn veel patiënten die meerdere enkelvoudige medicijnen gebruiken in het kader van cardiovasculair risicomanagement en die dus voor een combinatiepil in aanmerking zouden kunnen komen.

Bewijsvoering:

Het ontbreken van een directe vergelijking van een behandeling met de cardiovasculaire combinatiepil met een behandeling met losse medicijnen is een van de argumenten tegen het voorschrijven van een combinatiepil.

Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde trials uitgevoerd met cardiovasculaire incidentie en sterfte als uitkomstmaten.

Er zijn inmiddels wel een aantal gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin het gebruik van een cardiovasculaire combinatiepil vergeleken is met placebo of leeftijdsbegeleiding.



In de meest recente TIPS-3 -trial was er een vergelijking met een dubbele-placebobehandeling:

- De TIPS-3-trial is De Internationale Polycap-studie 3.
- Onder mensen zonder cardiovasculaire ziekte leidt een behandeling met de combinatiepil samen met acetylsalicylzuur tot een lagere incidentie van 'major cardiovascular events'.
- Er is echter wel een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten.

Wat betreft effectschatting zijn deze bevindingen vrijwel identiek aan de resultaten van 2 andere gerandomiseerde trials waarin de cardiovasculaire combinatiepil vergeleken werd met placebo of leeftijdsbehandeling, en met ziekte-incidentie en sterfte als eindpunten.

Na 24 maanden was de therapietrouw van combinatiepil-gebruikers in de TIPS-3-trial 81% en na 48 maanden circa 72%, zonder verschillen tussen de behandelingsgroepen:

- Misschien was de meting van de therapietrouw relevanter dan wel of geen combinatiepil.
- Gedurende de trial bleef rond de 60% van alle deelnemers de combinatiepil gebruiken.

Hoe therapietrouw gemeten was, werd uit het artikel niet goed duidelijk:

- Bij gebruik van de combinatiepil lag het optreden van hypotensie (1,8% versus

0,5%) en duizeligheid (1,6% versus 0,6%) en hoesten (1,1% versus 0,6%) hoger in vergelijking met de placebogroep.

- De 'run-in'-periode voor de start van de randomisatie zorgde voor de lage frequentie van bijwerkingen, immers personen die < 80% therapietrouw lieten zien, of klachten over bijwerkingen rapporteerden, mochten niet aan de trial deelnemen.

Leerpunten uit onderzoek:

Wat er valt te leren uit de TIPS-3-trial:

- Ten eerste: een combinatiepil verlaagt – in vergelijking met placebo of leeftijdsbegeleiding – de kans op het krijgen van een cardiovasculaire ziekte bij patiënten met een geschat intermediair of verhoogd cardiovasculair risico, vrij van eerdere symptomatische cardiovasculaire ziekte.
- Ten tweede: met de tijd dat patiënten medicatie, een combinatiepil of losse medicijnen moeten innemen, neemt de therapietrouw af.

De vraag is of de resultaten van de TIPS-3-trial het laatste stukje zijn van de bewijsvoering dat ontbrak in verband met het gebruik van cardiovasculaire combinatiepillen:

- Volgens sommigen moet men eerst aantonen dat de combinatiepil de kans op cardiovasculaire ziekten verlaagt t.o.v. de gebruikelijke zorg.

- Hiermee bedoelt men dezelfde farmacologische actieve substraten, maar dan los gegeven.
- Er zijn er dan weer anderen die zich afvragen of dat wel nodig is, vermits alle individuele componenten van de cardiovasculaire combinatiepil zich al in klinische trials bewezen hebben.
- Verder rijst de vraag of een dergelijke trial wel mogelijk is op gebied van logistiek, duur en kosten.

Er zijn intussen al heel wat cardiovasculaire combinatiepillen op de markt en deze worden al gebruikt bij specifieke populaties.

Besluit:

Het is nog steeds een brug te ver om de door Wald en Law geïntroduceerde strategie uit te voeren, namelijk het preventief aanbieden van de cardiovasculaire combinatiepil aan iedereen van 55 jaar en ouder.

Nochtans is er een model denkbaar waarbij de behandelaar start met cardiovasculair risicomanagement, de patiënt goed instelt, en vervolgens samen met de patiënt de mogelijkheden bespreekt van de combinatiepil:

- Alle patiënten zullen hiervoor niet in aanmerking komen, maar wel een aanzienlijk deel.
- Het is in ieder geval geweten dat de meerderheid van de patiënten liever 1 combinatiepil slikt dan 3 of 4 losse middelen.

Ned Tijdschr Geneesk 15 oktober 2021 pag. 38-41.



Rubriek Dermatologie / Oncologie

Rare vlekken op de huid en gewichtsverlies

Casus:

Een man, 81 jaar oud, presenteert zich met een uitgebreid huidbeeld bij de dermatoloog.

Voorgeschiedenis:

- Hij is bekend met HT, myocardinfarct en CVA.
- In de laatste maanden is hij 4 kg afgevallen.

Inspectie:

Er zijn caudaal op de rug, de billen en de benen geïndureerde erythematosquameuze plaques zichtbaar, met centraal opheldering en atrofie.

CT-scan:

Men ziet een solide afwijking in de pancreas en multiële hypervasculaire afwijkingen in de lever.

Laboratoriumonderzoek:

De glucagonwaarde bedraagt 15.000 pg/ml (normaal 0-250 pg/ml).

Diagnosestelling:

Erythema necroticans migrans als paraneoplastische uiting van een glucagonoom.

Beschouwing:

Pathogenese van de aandoening: is niet opgehelderd, want deze huidaandoening wordt ook bij andere maligniteiten beschreven.

Klinisch beeld:

- Er is erytheem dat komt en gaat, soms gegyreerd, met centraal tekens van genezing, crustae of erosies.
- Verder komen er slijmvliesafwijkingen voor, zoals een glossitis, en is er eveneens erytheem peri-anaal naast perlèche.

Histopathologisch onderzoek:

Is specifiek en kan necrotische keratinocyten en splijting van de bovenste lagen van de epidermis laten zien.

Prognose van een glucagonoom is slecht:

- Van belang is een vroege herkenning van de symptomen;
- Belangrijke gegevens zijn het gewichtsverlies, de hoge glucagonwaarden en de kenmerkende huidafwijkingen om tot de juiste diagnose te komen.
- De behandeling van de onderliggende maligniteit staat op de voorgrond.

Terug naar de casus:

Er volgt een behandeling met subcutane somatuline injecties en dit resulteert in een langdurige remissie; Voor de huid worden er indifferente middelen gebruikt.

Diagnose:

Erythema migrans necroticans.

Ned Tijdschr Geneeskd 22 oktober 2021 pag. 41.



Rubriek Dagelijkse Praktijk

Negatieve jeugdervaringen en gevolgen voor het later leven.

Er verscheen recent een artikel waarin men een verband legt tussen negatieve ervaringen in de kindertijd en morbiditeit op latere leeftijd.

Hiervoor grasduinden 5 epidemiologen in een aantal van de vele databanken die Zweden rijk is.

Gegevens werden aan elkaar gekoppeld en er werd een statistisch verband gelegd tussen het verlies van een ouder op kinderleeftijd en een groter risico om vroegtijdig te overlijden en in een lagere socio-economische of in de criminaliteit te belanden.

Beknpte beschrijving van dit onderzoek:

Het onderwerp hoort thuis in de spreekkamer van elke arts en moet als dusdanig aan bod komen:

- Rampspoed op kinderleeftijd leidt tot ellende die een gans leven kan aanhouden.
- Er wordt steeds meer duidelijk over de gevolgen van ingrijpende gebeurtenissen tijdens de kinderjaren.

De Amerikaanse internist Felitti stelde in 1998 al vast dat chronisch zieke volwassenen vaker meerdere negatieve jeugdervaringen ('adverse childhood experiences' of ACEs') hadden meegemaakt dan gezonde volwassenen en het betrof de volgende ervaringen:

- Fysiek misbruik / seksueel misbruik / emotioneel misbruik of huiselijk geweld.

- Verslaving bij een of beide ouders / mentale ziekte bij een of beide ouders / ouder die in de gevangenis verbleef.

Zijn conclusies volgden uit een onderzoek onder 9566 volwassen klanten van een grote verzekeringsmaatschappij:

- Ruim de helft van hen had een of meer negatieve jeugdervaringen meegemaakt.
- Een kwart had meer dan 2 ervaringen beleefd en sommigen nog meer.

Felitti zag een lineair verband tussen het aantal doorgemaakte negatieve jeugdervaringen en het risico op chronische ziekten zoals hart- en vaatziekten, verslaving, kanker, psychiatrische aandoeningen, obesitas en suikerziekte, maar ook op beroerte en zelfmoord op volwassen leeftijd.

Zo ging het doormaken van 4 of meer negatieve jeugdervaringen gepaard met een 4 tot 12 maal verhoogd risico op alcoholisme, verslaving en depressie.

Er volgden veel artikels en systematische reviews in de jaren na deze publicatie die een verband legden tussen negatieve jeugdervaringen en chronische ziekte op volwassen leeftijd.

Een van de meest uitvoerige meta-analyses tot op heden verscheen in 2017:

- Hughes en collega's bevonden dat individuen met 4 of meer negatieve jeugdervaringen een licht verhoogd risico hadden op overgewicht en DM (oddsratio (OR) tussen 1 en 2).
- Er was een matig verhoogd risico op roken, kanker, hart- en vaatziekten en longziekten zoals astma en COPD (OR tussen 2 en 3).
- Verder bestond er een sterk verhoogd risico op psychiatrische ziekte en problematisch alcoholisme (OR van 3 tot 6).
- Het hoogste risico was er op problematisch druggebruik, gewelddadigheid en suicide (OR meer dan 7).

Negatieve jeugdervaringen bleken meer recent zelfs gevolgen te kunnen hebben voor de volgende generatie:

- Vrouwen met 4 of meer negatieve jeugdervaringen hadden tijdens een zwangerschap een verhoogd risico op complicaties zoals zwangerschapsdiabetes en HT.
- Het risico op prematuriteit, laag geboortegewicht, noodzaak tot ademhalingsondersteuning of opname op een neonatale intensive care was bij hun kinderen idem verhoogd.



Identificatie bij kinderen:

Bij kinderen is het essentieel dat tijdig vastgesteld wordt dat ze met negatieve levensgebeurtenissen te maken hebben:

- Ze kunnen dan direct geholpen worden, en dat heeft positieve effecten op hun psychosociaal welbevinden en daarmee op hun endocriene balans.
- Voor hun ontwikkeling is dit belangrijk.

De American Association of Pediatrics, de Amerikaanse kinderartsenorganisatie, adviseert daarom om bij elk contact te informeren of er negatieve jeugdervaringen spelen.

Risicoprofiel bij volwassenen:

We moeten wellicht ook aan volwassen patiënten vragen naar negatieve jeugdervaringen.

- In de nu al gebruikelijke inventarisatie van risicofactoren zoals roken en familiale belasting voor hart- en vaatziekten zou dit zeker passen.
- Het risicoprofiel wordt namelijk beïnvloed door het feit dat men meerdere negatieve jeugdervaringen doorgemaakt heeft.

Daarom zouden huisartsen, bedrijfsartsen en medische specialisten dit in het medisch dossier kunnen vastleggen.

Het kan zinvol zijn om hulp en begeleiding te bieden als de negatieve jeugdervaringen klachten geven:

- Op korte termijn kost dit geld en extra inspanning, zoveel is zeker.
- Het zou echter wel eens kunnen opwegen tegen de kosten van jarenlang gebruik van zorg, met doktersbezoek, vroegtijdige arbeidsongeschiktheid en chronisch medicatiegebruik.

Ned Tijdschr Geneeskd 29 oktober 2021 pag. 36-38.

Met dank aan dr. Willy Storms



FOCUS

Oproep aantrekken moderatoren

Tijdens de planningsvergadering van 31/3 jl. van de commissie permanente vorming werden heel wat onderwerpen en sprekers aangebracht om de nieuwe nascholingskalender MCH 2022-2023 in te vullen.

Graag lanceren we een oproep om extra moderatoren aan te trekken voor onze middag - en avondnascholingen. Als moderator kan u dubbele CP's (credit points) voor uw accrediteringsdossier verdienen. Alle reacties zijn welkom op focus@mchinfo.be

U mag een preview van onze nascholingskalender MCH in juni verwachten.

Bronnen



THE LANCET

JAMA®



thebmj



UITSCHRIJVEN

Indien u wilt dat we uw naam van onze verzendlijst verwijderen, stuur dan een mail naar: info@mchinfo.be

REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij Bianca Thys, communicatieverantwoordelijke: info@mchinfo.be

MCH WEBSITE

Op onze website kan u nog veel meer informatie vinden

www.mchinfo.be

Verwerking en lay-out: Eva Billet

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Copyright © 2020

Deze maandelijkse DIGEST wordt u gratis aangeboden door MCH.

REDACTIEADRES

Medisch Centrum voor Huisartsen

Maria Theresiastraat 63A

3000 Leuven

