

Georges Breitner - Meisje in witte kimono 1894

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – April 2024

nr. **397**



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024	4
Medische artikels	7
Abdominale heekunde.....	7
Bariatrische chirurgie en farmacotherapie: een onvoorspelbaar samenspel	7
Allergie / Dagelijkse praktijk	11
Penicillineallergie: welles, nietes ?	11
Botanische geneeskunde.....	12
Alternatieve aanpak van sepsis.....	12
Cardiologie.....	15
Health outcomes after myocardial infarction: A population study of 56 million people in England.....	15
Dagelijkse praktijk.....	17
Chronische buikklachten bij kinderen: niet altijd banaal en zonder gevolg.....	17
Endocrinologie.....	22
Een kritische kijk op GLP-1 agonisten in de behandeling van obesitas	22
(Volledige) anamnese: erg belangrijk bij de diagnose van hypercalciëmie.....	26
Gynaecologie / Infectieziekten	29
Covid-19 en acute vulvaire pijn.....	29
Neurologie	30
Dubbelzien en hangende oogleden bij een oudere man	30
Orthopedie	31
Het lacertussyndroom: onbekend en onderschat	31
Pediatrie	34



Pneumonie "communautaire" chez les enfants âgés de moins de 5 ans.....	34
Pneumologie.....	35
What is pulmonary embolism?	35
Therapeutische inertie	41
Bronnen	45



Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024

Webinars

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS, VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS**
- **DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 20.00U**

16.05.2024 Titel: Het rode oog, eerste hulp bij oogverwondingen
Sprekers: prof. dr. Isabelle Saelens & dr. Heleen Delbeke
Moderator: info volgt

20.06.2024 Titel: Chronisch longlijden en COPD
Spreker: dr. Nikolaas De Maeyer
Moderator: dr. Evelien Lenaerts



Fysieke nascholingen

- **WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH**
- **TWEEDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **LOCATIE: SYNTRA LEUVEN**
- **AANVANG: 12.00U**

14.05.2024 Titel: Behandeling van postoperatieve infecties bij prothese chirurgie – een medische urgentie!

Sprekers: dhr. Kris Bernaerts , dr. Stijn Ghijselings & dr. Georges Vles

Moderator: dr. Karel De Koker

11.06.2024 Titel: Transmurale communicatie en samenwerking tussen ziekenhuizen, huisartsen en thuisverpleegkundigen

Spreker: dhr. Joris Paesen, EPD Consultant nexuzhealth

Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle



P.U.K. – Druivenstreek vzw

- **VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND, VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER**
- **LOCATIE: MCH WEZEMBEEK-OPPEM**
- **AANVANG: 21.00U. STIPT**

25.04.2024 Titel: Klimaatveranderingen – Insecten en teken - Importpathologie

Spreker: prof. dr. Callens

Moderator: dr. Mortier

23.05.2024 Titel: Palliatieve zorgen – verschillende actoren

(Aanvang 20.30U) Spreker: ELZ Druivenstreek

Moderator: dr. Mortier

27.06.2024 Titel: Kleine heekunde: de kleine en praktische geheimpjes

Sprekers: dr. Yannick Nijs & dr. René Scheer

Moderator: dr. Ista



Medische artikels

Abdominale heekunde

BARIATRISCHE CHIRURGIE EN FARMACOTHERAPIE: EEN ONVOORSPELBAAR SAMENSPEL

Bedoeling van bariatrische operaties is om het gewicht te verminderen en ze worden steeds meer toegepast bij patiënten met ernstige obesitas (BMI > 40 kg/m², of een BMI > 35 kg/m² gepaard met comorbiditeiten).

Enkele cijfers:

- In de jaren 2015 tot 2019 werden er in Nederland jaarlijks 10.000 tot 12.000 van deze ingrepen uitgevoerd, zoveel bleek uit de Dutch Audit for Treatment of Obesity (DATO):
 - De 'Roux-en-Y-gastric bypass' (RYGB) werd bij circa 60-75% van de patiënten toegepast.
 - Bij 15-25% betrof het de 'gastric sleeve' (GS).
 - Bij de overige 5-10% ging het om 'one anastomosis gastric bypass' – men spreekt hier ook wel van de 'mini-gastric bypass'.
- Anatomisch verschillen de RYGB en de GS van elkaar:
 - Een GS is een restrictieve operatie: hierbij wordt een groot gedeelte van de maag weggehaald.
 - Een RYGB is zowel een restrictieve als malabsorptieve ingreep en dat houdt in dat de absorptie van bepaalde voedingsstoffen, waaronder vetten, afneemt.
 - Het volume van de maag verkleint bij een RYGB tot 10% van zijn oorspronkelijke vorm.
- Exacte aantallen zijn niet bekend, maar het is redelijk om in te schatten dat de totale populatie van Nederlanders die dergelijke ingreep ondergaan heeft al ver boven de 100.000 ligt.
- Bij deze operaties zijn de anatomische en functionele veranderingen aan de tractus digestivus groot:
 - Er kunnen hierdoor belangrijke veranderingen ontstaan in de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen.
 - Volgt nu een beschrijving van 3 patiënten bij wie er ernstige gezondheidsproblemen ontstonden door de verandering in de farmacokinetiek of -dynamiek na een bariatrische ingreep.

Casus 1: een dame, 59 jaar oud, ondergaat een Roux-en-Y-gastric bypass.

- Voorgeschiedenis: onderging een hemithyreoidectomie links omwille van een multinodulair struma met mechanische bezwaren.
- Actuele geschiedenis:
 - Er wordt 7 jaar later een aanvullende hemithyreoidectomie aan de rechterkant uitgevoerd omwille van persisterende mechanische bezwaren.
 - Er ontstaan enkele dagen na de operatie tintelingen in de lippen, voeten en handen en ook spierkrampen over het ganse lichaam.
- Laboratoriumonderzoek: er is blijkbaar sprake van een ernstige hypocalciëmie



(gecorrigeerde calciumconcentratie: 0,94 mmol/l; referentiewaarde: 2,20-2,60).

- Behandeling:
 - Ze krijgt calcium intraveneus en men tracht haar oraal in te stellen op actief vitamine D (alfacalcidol) en calciumcarbonaat.
 - Ondanks een langdurige poging lukt dit niet goed, en uiteindelijk wordt er ook teriparatide ingezet, naast vele ophogingen van de dosis.
 - Ze wordt finaal naar een andere afdeling overgeplaatst met i.v. calciumtoediening.
- Verdere aanpak:
 - Ook daar is het verre van eenvoudig om een stabiele calciumconcentratie in het bloed te bereiken.
 - Ze wordt ook behandeld met pancreasenzymen omwille van een bijkomende steatorroe met onverteerde etensresten.
 - Finaal wordt ze ontslagen met als medicatie pancrease, alfacalcidol 4 µg 4 dd en calciumcarbonaat 3000 mg 3 dd.

Casus 2: een dame, 41 jaar oud, is bekend met een auto-immuunhypothyreoïdie (de ziekte van Hashimoto) en is stabiel ingesteld op levothyroxine in een dosering van 200 µg dagelijks.

- Ingereep:
 - Ze ondergaat een mini-gastric bypass omwille van ernstige obesitas.

- Ze valt in de periode nadien gestaag af van 142 tot 92 kg, een gewicht dat ze twee jaar na de ingreep bereikt.
- Nadien blijft haar gewicht min of meer stabiel.
- Postoperatief beeld:
 - Na een ongecompliceerde operatie klaagt ze enkele weken later over moeheid en spierpijn.
 - Men stelt bij de eerste TSH-controle 2 maanden na de ingreep een sterk verhoogde TSH-waarde vast (42 mE/l).
 - Hierna wordt de dagdosering opgehoogd met 25 µg.
 - Ondanks progressieve dosisverhoging wordt in de maanden nadien geen normalisatie van de TSH-waarden bereikt (referentiewaarde: 0,4-4,0 mE/l).
 - Er wordt geen oorzaak gevonden bij nader onderzoek naar resorptieproblematiek – coeliakie, inflammatoire darmziekten (IBD), interactie met medicatie (PPI), ijzer, calcium, magnesium.
 - Via maandelijkse correctie van haar schildklierhormoon dosering bereikt men uiteindelijk na circa 12 maanden een normale TSH-waarde met een dagdosering levothyroxine van 650 µg.

Casus 3: een dame, 46 jaar oud, vertoont obesitas, (BMI: 37,5 kg/m²), DM type II en ernstige astma.

- Huidige aanpak:
 - Behandeling van haar DM gebeurt met metformine, semaglutide en insuline in een totale dagdosis van 150 E.
 - Ze ondergaat een mini-gastric bypass die ongecompliceerd verloopt.
 - Ze stopt met de insulinetherapie en de metformine en krijgt het advies om de semaglutide veder te zetten.
- 4 maanden postoperatief:
 - Op het spreekuur meldt ze dat ze zich over het algemeen goed voelt.
 - De astmaklachten zijn verdwenen en de DM is veel beter geregeld dan voor de ingreep.
 - De HbA_{1c}-waarde is gedaald van 86 naar 63 mmol/mol.
 - Ze merkt wel op dat de operatie 'behoorlijk heftig' was, want ze kan bijna niets meer eten.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Ze blijkt intussen 25% van haar lichaamsgewicht kwijt te zijn.
 - Dat komt overeen met een gewichtsverlies ver boven de 97^e percentiel.
 - De semaglutide wordt stopgezet omwille van het zeer forse gewichtsverlies en ze start met basale insulinetherapie.
 - Haar gewicht is bij controle 2 maanden nadien nog maar licht verder gedaald en de suikerwaarden zijn beter geregeld.



Beschouwing:

Casus 1:

- Ze krijgt dus een iatrogene hypoparathyreoïdie als complicatie bij een completerende hemithyreoïdectomie:
 - Er zijn diverse patiënten in de literatuur beschreven bij wie de regulatie van deze situatie zeer moeizaam bleek te gaan na gastric bypass-chirurgie.
 - De opname van elke vorm van vitamine D – en van andere vetoplosbare vitaminen – gebeurt na de aanleg van een gastric bypass vaak zeer moeizaam.
 - Komt door een vermindering van de vetopname, die zich klinisch in een steatorroe uit.
- Uiteindelijk werd bij patiënte normocalciëmie bereikt door de opname van vetten te verbeteren met pancreasenzymen en door een hierbij passende dosis van calcium en actief vit D te vinden:
 - De vitamine D-concentratie werd tijdens dit proces frequent gemeten.
 - Om therapiefalen of toxiciteit te voorkomen geldt medicatiemonitoring ten andere als een belangrijk middel.
- Zo iets kan niet alleen door het bepalen van medicijnconcentraties in plasma, maar in bepaalde omstandigheden ook veel eenvoudiger door het monitoren van stemming of BD.

Casus 2:

- Vertoonde een niet goed verklaarde absorptieproblematiek van levothyroxine:
 - Dit probleem kon behandeld worden door intensieve monitoring van de vrije fractie thyroxine (fT4) en TSH.
 - De absorptie van levothyroxine vindt voornamelijk in het duodenum plaats, en dat wordt gepasseerd door de mini-gastric bypass.
- Bij deze patiënte was de mate van aanpassing ongewoon, maar aanpassing van de dosis levothyroxine is na bariatrische chirurgie eerder regel dan uitzondering:
 - Men moet dus bij iedere patiënt die van levothyroxine afhankelijk is in de eerste twee tot vier jaar na de operatie frequent de TSH-waarde controleren.
 - Advies geldt dan ook om gedurende het eerste jaar de patiënt intensief te begeleiden.

Casus3:

- Door de synergistische werking van semaglutide en de mini-gastric bypassoperatie had deze patiënte een dreigend gezondheidsprobleem.
- In de eerste maanden na de ingreep leidde dit tot een beeld van zeer uitgesproken anorexie, met extreme gewichtsafname:
 - In deze casus gaat het niet zozeer om verandering in de farmacokinetiek.

- Gaat vooral om verandering in de farmacodynamische effecten van semaglutide.
- Deze werken versterkend op de hormonale veranderingen na gastric bypass-chirurgie.
- Het anorectisch effect was veel minder sterk nadat patiënte gestopt was met semaglutide en de snelheid van de gewichtsreductie nam af.
- De glucoseregulatie werd anderzijds ook beter ter hand genomen door het geven van langwerkende insuline.
- Men ziet vaak een sterke verbetering van de glucoseregulatie van patiënten met DM type II na bariatrische chirurgie:
 - Als de glucoseverlagende medicatie niet adequaat wordt aangepast kan dit leiden tot hypoglykemie.
- Het nauwgezet volgen van de effecten van aanpassing van de medicatie is hierbij een waardevolle tip.



Besluit:

- Momenteel is er geen goed model beschikbaar waarmee men veranderingen in de biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen nauwkeurig kan voorspellen, en daarmee ook het effect op de patiënt:
 - Komt door de wisselwerking van alle aanpassingen in het maag-darmkanaal na bariatrische chirurgie.
 - Komt ook door de tijdsgebonden effecten van het gewichtsverlies.
- Men is daarom afhankelijk van studies en observaties, en de resultaten hiervan laten zich moeilijk extrapoleren tot uniforme richtlijnen.
- Daarom is er na bariatrische chirurgie continue, proactieve monitoring en management van de farmacotherapie vereist om therapiefalen en toxiciteit te voorkomen:
 - Er kan een grote variëteit aan problemen optreden, en daarom is het verstandig om op te zoeken wat bekend is en waar nodig met de apotheker te overleggen.

- Monitoring van directe effecten, zoals stemming, BD of serumconcentraties van geneesmiddelen, naast het overwegen van alternatieven, zoals vitamine K-antagonisten in de plaats van DOAC's, kan veel problemen voorkomen.

Ned Tijdschr Geneeskd 7 september 2023 pag. 26-29.

Met dank aan dr. Willy Storms



Allergie / Dagelijkse praktijk

PENICILLINEALLERGIE: WELLES, NIETES ?

Er bestaat een nieuwe en effectieve beslisregel voor penicillineallergie.

- Vaak melden patiënten een allergie voor penicilline of aanverwante antibiotica:
 - Slechts < 5% van die patiënten blijkt daadwerkelijk een positieve allergietest te hebben.
 - Het is daarom voor optimaal gebruik van AB van belang om, waar mogelijk, deze allergie te 'ontlabelen'.
- Prik- of plaktesten via de allergoloog vormen hierbij de standaardprocedure:
 - Is de allergietest negatief, dan volgt een orale rechallengen van het AB.
 - Daarbij wordt de rechallengen aanzien als de gouden standaard.
- Bij laagrisico-allergieën wordt rechallengen zonder allergietesten vooraf geadviseerd, maar deze stap is nog niet uitgebreid onderzocht:
 - Om laagrisico-allergie voor penicilline te identificeren is de gevalideerde klinische basisregel 'PEN-FAST' ontwikkeld.
 - Bij een score van 3 of lager bedraagt de negatief voorspellende waarde 96%.
- Daarom zetten onderzoekers uit de Verenigde Staten en uit Australië een gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie op (JAMA Intern Med. 2023; online 17 juli):
 - Ze vergeleken daarin direct een orale rechallengen (interventie) met een orale rechallengen na een negatieve allergietest (controle).
 - Dit gebeurde bij patiënten met een lage 'PEN-FAST'-score zonder anafylaxie.
- Primaire uitkomstmaat was het ontstaan van een allergische reactie bij orale rechallengen, vastgesteld door een arts.
- Men kon de directe orale rechallengen als non-inferieur beschouwen indien de bovenste marge van het eenzijdige 95%-BI van het risicoverschil niet groter was dan 5 procent punten.
- In totaal includeerden de onderzoekers 382 patiënten:
 - Dat waren er 190 in de interventiegroep en 192 in de controlegroep.
 - Eén patiënt kreeg in beide groepen een allergische reactie bij orale rechallengen.
 - Betrof 0,5% in de interventiegroep (1/187 patiënten) en 0,5% in de controlegroep (1/190).
- Non-inferioriteit kon hierdoor aangetoond worden (risicoverschil 0,0084 procentpunt; eenzijdig 95%-BI tot 1,24 procentpunt):
 - Beide patiënten vertoonden een milde huidreactie.
 - Deze kon met een antihistaminicum behandeld worden.
- Iets vaker werd het ontstaan van een late huidreactie (> 1 uur na inname) gezien in de interventiegroep (3,2% vs. 1,6%; risicoverschil: 1,83 procentpunt; 95%-BI: -1,46-4,72).
- Ernstige bijwerkingen kwamen niet voor.
- Conclusie van de onderzoekers was dat een directe orale rechallengen van het AB veilig kan ingezet worden bij patiënten met een laag risico-allergie (volgens de klinische beslisregel PEN-FAST) en dat hiermee kosten, tijd en testen kunnen bespaard worden.

*Ned Tijdschr Geneesk 28 september 2023
pag. 07.*

Met dank aan dr. Willy Storms



Botanische geneeskunde

ALTERNATIEVE AANPAK VAN SEPSIS

Tientallen sepsistrialen zijn er de afgelopen 30 jaar uitgevoerd en geen van alle heeft een relevant verschil laten aangetoond wat betreft de uitkomstmaten in vergelijking met de controlegroep.

Beschouwing:

- Men gaat uit van de idee dat sepsis door een overmatige immuunrespons gekenmerkt wordt, die resulteert in orgaanschade en verhoogd risico op overlijden.
- Maakt dan ook dat de interventies gericht waren op onderdrukking van het immuunsysteem:
 - Met deze interventies beoogde men remming van allerlei specifieke aspecten van de afweerrespons, o.a. antistoffen tegen bepaalde cytokines.
 - Men beoogde ook meer algemene suppressie, bvb. met corticosteroiden.
 - Deze opties leidden echter niet tot een verbetering van de prognose van sepsispatiënten.
- Tot nu toe vertaalt de enorme vooruitgang in de inzichten in de pathofysiologie van sepsis zich dus niet in nieuwe behandelingen.

- Als ongewenste consequentie brengt dit mee dat de klinische ontwikkeling van nieuwe interventies voor de behandeling van sepsis vrijwel tot stilstand gekomen is:
 - Dit vertaalt zich enerzijds in het feit dat het veld naar een effectieve therapie snakt met een relevante impact op de prognose van patiënten met sepsis.
 - Men kan anderzijds ook begrijpen dat iedereen op zijn hoede is als er eens positieve bevindingen van een interventie bij sepsis gepubliceerd worden.
- De veelbelovende resultaten van een cocktail van vitamine C, thiamine en corticosteroiden waren de meest recente hype:
 - Men denkt nu dat deze publicatie frauduleus is, immers de gunstige resultaten konden niet gereproduceerd worden.
 - Er blijft dus sepsis bestaan betreffende een nieuwe therapie voor sepsis.

Is een betere overleving met Chinese kruiden mogelijk ?

- In de EXIT-SEP-trial werd onderzocht of het Chinese kruidenpreparaat Xuebijing (XBI) de

mortaliteit bij patiënten met sepsis verlaagt, maar deze trial roept veel vragen op:

- XBI is ontwikkeld door professor Wang Jinda en is gestoeld op therapeutische concepten uit de tijd van de Qing-dynastie.
- Bestaat uit een mengsel van 5 Chinese kruiden met 162 verschillende componenten, waarvan er 104 biologisch actief zijn.
- Men moet dan ook niet verstomd staan dat er maar liefst 550 therapeutische aangrijpingspunten geclaimd worden en dat er verschillende therapeutische effecten worden toegeschreven aan XBI:
 - Betreft o.a. de onderdrukking van inflammatie, stollingsactivatie en oxidatieve stress.
 - XBI zou via onduidelijke mechanismen beschermende effecten hebben op het endotheel en zowel de hyposensitieve als de hypersensitieve immuunrespons reguleren.
- Dit alles kan je terugvinden in een meta-analyse:
 - De auteur geeft wel zelf aan dat veel van de geanalyseerde studies van matige kwaliteit zijn.



- Hij zegt ook dat het risico op publicatiebias onduidelijk is.
- De patiënten werden in de EXIT-SEP-trial gedurende 5 dagen intraveneus behandeld met 100 ml XBI per dag:
 - Het is echter niet duidelijk welke componenten of bestanddelen van de 5 verschillende kruiden verantwoordelijk zijn voor de therapeutische effecten.
 - Bijgevolg weet men niet wat de daadwerkelijke dosis was van de werkzame stoffen.
 - De concentraties van de verschillende bestanddelen variëren bovendien aanzienlijk.

De EXIT-SEP-trial:

- Er valt niet veel aan te merken op de opzet van de EXIT-SEP-trial:
 - De statistische power is adequaat en er namen meerdere centra aan deel.
 - Het onderzoek werd dubbelblind en placebogecontroleerd uitgevoerd.
- De uitvoering van de studie komt valide over en de klinische resultaten lijken vergelijkbaar met de Nederlandse situatie:
 - De IC-sterfte onder patiënten met sepsis ligt in Nederland ook rond de 18%.
 - De ziekenhuissterfte ligt er rond de 24%.
- De ziekte-ernst lag in de EXIT-SEP-trial laag, met een gemiddelde APACHE-II-score van 12 :

- Slechts ongeveer de helft van de patiënten was in shock of aan de beademing.
- Eerdere sepsistrials selecteerden daarentegen juist patiënten die zieker werden.
- De grootte van het therapeutisch effect op de overleving – een verbetering met 7,3 procentpunt (95%-BI: 3,4-11,2) lijkt ook plausibel.

Tekortkomingen:

- Patiënten ouder dan 75 jaar werden geëxcludeerd:
 - Juist deze categorie vormt echter aan aanzienlijk deel van de populatie met sepsis.
 - Ruim een kwart van de patiënten die in Nederland met sepsis op de IC komen zijn ouder dan 75 jaar.
- Het is teleurstellend dat de keuze van secundaire uitkomstmaten geen inzicht geeft in welk specifiek proces door XBJ beïnvloed wordt, gezien de eerder genoemde onduidelijkheden betreffende het werkingsmechanisme van XBJ:
 - Bij de met XBJ behandelde patiënten was de verbetering in SOFA- en APACHE-II-score na 3 dagen vergelijkbaar en na 6 dagen marginaal beter dan in de placebogroep.
 - De SOFA-score was 0,7 punt lager, de APACHE-score was 0,5 punt lager.

- Of er een orgaanspecifiek therapeutisch effect is, blijft onduidelijk, en ook of hieruit het overlevingsvoordeel verklaard zou worden.
- Normaliter wordt er voor een studie van deze omvang gerapporteerd of er een centrumeffect is:
 - Dit gebeurt om uit te sluiten dat de uiteindelijke resultaten grotendeels bepaald worden door een groot centrum.
 - Deze informatie is niet beschikbaar, immers de studie is alleen in China uitgevoerd.
 - Genetische effecten zouden theoretisch gezien de effecten van het middel kunnen beïnvloeden.
- Verder melden de onderzoekers dat vroegtijdige toediening een van de succesfactoren zou kunnen zijn:
 - Ze beschrijven echter niet of de periode tussen het moment waarop de diagnose 'sepsis' gesteld werd en de toediening van de medicatie verband hield met de therapeutische activiteit.
 - Afwijkingen die na toediening mogelijk het gevolg waren van het natuurlijk beloop van sepsis werden niet als bijwerking gerapporteerd.
- Dit houdt in dat een mogelijk nadelig effect van het middel op sepsis geïnduceerde ontsparingen ongemerkt kan gebleven zijn.



Wat staat er nu verder te wachten?

- In China is XBJ sinds 2004 geregistreerd en actueel worden ongeveer een kwart miljoen Chinese sepsispatiënten jaarlijks met dit middel behandeld:
 - Er zijn , uitzonderingen daargelaten, twee onafhankelijke, adequate trials nodig die ieder een overtuigend gunstig effect laten zien voor registratie bij de EMA en FDA.
 - Er is een multinationale studie noodzakelijk gezien de potentieel genetische invloed.
- Een botanisch product zoals XBJ zal als een medicijn aanzien worden en dat houdt in dat er ook eisen zullen gesteld worden aan de productie en de producteigenschappen.

Besluit:

- De resultaten van de EXIT-SEP-trial zijn veelbelovend, maar er zijn ook relevante tekortkomingen.
- Een internationale trial die de resultaten van de EXIT-SEP-trial bevestigt is noodzakelijk om een algemene toepasbaarheid vast te stellen.
- Als men hiermee opnieuw een gunstig effect op de overleving kan aantonen, dan moeten er nog meerdere barrières genomen worden, alvorens dit botanisch middel beschikbaar kan komen voor patiënten buiten China.

Ned Tijdschr Geneeskd 5 oktober 2023 pag. 14-17.

Met dank aan dr. Willy Storms



Cardiology

HEALTH OUTCOMES AFTER MYOCARDIAL INFARCTION: A POPULATION STUDY OF 56 MILLION PEOPLE IN ENGLAND

The occurrence of a range of health outcomes following myocardial infarction (MI) is unknown. Therefore, this study aimed to determine the long-term risk of major health outcomes following MI and generate sociodemographic stratified risk charts in order to inform care recommendations in the post-MI period and underpin shared decision making.

Methods and findings

This nationwide cohort study includes all individuals aged ≥ 18 years admitted to one of 229 National Health Service (NHS) Trusts in England between 1 January 2008 and 31 January 2017 (final follow-up 27 March 2017). We analysed 11 non-fatal health outcomes (subsequent MI and first hospitalisation for heart failure, atrial fibrillation, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, severe bleeding, renal failure, diabetes mellitus, dementia, depression, and cancer) and all-cause mortality. Of the 55,619,430 population of England, 34,116,257 individuals contributing to 145,912,852 hospitalisations were included (mean age 41.7 years (standard deviation [SD 26.1]); $n = 14,747,198$ (44.2% male). There

were 433,361 individuals with MI (mean age 67.4 years [SD 14.4]); $n = 283,742$ (65.5% male). Following MI, all-cause mortality was the most frequent event (adjusted cumulative incidence at 9 years 37.8% (95% confidence interval [CI] [37.6,37.9]), followed by heart failure (29.6%; 95% CI [29.4,29.7]), renal failure (27.2%; 95% CI [27.0,27.4]), atrial fibrillation (22.3%; 95% CI [22.2,22.5]), severe bleeding (19.0%; 95% CI [18.8,19.1]), diabetes (17.0%; 95% CI [16.9,17.1]), cancer (13.5%; 95% CI [13.3,13.6]), cerebrovascular disease (12.5%; 95% CI [12.4,12.7]), depression (8.9%; 95% CI [8.7,9.0]), dementia (7.8%; 95% CI [7.7,7.9]), subsequent MI (7.1%; 95% CI [7.0,7.2]), and peripheral arterial disease (6.5%; 95% CI [6.4,6.6]). Compared with a risk-set matched population of 2,001,310 individuals, first hospitalisation of all non-fatal health outcomes were increased after MI, except for dementia (adjusted hazard ratio [aHR] 1.01; 95% CI [0.99,1.02]; $p = 0.468$) and cancer (aHR 0.56; 95% CI [0.56,0.57]; $p < 0.001$).

The study includes data from secondary care only—as such diagnoses made outside of secondary care may have been missed leading

to the potential underestimation of the total burden of disease following MI.

Conclusions

In this study, up to a third of patients with MI developed heart failure or renal failure, 7% had another MI, and 38% died within 9 years (compared with 35% deaths among matched individuals). The incidence of all health outcomes, except dementia and cancer, was higher than expected during the normal life course without MI following adjustment for age, sex, year, and socioeconomic deprivation. Efforts targeted to prevent or limit the accrual of chronic, multisystem disease states following MI are needed and should be guided by the demographic-specific risk charts derived in this study.

Author summary

Why was this study done?

Myocardial infarction (MI; heart attack) can have major long-term impact on individuals and result in a wide range of further health conditions.



Existing studies have focussed on determining the short-term risk of a second heart attack, stroke, or major bleeding, but research describing the long-term risk of major health outcomes for specific age, sex, and deprivation groups was lacking.

Nationally representative and robust information of a wide range of long-term health outcomes following a heart attack is critical for the development of treatment recommendations, which take account of an individuals' specific risk.

What did the researchers do and find?

From the population of 56 million adults in England, we analysed hospital records for 34 million adults admitted to hospital (constituting 145 million admission records) to investigate the long-term health outcomes following a heart attack compared with individuals without a heart attack.

Of 433,361 individuals with a heart attack, up to a third developed heart failure or renal failure, 7% had further heart attacks, and 38% died within the 9-year study period.

Heart failure, atrial fibrillation, stroke, peripheral arterial disease, severe bleeding, renal failure, diabetes, and depression occurred more frequently for people who had a heart attack compared with those who did not, but the risk

of cancer was lower overall and the risk of dementia did not differ overall.

What do these findings mean?

Efforts should be made to prevent or limit the development of long-term health outcomes that follow a heart attack—the likelihood of which differ depending on the age, sex, and deprivation of an individual.

These findings are based on the full population of adults admitted to hospital in England, address limitations of previous studies, and can be used to inform preventative strategies tailored to specific individuals surviving a heart attack.

The study was limited to hospitalisation data only—therefore, some diagnoses made outside of hospital may have been missed.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004343>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



Dagelijkse praktijk

CHRONISCHE BUIKKLACHTEN BIJ KINDEREN: NIET ALTIJD BANAAL EN ZONDER GEVOLG

Kinderen met chronische buikklasten passeren regelmatig in de huisartsenpraktijk en meestal kan de huisarts deze kinderen vlot onderzoeken, maar ze moeten dan wel in staat zijn om ernstige organische aandoeningen tijdig te herkennen zonder het kind te belasten met onnodig aanvullend onderzoek.

Een paar vaststellingen:

- Per jaar ziet een huisarts gemiddeld ongeveer 10 kinderen met chronische buikklasten en elk kind zorgt voor 2 klinische uitdagingen.
- Eerste uitdaging: de huisarts moet aandoeningen die in de eerste lijn te behandelen zijn, neem nu gastro-enteritis of functionele buikpijn, onderscheiden van ernstige aandoeningen die een indicatie vormen voor verwijzing, type coeliakie of een inflammatoire darmziekte:
- Laatstgenoemde aandoeningen zijn zeldzaam en de kans is dus klein, maar het is zaak om ze niet te missen.
- Uitstel van behandeling kan immers leiden tot serieuze complicaties.
- Je kan tegelijk kinderen met functionele buikpijn niet te veel diagnostische tests en verwijzingen aandoen.

- Deze hebben immers ook vervelende gevolgen, waaronder medicalisering en mogelijk aanhoudende klachten.
- Tweede uitdaging: men moet goed uitleggen wat functionele buikklasten juist zijn:
 - 9 van elke 10 kinderen met acute buikklasten vertonen functionele buikklasten, type functionele buikpijn, prikkelbaredarmsyndroom en functionele obstipatie.
 - En ook kinderen met functionele buikklasten hebben baat bij een adequate behandeling.
- De taak van de huisarts is om ouders en kind uit te leggen wat de diagnose inhoudt en om hen hierbij te begeleiden.
 - Is niet steeds gemakkelijk, want de klachten kunnen hardnekkig zijn.
 - De helft van de patiënten heeft een jaar na de eerste presentatie nog steeds functionele buikklasten.
 - Deze beïnvloeden de dagelijkse activiteiten, leiden geregeld tot schoolverzuim en soms hebben ze tot in de adolescentie een grote impact op de kwaliteit van leven.

Advies van de NHG-Standaard Buikpijn bij kinderen (2012):

- Voer bij niet-acute buikpijn enkel aanvullend onderzoek uit als er aanwijzingen bestaan voor een somatische oorzaak.
- Bij afwijkende coeliakieserologie of alarmsignalen wordt verwijzing aanbevolen.
- Verder raadt de standaard aan om met een kinderarts te overleggen bij vermoeden van kindermishandeling en bij ernstige aanhoudende functionele buikpijn:
 - In eerste instantie berust het beleid op goede communicatie, voorlichting en geruststelling.
 - Van belang is een goede follow-up, bvb. na een maand.
- Recent onderzoek in patiëntendossiers van 57 huisartsenpraktijken:
 - Er werd onderzocht welk beleid de huisarts volgde bij 2200 kinderen van 4-8 jaar met acute buikklasten.
 - De huisarts had bij 1 op de 3 kinderen tijdens het eerste consult aanvullend onderzoek gevraagd.
 - (Slechts) 1 op de 4 kinderen had binnen 1 maand een vervolgspraak gekregen.
 - 1 op de 7 kinderen was binnen de 12 maanden naar een specialist verwezen.



- Volgen nu een aantal aanbevelingen voor de evaluatie en behandeling van kinderen met chronische buikklachten aan de hand van de 2 zojuist hierboven beschreven klinische uitdagingen.

Welk aanvullend onderzoek is zinvol en wanneer?

- Meestal volstaan anamnese en lichamelijk onderzoek om te kunnen bepalen of patiënt behandeld kan worden in de huisartsenpraktijk, iets wat bvb. geldt voor dysmenorroe, functionele obstipatie of prikkelbaredarmsyndroom.
- Fecesonderzoek naar parasieten valt te overwegen bij buikpijn in combinatie met diarree > 10 dagen.
- Bij alarmsymptomen voor coeliakie en/of inflammatoire darmziekte adviseert de NHG-Standaard om coeliakieserologie te doen en bezinking, leukocytenaantal en hemoglobine te bepalen.
- Soms vertoont coeliakie een atypische presentatie en verdient de diagnosestelling door huis- en kinderartsen enige aandacht:
 - Huisartsen moeten zich daarbij realiseren dat er in de eerste lijn geen onderzoek gedaan is naar de waarde van coeliakieserologie.
 - De test heeft ook alleen maar zin bij reëel vermoeden van coeliakie.

Terug naar bovenstaand dossieronderzoek:

- Daaruit bleek dat huisartsen regelmatig aanvullend onderzoek uitvoeren bij kinderen met niet-acute buikklachten:
 - C-reactief proteïne (CRP), leukocytenaantal, hemoglobine, creatinine en urineonderzoek waren de 5 meest ingezette tests.
 - CRP wordt mogelijk zo vaak gebruikt omdat het een point of care test is.
 - Dit kan ook meespelen in de aanbeveling in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde om bij alle kinderen met chronische buikpijn een volledig bloedbeeld, CRP en coeliakiescreening te overwegen.
- Negatieve uitslagen van CRP, BSE en Hb kunnen in de huisartsenpraktijk een inflammatoire darmziekte echter onvoldoende uitsluiten:
 - De sensitiviteit is laag.
 - De diagnostische waarde van het leukocytenaantal om functionele van inflammatoire darmziekte te onderscheiden is nooit onderzocht.
- Men moet zich als huisarts realiseren dat het risico op fout-negatieve uitslagen bij deze onderzoeken hoog is.

Alternatieve test:

- Mits correct gebruik is de fecaal calprotectinetest een alternatieve manier

om een inflammatoire darmziekte uit te sluiten:

- De test is niet-invasief en heeft een sensitiviteit van 0,99 bij kinderen met alarmsymptomen in de huisartsenpraktijk.
- De test wordt echter toch niet aanbevolen in de NHG-Standaard en in de praktijk nog weinig toegepast.
- Als je de test bij alle kinderen met chronische buikklachten zou inzetten, ook zonder alarmsymptomen en ook < 5 jaar, dan zou dat leiden tot veel fout-positieven en idem tot méér verwijzingen voor aanvullende invasieve diagnostiek (endoscopie).
- Men onderzoekt momenteel of de fecaal calprotectinetest in de huisartsenpraktijk daadwerkelijk zorgt voor minder verwijzingen naar de tweede lijn.
- Het is dan ook raadzaam om de fecaal calprotectinetest nog niet te gebruiken totdat deze resultaten bekend zijn.

Andere redenen om diagnostisch onderzoek te verrichten:

- Kan bvb. ook gebeuren omdat ouders om een bepaalde test vragen of omdat ouders en kind er toch niet gerust in zijn:
 - Uit onderzoek blijkt echter dat een negatieve test niet altijd een geruststellend effect heeft.
 - Bij een tweesporenbeleid wordt de kans op geruststelling wel groter.



- Men bespreekt dus best van tevoren welke stappen er na een negatieve uitslag zullen volgen en leg ook uit welke aandoeningen bij een negatieve uitslag uitgesloten kunnen worden

Nogmaals naar het dossieronderzoek:

- Daar werd 13% van de kinderen binnen een jaar na het eerste consult verwezen naar een specialist:
 - Bij een voorkans van ongeveer 1% op een ernstige aandoening lijkt dit veel.
 - Verwijzing van de kinderen zal wellicht niet enkel gebeurd zijn omwille van twijfel over de diagnose.
 - Verwijzing kan ook gebeuren omdat de ouders niet overtuigd zijn dat het functionele buikklachten zijn of om bepaald onderzoek te vragen, of om het kind een bepaalde behandeling te geven.
- Dit neemt echter niet weg dat verwijzingen naar de kinderarts bij niet-somatische buikpijn volgens Nederlandse huisartsen zelf behoren tot de 30 meest 'zinloze' handelingen.

Uitleg en behandeling:

- Functionele buikklachten bij kinderen kunnen grotendeels in de huisartsenpraktijk aangepakt worden.
- Eerste en belangrijkste stap:
 - Neem de tijd om het vertrouwen te winnen van ouders en kind.

- Op die manier kan je samen tot een passende en acceptabele verklaring van de klachten komen.
- Twee Noorse kwalitatieve onderzoeken toonden aan dat zowel ouders als kinderen er behoefte aan hebben dat hun huisarts een verklaring geeft voor de functionele buikklachten.
- Dit beeld werd bevestigd door een Nederlands interviewonderzoek met 13 ouders en 2 kinderen.
- Wat het beste werkte, was een vervolgspraak maken:
 - Men kan daarin de klachten nogmaals bespreken en samen naar een verklaring zoeken.
 - Hiervoor leent het biopsychosociale model zich vaak het best.
- Soms blijven de klachten bestaan, ook nadat er een passende verklaring gevonden is, en in dat geval kan men een symptomatische behandeling overwegen.
- Bij kinderen van 4-18 jaar met functionele buikpijn en prikkelbaredarmsyndroom wordt er in de tweede lijn cognitieve gedragstherapie geadviseerd:
 - Bij deze kinderen is er in de eerste lijn geen onderzoek gedaan naar de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie.
 - Er loopt echter wel een RCT naar hypnotherapie als thuisbehandeling.

- Vertoont een kind aanhoudende functionele buikpijn, dan kan de huisarts overleg plegen met de kinderarts:
 - Komt het kind in aanmerking voor cognitieve gedragstherapie of hypnotherapie ?
 - Welke zorgverlener in de regio is hiervoor geschikt ?
- Sommige kinderen met chronische buikklachten vertonen functionele obstipatie:
 - Bij langdurige obstipatieklachten kunnen deze kinderen baat hebben bij het bespreken van een gezond voedingspatroon, laxantia of bekkenbodempfysotherapie.
 - De huisarts moet dan wel binnen het lokale netwerk de juiste zorgverleners weten te vinden om deze symptomatische behandelingen te kunnen aanbieden en ook op de hoogte zijn van hun behandelstrategieën.
- Bij kinderen met ernstige aanhoudende klachten of een complexe gezinssituatie:
 - Hier is een verwijzing naar de kinderarts op zijn plaats.
 - Deze heeft immers in de behandeling van ernstige functionele klachten en comorbiditeit zoals depressie en angst de nodige expertise.



Besluit:

- Om kinderen met chronische buikklachten te onderzoeken en te behandelen is de huisarts de aangewezen persoon.
- Wat van belang is dat je als arts hierbij de juiste middenweg weet te kiezen en d.w.z.:
 - Ernstige aandoeningen moet men signaleren.
 - Een overmaat aan aanvullend onderzoek en verwijzingen moet echter vermeden worden.
- De 4 hoekstenen van de eerstelijnszorg aan kinderen met functionele buikklachten zijn de volgende:
 - De tijd nemen, uitleg op maat geven, symptomatisch behandelen en een goede follow-up aanbieden.
 - Het kind krijgt op die manier zorg op maat binnen de context van de huisartsenpraktijk.

Huisarts & Wetenschap oktober 2023 pag. 33-35.

Wellicht zeer toepasselijk!

- Zomer 1959: een jonge knaap, 9,5 jaar oud, begeeft zich tijdens de zomervakantie met zijn fietsje voor enkel dagen naar een groot tante en grootnonkel, een twaalfstal km van zijn woonst.
- Hij leeft ernaar toe, want zij baten een dagbladwinkel uit, en daar kan hij gratis zoveel jeugdstrips lezen als hij wil.

- Hij komt daar dus graag, maar na 2 dagen voelt hij stekende, spastische pijnen in de onderbuik.
- Heeft nooit dit gevoel gehad, hij denkt aan 'iets mis gegeten' en houdt dit voor zichzelf.
- De klachten nemen echter toe en hij besluit om 1 of 2 dagen vroeger terug naar huis te fietsen.
- Het was een onbekende, gemene pijn die na een tijdje verdween, maar telkens terugkwam.
- Thuisgekomen voelt hij een hele periode niks meer, wat bij ouders en grootouders leidt tot de idee dat hij eerder 'home-sick' was.
- Het ganse eerste trimester van het vijfde leerjaar gaat alles prima tot na de examens begin december: dezelfde pijnen keren terug, maar ditmaal feller en in toenemende mate.
- Er duiken stoelgangproblemen op: momenten van melaena en ook bloederige stoelgang.
- Er volgt een korte observatie in een nabijgelegen hospitaal, dienst inwendig geneeskunde.
- We zijn 1959: veel technische onderzoeken zijn er niet beschikbaar: CT-scan, MRI, NMR, echo en scopies zijn onbestaande, behalve rectoscopie, maar dan enkel met een model voor volwassenen.
- Een colon transit kan wel en wordt uitgevoerd, maar zonder afwijkend beeld te vinden.

- Rectoscopie – een pijnlijke zaak bij een kind van 10 jaar – brengt niks aan het licht.
- Een diagnose is er dus niet, enkel wat veronderstellingen, type ziekte van Henoch-Schönlein en dgl.
- Hij blijft thuis van school en houdt zich koest, terwijl zijn toestand met ups en downs verloopt.
- Maar net voor Kerstdag gaat alles in een versnelling: felle darm spasmen, hevige bloedverlies per anum en het niet vinden van een analgische houding.
- Op tweede Kerstdag – hij heeft praktisch niet geslapen – vinden zijn ouders hem dwarsliggend in bed en de huisarts – een grootnonkel – besluit om hem onmiddellijk op te nemen te Leuven.
- Een paar uur later – na een rechtstreekse bloedtransfusie van arm tot arm met zijn vader – ligt hij reeds op de operatietafel
- Er volgt een mediane laparotomie 'e causa ignota', waarna eindelijk het euvel gevonden wordt.
- Men vindt een divertikel van Meckel, helemaal ontstoken, diverticulitis dus, met plastronvorming en een uitgerokken ontstoken appendix (secundaire appendicitis).
- De ontstoken massa wordt verwijderd samen met een stuk dundarm en de appendix.
- Postoperatief is alles in den beginne rustig, maar na een paar dagen schiet de



temperatuur omhoog: gaat naar 40-41°C, beeld evoluerend naar sepsis.

- Men besluit drastisch in te grijpen: hij krijgt twee maal daags een mengpreparaat van kanamycine en penicilline intramusculair, en dat gedurende 6 dagen – erg pijnlijk voor zo'n kind.
- De koorts verdwijnt en na de kuur moet hij uit zijn bed: hij moet namelijk in de gang opnieuw leren stappen, want door de injecties zijn de bilspieren helemaal verstand en atrofisch, moeizame opgave!
- Hij mag eindelijk naar huis, blijft nog een maand van school, maar recupereert zienderogen.
- Zijn ouders worden verwittigd dat hij tot zijn 20 jaar last kan hebben van zijn stoelgang – episodes van spasmen en diarree – maar beter dat dan obstructie of subobstructie.

- Achteraf bekeken zijn die stoelgangspierikelen in feite nooit verdwenen, maar tot daar aan toe.....!

Een paar bedenkingen:

- De beschrijving past helemaal in het kader van wat boven vermeld staat:
 - Begint allemaal banaal: atypische buikpijn die komt en gaat zonder veel erg.
 - De idee dat de jongen eerder home-sick is en een reden zoekt en vindt om huiswaarts terug te keren.
 - Enkele maanden dat er geen of weinig klachten zijn en dan plots de uitbarsting.
- Men moet dus steeds alert zijn en in het achterhoofd houden dat er meer aan de hand kan zijn, want de gevolgen kunnen niet min en langdurig, zelfs blijvend zijn.....!

- In feite had de huisarts tijdens de kortstondige observatie een Meckels divertikel gesuggereerd, want hij wist dat de broer van de vader, de peter van de jongen, rond de oorlogsperiode hiervan geopereerd was, maar ja, een Meckel-scan, daar was toen nog geen sprake van.....en wellicht wist men toen ook nog niet dat zo'n divertikel als uitstulping van de dunne darm maagslijmvlies kan bevatten dat gemakkelijk bloed en de facto bloed in de stoelgang kan geven.

Met dank aan dr. Willy Storms



Endocrinologie

EEN KRITISCHE KIJK OP GLP-1 AGONISTEN IN DE BEHANDELING VAN OBESITAS

With ever-rising global adiposity, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists are shifting the treatment landscape. In trials, GLP-1 agonists produce placebo-adjusted weight loss of 12% to 18%—exceeding any prior pharmacologic therapy and generating enormous attention and utilization. From 2021-2023, the stock price of 2 manufacturers, Novo Nordisk and Eli Lilly, more than tripled, with a combined valuation now greater than \$1 trillion.

Yet clinical and public confusion exists around real-world costs, tolerability, and access. One-half of US adults are interested in taking a prescription weight-loss drug, and 93 million meet GLP-1 weight-loss eligibility criteria. US list prices are \$12 000 to \$16 000 per year; even with maximum negotiated discounts, costs will likely exceed \$6500 per year. If all eligible US adults received GLP-1 agonists at discounts, the annual cost would be \$600 billion—equal to all other US prescription drug spending combined. There are hopes that competition will lower prices, but each GLP-1 agent is protected by approximately 20 patents, many to 2040 or beyond. Even if current prices decrease, experience with other major drug classes suggests that newer agents in this class will be introduced, with incremental benefits but

continuing high prices and aggressive marketing, making it unlikely that total costs will meaningfully decrease soon.

In trials establishing efficacy for GLP-1 agonists, weight loss plateaus by 12 to 18 months. And, if the drug is stopped, patients generally regain the lost weight within a year—leading to recommended chronic use. For payers, this creates a cost-prohibitive scenario. Weight loss occurs early but then plateaus, with years of continuing treatment required just to maintain initial benefits. This explains why, even with health benefits and discounted prices, these agents are not cost-effective, with incremental costs of \$237 000 to \$483 000 per quality-adjusted life-year. Consequently, even accounting for health benefits, GLP-1 agonists substantially increase costs. In one analysis, total annual health care costs among patients adherent to the drug doubled, from approximately \$13 000 per person before starting the drug to \$26 000 after.

Real-world long-term tolerability is also low. In one large analysis, only 27% of patients prescribed GLP-1 agonists were adherent after 1 year. Because lost weight is commonly regained after the drug is discontinued, this creates an

additional vexing conundrum for payers: the major initial investment for therapy may be unwarranted if most patients eventually stop taking the drug and simply regain weight. And access to GLP-1 agents remains inequitable by race and ethnicity, income, and payer.

These issues of high price, low cost-effectiveness, and poor long-term adherence loom large to payers, clinicians, and patients. Widespread efforts are aiming to identify alternatives, such as rationing of GLP-1 agonists (or noncoverage). Some programs are combining older, less expensive weight-loss drugs (such as phentermine/topiramate or bupropion/naltrexone, which produce placebo-adjusted weight loss of 4%-5%⁴) with dietary coaching, given the foundational role of nutrition. Such programs reduce costs but may underdeliver. Older drugs produce small effects on weight, and coaching alone often produces only modest dietary change, especially when structural barriers are present like inadequate finances, limited transportation, or other social needs.

Patients, clinicians, and payers face a dilemma: an initially effective but costly, difficult-to-sustain program of chronic GLP-1 agonist use, vs



a less costly but less effective strategy of older drugs plus behavioral coaching. Combining GLP-1 agonist therapy with lifestyle may produce larger benefits than either alone, yet a combined approach alters neither the long-term challenges of GLP-1 cost or adherence nor the structural inequities of lifestyle counseling approaches. And while rationing GLP-1 agonists reduces costs, it withholds from many patients the substantial short-term weight loss achievable with these agents.

In the face of this dilemma, an alternative solution can be considered: a new paradigm of initial, staged GLP-1 agonist treatment supported by long-term lifestyle programming that addresses structural barriers. Given the critical role of nutrition, this means not merely supplying advice but providing healthy food: a Food Is Medicine (FIM) approach using medically appropriate groceries or meals. Such a program should include efficient guidance and tracking around nutrition, cooking, exercise, and sleep, leveraging telehealth, apps, peer support, artificial intelligence, and gamification. In this proposed paradigm, all eligible patients would receive GLP-1 agonists plus the FIM program. At 12 to 18 months, planned cessation of GLP-1 agonists would occur, with continued FIM programming for weight maintenance (Figure 1).

This proposed, testable program combines and leverages the complementary strengths of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists,

lifestyle counseling, and Food Is Medicine (FIM). Initial GLP-1 agonist use could achieve substantial early weight loss, followed by long-term FIM programming and behavioral support for healthier eating, lifestyle, and sustained weight maintenance. A flexible, individualized treatment program would include potential booster periods of GLP-1 agonist use as needed. This combined strategy leverages (1) GLP-1 agonists' effective initial weight reduction while minimizing challenges of long-term tolerability and costs and (2) the benefits of FIM for addressing structural barriers around healthier eating while also amplifying its otherwise modest weight and health effects. This combined program may also advance equity in obesity management by reducing total treatment costs and directly supporting better nutrition and lifestyle through provision of food. The bottom panel depicts experiences of 2 hypothetical patients: one who achieves sustained weight loss after initial GLP-1 agonist use (black line) and another in whom FIM slows weight regain but requires booster GLP-1 agonist use at 3.5 years (purple line). The challenges of high price, low cost-effectiveness, and high attrition of GLP-1 agonists, together with the summed evidence on benefits of nutrition, behavioral counseling, and FIM, provide a compelling rationale to design and test this proposed intervention in carefully conducted trials.

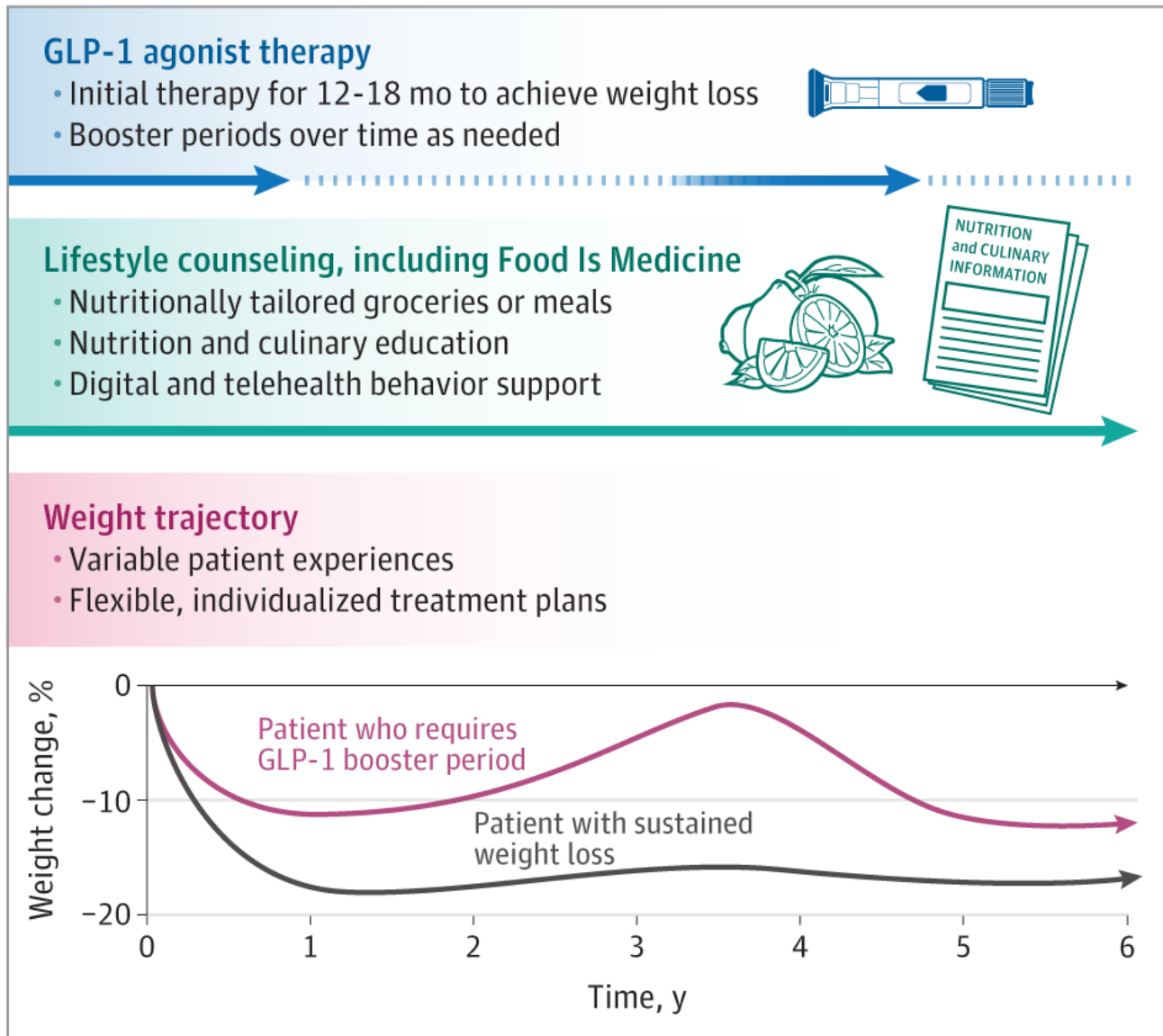
Long-term trials like the Diabetes Prevention Program, PREDIMED, and CORDIOPREV

demonstrate clinical efficacy of good nutrition. Controlled trials further support clinical benefits of structured nutritional counseling. Yet maintaining healthy habits can be difficult, especially for marginalized populations facing structural barriers. Accordingly, a key innovation and insight is to address structural impediments to long-term weight maintenance with clinically prescribed, medically appropriate food. This enhances patient adherence and health equity, reducing obstacles around cost, access, knowledge, and (when home-delivered) time and transportation. Quasi-experimental studies and some, though not all, randomized trials support benefits of FIM on diet quality, food security, cardiometabolic risks, disease self-management, and self-reported physical and mental health. Some FIM treatments associate with modest body mass index reductions of 0.4 to 0.6. These programs generally did not focus on weight loss or exercise: a FIM program integrating these features and designed expressly for weight maintenance could be quite effective.

A combined GLP-1 agonist/FIM program should be individualized (Figure). For some patients, the initial weight loss may be sustained long-term with FIM and its associated lifestyle support. In others, the program might only slow weight regain, requiring an episodic GLP-1 agonist "booster period." Undoubtedly, sustained weight loss will remain a challenge for others—ideally, a shrinking subset as experience combining GLP-1 agonists and FIM grows.



Figure 1: Combined, Staged GLP-1/FIM Approach to Obesity Treatment



Current evidence from studies of nutrition, behavioral counseling, and FIM, together with mounting costs of GLP-1 agonists, justifies the investment to test this proposed program. FIM grocery programs typically cost \$50 to \$150 per month, and meal programs, \$250 to \$350 per month; the optimal combination of groceries and/or meals would require elucidation. Even with telehealth or digital behavioral support, the net savings, tolerability, and efficacy of a staged GLP-1 agonist/FIM program could be much greater than GLP-1 agonist use alone, producing cost-effectiveness—or even cost savings. For example, if this treatment maintained weight loss in 500 patients who have discontinued GLP-1 agonists, drug savings would exceed \$4 million per year. This program could also advance health equity in obesity treatment by addressing financial, educational, and access barriers to nutrition.

With development of GLP-1 agonist/FIM programs, might effective, cost-effective, and equitable obesity treatment be within reach? Or is the hope too large and the challenge too great? These questions can only be answered through rigorous testing of staged GLP-1 agonist/FIM approaches. At a time when clinical and public perspectives on GLP-1 agonists oscillate between positive and negative hyperbole, but with real challenges of cost, long-term tolerability, and equitable access—and when FIM shows early promise to improve nutrition-related disparities—it is time to combine and test these advances in a new paradigm that might start to curb the health, equity, and cost burdens of obesity

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2815919>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



(VOLLEDIGE) ANAMNESE: ERG BELANGRIJK BIJ DE DIAGNOSE VAN HYPERCALCIËMIE

Het melk-alkalisyndroom wordt veroorzaakt door de inname van grote hoeveelheden calcium en resorbeerbare basen en is een zeldzame oorzaak van hypercalciëmie in Nederland.

Casus: een dame, 38 jaar oud, vertoont eczeem en meldt zich aan op de dienst Spoedgevallen omwille van felle maagklachten.

- Recente voorgeschiedenis:
 - Ze vertoont sinds 6 weken maagpijn, maar aanvankelijk enkel 's nachts.
 - De pijn is sinds 1 week continu aanwezig en ze moet vaak braken.
 - Ze is tijdens deze periode enkele kilo's afgevallen.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Patiënte heeft ogenschijnlijk veel pijn, BD: 179/108 mm Hg en een hartfrequentie: 85/min.
 - De buik is soepel, maar diffuus drukpijnlijk.
- Laboratoriumonderzoek:
 - Beeld van acute nierinsufficiëntie met een kreatinineconcentratie van 311 $\mu\text{mol/l}$ (referentiewaarde: 61-113) en een hypercalciëmie van 3,21 mmol/l (referentiewaarde: 2,20-2,60).
 - Er is ook sprake van een lichte metabole alkalose (pH: 7,46; bicarbonaat: 28,7 mmol) en een licht verhoogde fosfaatconcentratie (1,34 mmol/l; referentiewaarde: 0,62-1,32 mmol/l).
- Het overig oriënterend bloedonderzoek is niet afwijkend.
- Echo van de nieren: geen aanwijzingen voor een postrenale obstructie als verklaring van de nierinsufficiëntie.
- CT-scan van het abdomen:
 - Wordt uitgevoerd omwille van de ernst van de buikpijn.
 - Er zijn geen aanwijzingen te zien voor een perforatie, maar er is wel een volumineus aspect van het duodenum.
- Mogelijke diagnosen:
 - Een symptomatische hypercalciëmie bij een primaire hyperparathyreoïdie.
 - Een maligniteit met botmetastasen.
 - Een granulomateuze ziekte waarbij als gevolg van het braken een prerenale nierinsufficiëntie was ontstaan.
- Behandeling:
 - Gebeurt met een ruim infuus, maar omwille van de acute nierinsufficiëntie besluit men om geen bifosfonaat te geven.
 - De parathyroidhormoonspiegel, de 25-hydroxyvitamine D-concentratie en de totale plasma-eiwit-concentratie zijn de dag nadien niet afwijkend.
- PET-scan: wordt gepland wegens de aanhoudende verdenking op botmetastasen bij een maligniteit of een granulomateuze ziekte als verklaring voor de hypercalciëmie.
- Er wordt besloten om omwille van de maagklachten eerst een gastroduodenoscopie uit te voeren:
 - Men vindt een ulcus in het duodenum, en daarvan wordt een biopsie genomen.
 - Patiënte wordt vervolgens behandeld met PPI's.
- Verder verloop:
 - Bij bespreking van de uitslag van de gastroduodenoscopie met de patiënte blijkt dat ze de vorige 2 weken 'wat meer' melk heeft gedronken om haar maagklachten te verlichten.
 - Na goed doorvragen vertelt ze dat ze dagelijks gemiddeld ruim 2 liter melk drinkt, en 's nachts ook nog enkele glazen.
 - Ze gebruikt bovendien frequent calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaat (Rennie) tabletten: in de laatste 2 weken in totaal 3 pakjes.
- Gevolgtrekking:
 - Het besef volgt dat er sprake is van het 'melk-alkalisyndroom' als verklaring voor de hypercalciëmie en daarop besluit men om de PET-scan af te zeggen.
 - Na rehydratie herstellen zowel de calciumconcentratie als de nierfunctie vlot.



- Verdere afloop:
 - Er wordt een helicobacter Pylori (HP) aangetoond in het biopt van het duodenumulcus.
 - Patiënt krijgt dus een eradicatiekuur voorgeschreven, en na een opname van enkele dagen wordt ze huiswaarts ontslagen.

Beschouwing:

- Meestal wordt hypercalciëmie veroorzaakt door een primaire hyperparathyreoïdie, botmetastasen bij een maligniteit of een granulomateuze ziekte.
- De hypercalciëmie ontstond in het geval van de casus echter door de inname van een grote hoeveelheid melk in combinatie met calciumcarbonaatbevattende zuurremmers om de klachten van een ulcus te verlichten:
 - Zij nam per dag in totaal bijna 4 gram calcium tot zich in de vorm van 3 liter halfvolle melk.
 - Eén glas van 150 ml halfvolle melk bevat 185 mg calcium.
 - Verder nam ze nog eens 5 gram calcium aan zuurremmers.
 - Eén tablet bevat 680 mg calciumcarbonaat.
- Is er naast de hypercalciëmie ook sprake van een acute nierinsufficiëntie en metabole alkalose, dan dient men te denken aan het melk-alkalisyndroom.

Metabole ontregeling:

- In de metabole ontregeling die bij het melk-alkalisyndroom ontstaat, lijkt hypercalciëmie de belangrijkste rol te spelen:
 - Een hoge calciumconcentratie in het bloed zorgt enerzijds voor vasoconstrictie in de nieren, waardoor de nierfunctie verstoord wordt, maar er is anderzijds ook een toename van de excretie van natrium in de nieren.
 - Het concentratiemechanisme raakt als gevolg hiervan verstoord en er is een daling van het effectief circulerend volume.
- De inname van calciumcarbonaat/magnesiumcarbonaatbevattende tabletten zorgt voor basische effecten:
 - Daarnaast draagt de daling van het circulerend volume echter ook bij aan het ontstaan van een metabole alkalose.
 - De nieren gaan namelijk bij hypovolemie meer bicarbonaat resorberen.

Klinisch beeld en behandeling:

- Met dit ziektebeeld kunnen patiënten als gevolg van hypercalciëmie uiteenlopende symptomen vertonen:
 - Kan gaan om misselijkheid, obstipatie en spierzwakte.
 - Kan ook gaan om psychiatrische symptomen, zoals agitatie en verwardheid.

- De ernst van de klachten hangt af van de hoeveelheid calcium er resorbeerbare basen die de patiënt ingenomen heeft en voor hoelang.
- De aanpak is relatief eenvoudig:
 - De inname van deze middelen moet beëindigd worden.
 - Patiënt moet behandeld worden door toediening van een ruime hoeveelheid vocht.
 - Soms is het nodig om diuretica of bifosfonaten op te starten.

Nog een beetje geschiedenis:

- Ruim 100 jaar geleden werd het melk-alkalisyndroom voor het eerst beschreven.
- De Amerikaanse internist Bertram Welton Sippy introduceerde aan het begin van de twintigste eeuw een nieuwe behandeling voor patiënten met een maag- of duodenumulcus:
 - Het regime bestond uit zuivel en alkalisch poeders waaraan calciumcarbonaat en magnesiumoxide toegevoegd waren.
 - Bleek enkele jaren later echter dat deze zogenaamde 'Sippy-kuur' gepaard ging met ernstige bijwerkingen.
 - Betrof o.a. hypercalciëmie, metabole alkalose en nierinsufficiëntie.
- Dat werd toen het melk-alkalisyndroom genoemd.



- In de jaren '80 kwamen de PPI's op de markt, en sindsdien kwam het melk-alkalisyndroom minder vaak voor.
- Het ziektebeeld zou misschien beter omschreven worden als het 'calcium-alkalisyndroom' vermits het ziektebeeld behalve door inname van melk ook kan ontstaan door een overmatige inname van calciumhoudende zuurremmers – zie de casus.

Diagnosestelling:

- Men kan de oorzaak van hypercalciëmie doorgaans achterhalen met endocrinologische tests of onderzoek naar een maligniteit:
 - De diagnose kon in het geval van de casus juist op basis van de anamnese gesteld worden.
 - Pas in de loop van de opname werd de daarvoor cruciale informatie bekend.
- Uit deze casus blijkt dat een volledige anamnese, inclusief de vraag wat de patiënt zelf gedaan heeft, om de klachten te verminderen, essentieel is.
- Er kan dus onnodige en kostbare diagnostiek voorkomen worden en de nodige tijd gewonnen worden door direct bij opname een volledige anamnese af te nemen.

Besluit:

- Bij alle patiënten met een hypercalciëmie is een gerichte anamnese naar het dieet en het gebruik van over-the-counter-medicijnen belangrijk.
- Men moet er aan denken dat patiënten met maagklachten soms zelf grote hoeveelheden zuivel en zuurremmers innemen om de klachten te verlichten.

Ned Tijdschr Geneeskd 14 september 2023 pag. 30-32.

Met dank aan dr. Willy Storms



Gynaecologie / Infectieziekten

COVID-19 EN ACUTE VULVAIRE PIJN

Casus: een dame, 36 jaar oud, biedt zich aan op de dienst Spoedgevallen met sinds twee dagen bestaande pijnlijke afwijkingen aan de vulva.

- Anamnese:
 - Ze vertoont klachten van algehele malaise, koorts, hoofdpijn en hoesten bij covid-19.
 - In haar voorgeschiedenis valt een prikkelbaredarmsyndroom te vermelden.
 - Ze geeft aan een vaste partner te hebben, maar de afgelopen maanden is ze niet seksueel actief geweest.
- Inspectie:
 - Men ziet op de labia minora twee tegenover elkaar liggende ulceratieve afwijkingen.
 - Inspectie van de vagina met een speculum is door felle pijnklachten niet mogelijk.
- Differentiaaldiagnose: er wordt gedacht aan een primaire herpesinfectie, de ziekte van Crohn, de ziekte van Behçet en acute vulvaire ulcera.
- Verdere aanpak:

- Er volgen biopten en een banale kweek en er wordt een soa-test uitgevoerd.
- Ze vertonen allen een negatieve uitslag.
- Uiteindelijke duiding van de afwijkingen: acute vulvaire ulcera uitgelokt door SARS-CoV-2-infectie.
- Behandeling: de ulcera bij deze patiënte genezen spontaan met orale pijnmedicatie en lidocaïnezalf.

Beschouwing:

- Acute vulvaire ulcera zijn voornamelijk te vinden bij jonge virgo vrouwen:
 - De tegenover elkaar liggende ulcera, zoals hier in het geval van de casus, worden ook wel 'kissing ulcera' genoemd.
 - Ze zijn klassiek voor acute vulvaire ulcera.
- Een banale kweek en diagnostiek naar veelvoorkomende soa's, zoals het herpes-simplexvirus type 1 en 2, chlamidia, gonorrhoe en syfilis zijn bij acute vulvaire ulcera aangewezen.
- Aanvullende diagnostiek naar auto-immuunziekten en inflammatoire ziekten

kan afhankelijk van de anamnese en voorgeschiedenis worden ingezet.

- Men kan naast orale pijnmedicatie en lidocaïnezalf een behandeling met een lokaal corticosteroid overwegen.

Diagnosestelling: acute vulvaire ulcera door covid-19.

Ned Tijdschr Geneesk 21 september 2023 pag. 29.

Met dank aan dr. Willy Storms



Neurologie

DUBBELZIEN EN HANGENDE OOGLEDEN BIJ EEN OUDERE MAN

Casus: een man, 73 jaar oud, bezoekt de polikliniek Neurologie omwille van episodes van dubbelzien en hangende oogleden sinds een tweetal weken.

- Anamnese:
 - Ziekte van Crohn en bronchiaal astma in de voorgeschiedenis.
 - Bij lichamelijke inspanning nemen de huidige klachten toe en bij rust verminderen ze.
- Neurologisch onderzoek:
 - Men ziet een man met vermoeibare bilaterale ptose tot een lidspleet van 8 mm.
 - Er is sprake van ongekeerde diplopie als gevolg van een parese van m. rectus lateralis links.
- Laboratorium: de TSH is niet afwijkend, dus een orbitopathie in het kader van de ziekte van Graves wordt uitgesloten.
- Differentiaaldiagnose: oculaire myasthenia gravis staat bovenaan in de lijst.

Beschouwing:

- Myasthenia gravis is een zeldzame auto-immuunziekte met als belangrijkste kenmerk spierzwakte die bij inspanning toeneemt en bij rust vermindert.

- IgG-antistoffen veroorzaken bij deze aandoening versnelde afbraak van acetylcholinereceptoren op de postsynaptische membraan van de neuromusculaire overgang:
 - Er ontstaat hierdoor een tekort aan functionele receptoren.
 - De signaaloverdracht in de spieren neemt af met als gevolg spierzwakte.
- Er bestaan 2 variante, een oculaire en een generaliseerde vorm, en bij 15% van de patiënten blijven de verschijnselen beperkt tot de oogmusculatuur.

Terug naar de patiënt:

- Er is bij patiënt sprake van een positieve ijsblokjestest waarbij men ijs aanbrengt op de oogleden:
 - De test is positief als een lidspleetvergroting van 2 mm optreedt.
 - Betreft een mechanisme dat berust op de fysiologische theorie dat de activiteit van de acetylcholinesterasen geremd wordt door de afkoeling van de skeletspiervezels.
 - De ijsblokjestest heeft een sensitiviteit van 80%.
 - Een alternatief diagnosticum is de neostigminetest.

- Uit aansluitend bloedonderzoek blijken er antistoffen te zijn tegen acetylcholinereceptoren.
- CT-scan van de hals en thorax: hiermee wordt een thymoom uitgesloten.
- Behandeling:
 - Geschiedt met pyridostigmine, waarna een evidente verbetering van de klachten optreedt.
 - Omwille van terugkerende klachten door het 'wearing off'-effect wordt de dosering verhoogd.

Diagnosestelling: oculaire myasthenia gravis.

Ned Tijdschr Geneeskd 19 oktober 2023 pag. 33.

Met dank aan dr. Willy Storms



Orthopedie

HET LACERTUSSYNDROOM: ONBEKEND EN ONDERSCHAT

Men denkt snel aan het carpaletunnelsyndroom (CTS) bij tintelingen in het n. medianusgebied, uitstralende pijn en krachtsverlies.

- Het CTS is algemeen bekend, maar de proximale compressiesyndromen van de n. medianus, zoals het lacertussyndroom, zijn veel minder bekend.
- Er blijkt bij sommige patiënten met CTS-klachten sprake te zijn van proximale n. medianuscompressie als op zichzelf staande diagnose of in combinatie met CTS.
- Ondergaan deze patiënten een operatieve CTS-behandeling, dan blijven de klachten aanwezig.

Casus: een man, 27 jaar oud, komt bij de neurochirurg terecht met tintelingen in het n. medianusgebied:

- Voorgeschiedenis:
 - Met electromyografisch onderzoek (emg) werd de diagnose 'CTS' aangetoond.
 - Patiënt onderging daarna beiderzijds een carpaltunnel-'release' (CT-release).
 - Maar de klachten bleven aanwezig' zowel aan de rechter als de linkerzijde.
- Aanvullend echografisch onderzoek: toont een kalibersprong aan van de n. medianus in de carpale tunnel.

- Behandeling:
 - Patiënt ondergaat een tweede operatie, waarin aan beide kanten opnieuw het ligamentum carpi transversum gekliefd wordt en een neurolyse van de n. medianus uitgevoerd wordt.
 - Ook daarna blijven de klachten echter duren, en daarom krijgt patiënt een nachtsplak en wordt hij verder bij de handtherapeut behandeld.
 - Een nieuw emg toont een recidief-CTS en er volgt een derde CT-release met uitgebreide neurolyse, maar deze operatie geeft ook geen verbetering.
- Verdere aanpak: hij wordt verwezen naar een hand- en polscentrum:
- Er is bij lichamelijk onderzoek sprake van zwakte bij de 'tip-pinch'-test.
 - Houdt in dat de buigkracht van de duim en wijsvinger verminderd is.
 - De sensibiteit van de proximale duimmuis (thenar) en digitus 1-3 is ook afgenomen.
- De 'scratch-collapse'-test is positief en dat past bij compressie van de n. medianus t.h.v. de lacertus fibronus (= aponeurosis van de m. biceps brachii).
- Vermoedelijke diagnose: het lacertussyndroom.

- Finale behandeling:
 - Aan beide zijden gebeurt er een decompressie van de n. medianus t.h.v. de lacertus fibrosus (lacertusrelease)
 - Dit geschiedt in 2 afzonderlijke operaties en daarna verdwijnen de klachten volledig.

Beschouwing:

- Vaak verricht men opnieuw een CT-release wanneer een eerdere CT-release geen verlichting geeft van de klachten:
 - Men moet echter ook rekening houden met een verkeerde diagnose.
 - Men moet namelijk denken aan een proximalere compressie van de n. medianus wanneer een CT-release geen effect gehad heeft.
- In het geval van een proximale n. medianuscompressie leidt een herhaalde CT-release tot onnodige ingrepen en zorgen verzuimkosten, zoals in het geval van de casus.

De N. medianus:

- Is een gecombineerde sensorische en motorische zenuw die uit de zenuwwortels C5-C8 en T1 ontspringt en door het anterieure gedeelte van de boven- en onderarm loopt:



- Zorgt voor innervatie van de spieren die verantwoordelijk zijn voor flexie van de pols, duim en vingers.
- Verzorgt daarnaast ook de sensibiteit van de duim, de wijs- en middelvinger, en vaak ook de radiale helft van de ringvinger.
- Een beklemming van deze zenuw kan leiden tot tintelingen, krachtsverlies en uitstralende pijn.
- De n. medianus kan op verschillende locaties in de arm beknelde raken.

Compressiesyndromen:

- Het bekendste n. medianuscompressiesyndroom is het carpaletunnelsyndroom.:
 - De incidentie bedraagt in Nederland 0,2% en de prevalentie 6%.
 - In 2012 werden in Nederland 22.500 release-operaties uitgevoerd.
 - De klachten houden bij 5% van de patiënten na de ingreep aan.
- De oorzaak hier kan een proximale zenuwcompressie zijn, zoals een cervicale wortelcompressie.
- Kan ook gaan om een veel minder bekende compressie van de n. medianus door structuren in het distale gedeelte van de bovenarm en het proximale gedeelte van de onderarm:
 - Kan optreden op de plaats van het ligament van Struthers, de lacertus fibrosus, de 2 buiken van de m.pronator

teres of de ligamentaire rand van de oppervlakkige buigspier van de vingers (m. flexor digitorum superficialis).

- Zo is er dan sprake van het pronator-teressyndroom, het lacertussyndroom of het anterieur-interosseussyndroom, afhankelijk van welke structuur de compressie veroorzaakt.

Het lacertussyndroom:

- Hier wordt de n. medianus distaal van de elleboog beknelde:
 - Gebeurt door de lacertus fibrosus.
 - Dit is de fibreuze peesplaat (aponeurose) van de m. biceps brachii.
- Zowel de klachten van het lacertussyndroom als van CTS worden gekenmerkt door tintelingen, uitstralende pijn, krachtsverlies en een verminderd inspanningsvermogen van de hand:
 - Toch is er een belangrijk verschil.
 - Nachtelijke tintelingen en een verdoofd gevoel in de vingers staan bij het lacertussyndroom minder op de voorgrond.
- Bij het lacertussyndroom is er dus een meer proximale locatie van de compressie:
 - Maakt dat er zenuwbanen betrokken zijn die het gevoel in de duimmuis verzorgen.
 - Verder zijn ook zenuwbanen naar de flexorspieren van de duim betrokken (m. flexor pollicis longus), naast die van

de wijsvinger (m.flexor digitorum profundus digitus 2).

- Er treedt als gevolg hiervan spierzwakte op van duim en wijsvinger:
 - Men kan dit in de spreekkamer makkelijk aantonen met de 'tip-pinch'-test.
 - Bij deze test houdt de patiënt de toppen van de duim en de wijsvinger tegen elkaar aan, terwijl de onderzoeker die uit elkaar probeert te trekken.
 - Verminderde buigkracht van de duim en wijsvinger duidt op proximale compressie van de n. medianus.
- Wanneer de patiënt helemaal geen oké-teken meer kan maken met duim en wijsvinger, dan moet men denken aan het anterieur-interosseussyndroom.
- Kunnen het sensibiteitsonderzoek en de tip-pinchtest geen uitsluitsel geven, dan kan men de scratch-collapsetest gebruiken om in de spreekkamer tussen CTS en lacertussyndroom te differentiëren:
 - De werking van de scratch-collapsetest is nog wel niet volledig duidelijk.
 - Onderzoekers denken dat stimulatie van de huid voor een remmende spinale reflex zorgt.
- CTS is een klinische diagnose en ze kan bevestigd worden met een emg, zenuwgeleidingsonderzoek of echografie:
 - Wat betreft het aantonen van het lacertussyndroom bestaat er echter weinig ervaring.



- Het emg is bovendien vaak niet afwijkend en met echografie wordt doorgaans geen kalibersprong gezien.
- Het emg blijft na een succesvolle CT-release nog lang afwijkend, soms wel tot 24 maanden:
 - Vaak zet men bij patiënten die na een CT-release klachten blijven houden ten onrechte het emg in om een recidief-CTS op te sporen.
 - Uit lichamelijk onderzoek blijkt vaak dat het lacertussyndroom de oorzaak is van de aanhoudende klachten na een CT-release.
 - De klachten verdwijnen bij deze patiënten na een lacertusrelease, een kleine poliklinische ingreep.
- De prevalentie van een proximale compressiesyndroom als oorzaak voor het aanhouden van klachten na een CT-release varieert in de literatuur tussen de 12,7% en 48%.
 - Het lacertussyndroom geeft soortgelijke klachten als het CTS, maar wordt als oorzaak van het probleem niet herkend.
 - Het aantal niet-succesvolle CTS-behandelingen kan verlaagd worden door dit syndroom tijdig te herkennen.
- Men kan met een aantal simpele tests bij het lichamelijk onderzoek onderscheid maken tussen CTS en het lacertussyndroom.
- De behandeling van het lacertussyndroom is relatief eenvoudig en kan veilig onder lokale verdoving ter hoogte van de elleboog plaatsvinden.

Ned Tijdschr Geneeskd 12 oktober 2023 pag. 28-31.

Met dank aan dr. Willy Storms

Besluit:

- Het is wellicht essentieel dat proximale compressiesyndromen van de n. medianus, zoals bij het lacertussyndroom, brede bekendheid krijgen onder algemene chirurgen, plastische chirurgen, neurochirurgen, orthopeden, neurologen, reumatologen, revalidatieartsen en huisartsen:



Pédiatrie

PNEUMONIE "COMMUNAUTAIRE" CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE MOINS DE 5 ANS

Chez les enfants âgés de moins de 5 ans atteints d'une pneumonie contractée en dehors de l'hôpital et sans signe de gravité, quand une antibiothérapie est décidée, 5 jours d'amoxicilline ne semblent pas moins efficaces que 10 jours, avec l'avantage d'une moindre exposition aux effets indésirables.

Les pneumonies (alias pneumopathies infectieuses) sont dites communautaires lorsque l'infection respiratoire basse est acquise en dehors d'un établissement de soins. Chez les enfants âgés de moins de 2 ans avec des symptômes modérés et une température corporelle inférieure à 38,5° C, une cause virale est la plus fréquente. Chez les enfants atteints d'une pneumonie bactérienne, quel que soit l'âge, le pneumocoque est la bactérie la plus fréquemment en cause.

Quand une antibiothérapie probabiliste paraît justifiée, l'amoxicilline (Clamoxy^l® ou autre) à une dose quotidienne de 50 à 100 mg/kg, en 2 ou 3 prises, est le premier choix. Des guides de pratique clinique européens préconisaient en 2017 une durée de traitement de 5 à 7 jours, principalement sur la base d'un seul essai randomisé en double aveugle chez 140 enfants.

Selon une synthèse méthodique avec méta-analyse de trois essais chez au total 723 enfants âgés de moins de 5 ans atteints de pneumonie communautaire sans signe de gravité, limiter à 5 jours la durée de l'antibiothérapie par amoxicilline n'a pas été moins efficace sur ce critère qu'une antibiothérapie de 10 jours. En outre, une antibiothérapie plus courte a été associée à une moindre fréquence de gastro-entérites aiguës dans un essai et à moins d'absentéisme dans l'entourage dans un autre essai.

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/67999/0/NewsDetails.aspx>

Met dank aan dr. Willy Storms



Pneumologie

WHAT IS PULMONARY EMBOLISM?

Pulmonary embolism (PE) is a blood clot in the pulmonary arteries, which most often results from the migration of a deep vein thrombosis (DVT) from the lower extremities through the inferior vena cava to the right heart and the pulmonary arteries. In severe cases, PE can produce a rapid increase in right ventricular afterload leading to acute right ventricular failure and obstructive shock, but PE may also present with subtle, non-specific signs and symptoms.

How common is it?

Annual age adjusted PE incidence varies by setting and roughly ranges from 39 per 100000 adults in Hong Kong to 121 cases per 100000 adults in the US, although differences in epidemiological reporting limit comparison. Incidence increases substantially with age, particularly after age 70. High and upper middle income countries have 2.4-4.8 times higher incidence of venous thromboembolism (VTE) than low and lower middle income countries, even after adjustment for VTE risk factors; the cause of this association is unclear. Incidence of PE has roughly doubled in both the UK and the US since the late 1990s. Time series analysis suggests this rise is the result, primarily, of increasing use of high resolution CTPA, which has higher sensitivity than previous diagnostic

tests such as lung ventilation-perfusion scintigraphy (VQ scan).

Why and how often is PE diagnosis missed?

Most patients with PE are diagnosed during evaluation in the emergency department, according to predominantly retrospective literature (table 1). While definitions of missed or delayed PE diagnosis vary widely across studies, research evaluating missed diagnoses tends to assess whether patients eventually diagnosed with PE had consistent symptoms during the index visit. Literature from China, Turkey, the US, and four European countries suggests 12-36% of patients with PE in emergency departments or primary care initially receive an incorrect diagnosis. Among patients with a “major” PE identified at autopsy (PE in a segmental or larger branch), only an estimated 12-32% had an antemortem PE diagnosis.

PE diagnosis is often missed because presentations are highly variable and may even be asymptomatic. A 2007 systematic review identified several elements from patients’ history and clinical examination associated with PE, including dyspnoea (positive likelihood ratio, PLR 1.4), recent surgery (PLR 1.6), prior VTE (PLR 1.5), syncope (PLR 2.4), and active cancer (PLR 1.7). While haemoptysis is associated with PE

(PLR 3.4) in patients under 50 (but not in older patients), it is present in less than 10% of cases of PE, limiting its usefulness. Although 40% of patients (range 16-51%) with PE do not have specific risk factors for PE, such as malignancy or recent orthopaedic surgery, physicians may perceive the risk of PE to be so low in these patients that risks of further PE evaluation (eg, false positive tests leading to unnecessary anticoagulation) could outweigh any benefit. Since many symptoms of PE are common and can originate from a non-PE cause, they may be attributed to more common conditions. For instance, a retrospective cohort study of 436 emergency department patients in Spain found that individuals with PE who were initially misdiagnosed often presented with fever, haemoptysis, or a pulmonary infiltrate on chest x ray. Indeed, most missed PEs are misdiagnosed as respiratory infections (43%), heart failure (27%), or exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (8%), suggesting that physicians may prematurely close the differential diagnosis in patients with dyspnoea or cough, particularly if they have a history of chronic cardiopulmonary disease such as heart failure and chronic obstructive pulmonary disease.



Table 1: Evidence of missed diagnosis of pulmonary embolism

Author	Year	Country (number of centres)	N	Study design	Diagnosis category	Proportion
Kline	2007	United States (1)	161	Prospective cohort of ED patients. Patients with delayed diagnosis all had PE related symptoms on arrival	Normal: diagnosed in ED	87.6%
					Delayed: 1-48 h after admission	12.4%
Smith	2012	United States (1)	400	Retrospective cohort of ED patients presenting with symptoms suggestive of PE	Normal: within 12 h of arrival	81.7%
					Delayed: >12 h after ED arrival	18.3%
Torres-Macho	2013	Spain (3)	436	Retrospective cohort of ED patients presenting with symptoms suggestive of PE	Normal: during initial ED visit	66.5%
					Delayed: during admission to hospital	21.6%
					Delayed: during subsequent ED visit	11.9%
Walén	2016	Netherlands (1)	261	Retrospective cohort of patients referred from primary care to pulmonology clinic	Normal: < 24 h after evaluation	82.0%
					Delayed: 24-72 h after evaluation	11.9%
					Delayed: >72 h after evaluation	6.1%
Mansell	2020	Switzerland (1)	226	Retrospective cohort of ED patients with any cardiac or pulmonary testing	Normal: within 24 h of arrival	81.5%
					Delayed: 1-30 days after arrival	19.5%

ED=emergency department; PE=pulmonary embolism.



For example, in a multicentre cross sectional study of 740 French patients with a history of COPD who were admitted to hospital with worsening respiratory symptoms, combined use of a clinical probability assessment, D-dimer, and CTPA within 48 hours of admission identified PE (that had not been diagnosed at initial presentation) in 6% of patients.

Diagnostic delay or misdiagnosis also appears to be more common in patients aged 65 or older, in people with altered mental status, or in those with cough as the main presenting symptom. Additionally, patients with less acute PE presentations, such as gradual onset dyspnoea, may be more likely to experience an initial misdiagnosis because physicians associate PE with a sudden onset of symptoms. Although two single centre Italian cohort studies concluded that gradual onset symptoms were present in only 3-6% of PE cases, a larger multicentre cohort from 12 centres in the US found that 45% of patients with PE reported a gradual onset of symptoms. In contrast, patients with chest pain, syncope, or recent surgery appear less likely to experience delay or misdiagnosis of PE.

It is unclear whether sex of the patient makes a difference in diagnostic delay. A prospective cohort study from Turkey and a retrospective cohort study from the Netherlands suggest that female patients may have longer delays to PE presentation and diagnosis, whereas two

retrospective cohort studies from Switzerland and the Netherlands found no such association.

Why does early diagnosis matter?

Randomised controlled trials show that anticoagulation therapy after PE is associated with a substantially lower risk of VTE recurrence. Observational data additionally support an association between early treatment and reduced mortality and morbidity related to PE.

For example, a prospective cohort study of 161 patients in the US who were diagnosed with PE after hospital admission from an emergency department experienced a longer median time to heparin administration (33 hours v 7.7 hours, $P<0.001$) and had more frequent adverse in-hospital outcomes, including intubation, shock, or death (30% v 8.5%, $P=0.01$) compared with patients diagnosed with PE in an emergency department before hospital admission. Similarly, in a retrospective cohort study of 2250 Australian patients who presented to an emergency department with breathlessness or chest pain, diagnosis of PE in the emergency department was associated with lower in-hospital mortality (odds ratio, OR, 0.31; 95% confidence interval, CI, 0.24 to 0.47), 7 day mortality (OR 0.32; 95% CI 0.19 to 0.53), and 30 day mortality (OR 0.3; 95% CI 0.2 to 0.44) compared with inpatient diagnosis, after adjusting for age and comorbidities. As observational trials, these studies do not control

for variables that could confound the association between diagnostic delay and adverse outcomes and cannot prove causality. Other trials support an association between delayed administration of heparin therapy and adverse outcomes among patients with PE. For example, a retrospective analysis assessed outcomes after delayed heparin administration in 400 symptomatic patients diagnosed with PE in the emergency department setting in the US. The median time from emergency department arrival to CT diagnosis was 2.4 hours (interquartile range 1.4-7.6 hours), and heparin therapy started in the emergency department was associated with lower in-hospital mortality compared with heparin started during admission to hospital (1.4% v 6.7%; OR 0.2; 95% CI 0.06 to 0.69; $P=0.009$). In patients who survived to hospital discharge compared with those who died, the median time to achieve a therapeutic activated partial thromboplastin time (aPTT) was faster (10.7 hours (interquartile range 7.7-16.6) v 20.9 hours (interquartile range 8.4-28.8); $P<0.001$). Direct oral anticoagulants (DOACs) are associated with lower rates of haemorrhagic complications compared with unfractionated heparin, but no comparable published data are available regarding PE outcomes and timeliness of DOAC administration.

Early anticoagulation may also affect long term outcomes. In a prospective cohort study of 254 patients with PE in France, delayed PE diagnosis



was associated with incomplete clot resolution on follow-up imaging at six months (OR 1.17 per 10 days; 95% CI 1.04 to 1.31). Impaired clot resolution is a risk factor for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and delayed diagnosis of PE more than two weeks after symptom onset is associated with subsequent diagnosis of CTEPH (OR 7.9; 95% CI 3.3 to 19.0).

How is PE diagnosed?

Timely, accurate diagnosis of PE depends on a clinician's initial assessment and their index of suspicion. The initial consideration of PE and decision to pursue further evaluation is considered by many the most difficult element in the diagnostic process. Correct use of decision rules can help physicians identify patients who are appropriate for D-dimer screening or who have very low probability of PE based on clinical criteria alone (eg, the pulmonary embolism rule-out criteria, or PERC, rule).

The most common symptoms of PE are dyspnoea at rest and pleuritic chest pain, although cluster analysis suggests the number and severity of presenting symptoms differ greatly based on age, comorbid conditions, and distribution of PE embolic burden. Central emboli may cause significant dyspnoea, whereas peripheral emboli may cause little or none (table 2). Dyspnoea (at rest or on exertion) has a small but significant positive likelihood

ratio for PE (PLR 1.4, 95% CI 1.1 to 1.8), whereas the PLR for pleuritic chest pain is not significantly greater than 1.17. Data on the predictive value of tachycardia for PE is mixed. A 2007 systematic review of 18 studies concluded

Table 2: Pulmonary embolism symptoms

Signs and symptoms	Prevalence (range)
Dyspnoea	
- Any	56-86%
- At rest	50-61%
- On exertion	16-27%
Chest pain	
- Any	31-70%
- Pleuritic	39-47%
- Non-pleuritic	15-17%
Cough	
- No haemoptysis	22-37%
- With haemoptysis	3-8%
Deep vein thrombosis symptoms	
- Limb swelling	7-38%
- Limb pain	6-41%
Syncope	5-26%
Fever	6-10%

that tachycardia was not significantly associated with PE diagnosis; in contrast, a 2015 analysis of the PERC dataset concluded that tachycardia was a significant predictor of PE diagnosis in patients over age 35 (odds ratio 1.5, 95% CI 1.2 to 1.9) but not in younger adults. Patients with PE may also present with isolated dyspnoea on exertion. A 2023 prospective cross sectional study in 14 Italian emergency departments evaluated 417 patients aged under 75 without prior VTE who were referred from outpatient clinics for evaluation of new severe breathlessness on exertion with or without other cardiopulmonary signs or symptoms.

Among 204 patients with isolated dyspnoea on exertion (eg, no chest pain, pedal oedema, tachycardia, or haemoptysis), 114 patients (56%) underwent CTPA owing to elevated D-dimer concentrations. In this group, nearly 20% (40/114) had PE diagnosed on CT imaging. However, since this sample consisted of patients specifically referred from outpatient clinics for unexplained new dyspnoea, these results may not be generalisable to general emergency department settings which typically have a far lower prevalence of patients with PE.

Appropriate testing for PE requires balancing its potential harms and benefits: high rates of testing in patient populations with low prevalence of PE can result in false positive diagnosis or diagnosis of small, clinically insignificant emboli (ie, overdiagnosis) for which



anticoagulation therapy may pose more risk than benefit. Further, frequent CT imaging may result in patient harms including unnecessary radiation exposure from diagnostic imaging and delays in care, as well as system-level harms, costs, and adverse environmental impacts. Guidelines thus recommend strategies to exclude PE in low risk patients without imaging. For patients with symptoms concerning for PE, the approach to diagnosis typically consists of a two step process starting with estimation of PE risk using validated decision tools or clinical judgment, followed by D-dimer screening in most patients. Patients are typically classified into low, intermediate, or high risk categories with estimated PE prevalence of 7-13%, 32-43%, and 58-72%, respectively. After pretest risk assessment, low and intermediate risk patients warrant screening for PE with D-dimer; retrospective studies suggest 10-50% of CTPA tests are potentially avoidable with appropriate D-dimer screening. Diagnostic imaging is indicated in patients with elevated D-dimer concentrations as well as in patients with high pretest probability. A 2022 individual patient level meta-analysis of 20533 patients in 16 studies found a pooled missed PE rate ranging from 0.36% to 0.58% using this two step approach, a consistent finding across different healthcare settings.

D-dimer levels increase with age, therefore the conventional D-dimer threshold of 500 ng/mL has a diagnostic specificity of less than 25% in

patients over 70. As a result, in some settings, D-dimer utilisation is low despite clinical algorithms and Choosing Wisely recommendations endorsing its use to avoid unnecessary CT scans. Several new D-dimer strategies improve test specificity and may improve use of D-dimer screening. Age adjusted D-dimer thresholds, for example, substantially improve screening efficiency with an extremely small increase (0.4-0.52%) in missed diagnoses. The YEARS and 4PEPS strategies use a bayesian approach such that patients with low pre-test probability may use a higher D-dimer threshold for subsequent imaging (eg, 1000 ng/mL), notably increasing test specificity with only a small reduction in sensitivity.

In emergency care settings, PE is often excluded without D-dimer testing in patients who are at low risk and negative for all eight clinical variables in PERC: age \geq 50 years, heart rate \geq 100 beats/min, oxygen saturation $<$ 95% on room air; unilateral leg swelling; haemoptysis, surgery or trauma within four weeks; exogenous oestrogen use; or prior VTE. This strategy was shown to be safe in the aforementioned large, patient level meta-analysis with a pooled failure rate of 0.9%. Exclusion of PE using a low risk pre-test probability by itself (ie, without PERC) has not been validated as a safe or reliable strategy.

The most common diagnostic imaging modality for PE is CTPA, which has replaced planar

ventilation-perfusion (V/Q) imaging as the gold standard in most settings because of its higher sensitivity, rapid availability, and ability to identify other acute cardiopulmonary conditions. V/Q SPECT (ventilation-perfusion single photon emission CT) is a newer scintigraphic modality that captures three dimensional images and offers equal diagnostic accuracy as CTPA while delivering a lower absorbed dose of radiation. V/Q SPECT testing for PE is widely available in some countries (eg, Canada, France, Australia) but remains rare in others.

How is it managed?

Management of PE varies widely based on haemodynamic stability and the presence of risk factors for mortality. Patients with high risk (“massive”) PE present with haemodynamic instability and typically undergo systemic thrombolysis, with surgical embolectomy or catheter based intervention reserved for patients with refractory shock or contraindications to systemic thrombolysis. Definitions of intermediate risk (“sub-massive”) PE differ but generally encompass haemodynamically stable patients with right ventricular dysfunction (eg, dilated right ventricle on imaging studies; elevated cardiac biomarker levels) or other risk factors, as measured by the simplified PE severity index. Anticoagulation and admission to hospital are standard for these patients, with more intensive interventions considered based on



haemodynamic status, clinical trajectory, and other patient factors. Patients with low risk PE (eg, haemodynamically stable, no right ventricular dysfunction, no mortality risk factors) were historically treated briefly in hospital, but recent guidelines suggest these patients can be considered for outpatient management where feasible, as this strategy has been shown to be safe and may be associated with fewer adverse events than with admission.

<https://www.bmj.com/content/384/bmj-2022-071662>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

THERAPEUTISCHE INERTIE

Introduction

Therapeutic inertia, sometimes referred to as clinical inertia, has been defined as failure to initiate or intensify therapy when therapeutic goals are not reached. It is relevant for conditions where therapeutic targets are clearly defined, the benefits of reaching those targets are well established, effective therapies are accessible, and up-to-date clinical guidelines are available.

Examples of therapeutic inertia

Hypertension

Undertreatment of hypertension is well reported in the literature, and therapeutic inertia has been identified as a major contributing factor. An analysis of global data from 1201 population studies conducted between 1990 and 2019, with 104 million participants, found that only 59% of all women with hypertension had been diagnosed, 47% were being treated, and 23% had their blood pressure controlled. In men, the rates were 49% diagnosed, 38% treated and 18% controlled. A 2018 Australian cross-sectional study, using a large national database of general practice electronic clinical records, found that among patients aged 45 to 74 years with a recorded diagnosis of hypertension who regularly visited their GP, 39% had not been prescribed an

antihypertensive drug in the last 6 months. In patients with moderate to high calculated risk of atherosclerotic cardiovascular disease, 40% were not prescribed an antihypertensive drug.

Diabetes

Therapeutic inertia has been identified as a major reason for poor outcomes in diabetes care. A systematic review of 53 studies reported the median time to treatment intensification after a glycated haemoglobin (HbA1c) measurement above target was more than one year in most studies. Some patients did not have their treatment intensified within the study follow-up period (up to 7.2 years). Therapeutic inertia increased as the number of antidiabetic drugs rose and decreased with increasing HbA1c levels.

A multi-centre, cohort study in the United States in 2018 that included 324,706 patients living with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease found fewer than 5% were receiving all 3 guideline-recommended therapies – a high-intensity statin, an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker, and a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor or glucagon-like peptide-1 receptor agonist. In a 2018 Australian general practice study involving 101,875 adults with diabetes, fewer

than 20% had all of HbA1c, blood pressure and total cholesterol at recommended target.

Hyperlipidaemia

Many patients eligible for lipid-lowering therapy to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk are inadequately treated. A systematic review of 81 European studies found that fewer than 19% of adults at highest risk of cardiovascular disease had achieved recommended lipid targets.

An analysis of 92,766 primary care patient records in a large healthcare system in the United States found that both medication nonadherence and therapeutic inertia contributed to poor disease control for cardiometabolic diseases. Of the two, therapeutic inertia was the greater contributor to poor lipid control.

Similar trends were seen in an analysis of the electronic clinical records of 61,407 Australian patients who attended general practitioners between 2013 and 2019 and were treated with statins. Therapeutic targets (defined in this study as low-density lipoprotein cholesterol less than or equal to 2 mmol/L) were met in only 36% of patients.



Other chronic conditions

There is evidence for the impact of therapeutic inertia on disease control and patient outcomes in a variety of other chronic conditions including asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, chronic kidney disease and heart failure.

Factors contributing to therapeutic inertia

Various factors have been identified that may be associated with therapeutic inertia, although the evidence for these is generally weak. Clinician factors associated with therapeutic inertia include lack of knowledge; discomfort with uncertainty about the diagnosis, therapeutic targets or evidence; and concerns about the safety of indicated treatment intensification. Studies have reported associations between therapeutic inertia and patient characteristics that include male sex, older age, lower life expectancy, multiple comorbidities (particularly psychiatric conditions), multiple medications, and clinical parameters that are close to target (e.g. blood pressure values close to normal). High patient volume and time constraints in the clinic are also reported associations.

Box 1 Factors contributing to therapeutic inertia

Health-system or practice factors

- lack of access to clinical guidelines and decision support, or lack of integration into clinical workflow
- lack of system support for planned, structured patient follow-up to review whether therapeutic goals have been met
- lack of a team-based approach to care (e.g. involving practice nurses and pharmacists)
- time constraints

Clinician factors

- reactive, rather than proactive, approach to care
- knowledge gaps
- difficulty accessing or navigating guidelines
- distrust of evidence and its applicability to an individual patient
- lack of confidence in measurement accuracy (e.g. blood pressure)
- acceptance of test results close to target
- concerns about the safety of treatment intensification
- concerns about polypharmacy, treatment burden and costs of treatment

Patient factors

- lack of awareness or denial of the disease and/or the need for treatment
- low health literacy
- absence of symptoms
- concerns about treatment burden and costs
- concerns about adverse effects
- lack of confidence in the clinician

In a focus group study, Australian general practitioners reported barriers to optimal treatment of hypertension, including uncertainty about true underlying blood pressure, distrust of measurement technology, and distrust of the evidence underpinning management. In a Dutch study, when asked why they hadn't intensified treatment for patients with blood pressure above target, general practitioners said they considered office blood pressure measurements as nonrepresentative (27%), they wanted to wait for subsequent blood pressure readings (21%), or they wanted to optimise lifestyle factors first (19%). In addition, some patients did not want to change treatment.

A survey of general practitioners across 29 countries reported patient frailty, and associated concerns about adverse drug reactions such as falls, as a barrier to starting antihypertensive treatment.

Other reasons for apparent undertreatment

There may be reasons other than therapeutic inertia that explain apparent undertreatment of chronic disease, or failure to achieve guideline-directed treatment targets in an individual patient. A guideline recommendation may not be applicable to the particular individual (e.g. a person with multiple comorbidities or limited life expectancy), or may not align with their treatment goals and preferences. Clinicians (and patients) may exercise caution in relation to



prescribing new drugs, or adding to therapeutic burden and the risk of adverse effects in people with existing polypharmacy. There may also be practical constraints to initiating or intensifying treatment, such as lack of access to monitoring or indicated medications.

Apparent inertia in prescribing may be accompanied by appropriate alternative actions by the clinician, such as provision of lifestyle advice or interventions to promote adherence to existing medication. Also, prescribing should occur within the context of shared decision-making, and while the clinician may recommend treatment initiation or intensification, the patient may choose otherwise.

Addressing therapeutic inertia

Authoritative, evidence-based treatment guidelines are an essential resource in all healthcare systems, defining the standard of care for clinical practice against which therapeutic inertia can be assessed. However, they can be unwieldy and time-consuming to access in a busy clinic. Point-of-care digital resources, such as HealthPathways and Therapeutic Guidelines, bridge the gap between detailed guidelines and daily practice by providing specific recommendations tailored to the local setting. A survey of health professionals found positive perceptions and impact of the HealthPathways resource, but noted lack of integration with clinical software. Fully integrated electronic decision support

systems, routinely extracting relevant data from clinical records and elsewhere, and offering evidence-based management advice during the consultation to both clinician and patient, may assist in addressing therapeutic inertia.

A systematic review of randomised controlled trials of interventions aimed at reducing therapeutic inertia in the pharmacological treatment of hypertension examined studies of the effectiveness of physician education and reminders, patient education and reminders, ambulatory blood pressure monitoring, physician peer visits and pharmacist-led care. Physician education and reminders, physician peer visits and ambulatory blood pressure monitoring were effective. The effectiveness of home blood pressure monitoring in addressing therapeutic inertia is supported by another review and meta-analysis, which found that compared with clinic blood pressure monitoring alone, home monitoring was associated with reduced therapeutic inertia and small, but significant, reductions in systolic and diastolic blood pressure.

A systematic review of strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes concluded that empowering nonphysician providers such as pharmacists, nurses and diabetes educators to initiate and intensify treatment independently, supported by appropriate guidelines, was the most

effective approach for mitigating therapeutic inertia and improving blood glucose control. Clinical audit, with feedback and reflection on practice, is a well-evidenced intervention to enhance health professional adherence to guidelines, and is readily implemented using data from electronic clinical records.

There is interest in the role of fixed-dose combination treatment in the management of hypertension and hyperlipidaemia. In the management of newly diagnosed hypertension, there is evidence that commencing 2 drugs, either individually or as a fixed-dose combination, is associated with reduced therapeutic inertia. A large Italian observational study of patients who started antihypertensive treatment with one drug or a combination of 2 drugs found that the majority of patients prescribed monotherapy did not progress to combination treatment in accordance with guidelines. In contrast, the majority of those prescribed more than one drug initially were likely to remain on multidrug therapy and were less likely to die or be hospitalised for cardiovascular events.



Box 2 Strategies to reduce therapeutic inertia

Optimise practice

- scheduled review appointments
- reminders in patients' clinical records
- team-based approach to care (e.g. involve practice nurses and pharmacists)
- clinician education, including peer visits (educational visiting)
- clinical record review to identify and follow up patients in whom targets have not been met
- clinical audits and reflective practice

Use tools and technology

- guidelines and electronic decision support systems integrated into clinical workflow
- mobile phone message (SMS) reminders to encourage adherence to treatment, monitoring and follow-up
- smart devices, apps and telemonitoring to assist with monitoring treatment targets
- digital dashboards in electronic clinical record systems to track prescribing and treatment targets

Empower patients

- educate patients about their disease
- engage with patients in developing care plans with agreed therapeutic goals and targets (shared decision-making)
- use ambulatory or home monitoring (e.g. blood pressure, blood glucose concentration) to corroborate in-clinic findings
- recommend strategies and aids to improve treatment adherence and persistence

Finally, clinicians may be prompted to initiate or intensify treatment by their patients, when the patient is well informed and has been engaged in the development of their care plan, therapeutic goals and treatment targets (shared decision-making). A systematic review of patient-mediated interventions to improve professional practice concluded that patient knowledge of recommended care may improve the extent to which healthcare professionals follow clinical practice guidelines.

Conclusion

Undertreatment due to therapeutic inertia is a significant contributor to suboptimal control in many chronic conditions. A range of strategies and tools can be used to reduce therapeutic inertia. Clinicians should agree on therapeutic goals with their patients and be prepared to discuss reasons for and against initiating or intensifying treatment if goals are not met. Patients should feel empowered to discuss progress on therapeutic goals and the need to initiate or intensify treatment with their clinicians.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/therapeutic-inertia.htm>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



Bronnen



MCH WEBSITE

Op onze website www.mchinfo.be kan u nog veel meer informatie vinden.

REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij MCH Focus: focus@mchinfo.be

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH
Copyright © 2024

