



PIETER BRUEGEL
Jagers in de sneeuw, 1565

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Januari 2023

nr. **384**



Inhoudstafel

Adieu meneer dokter	4
Nascholingsprogramma academiejaar 2022-2023	5
Webinars.....	5
Fysieke nascholingen	6
P.U.K. – Druivenstreek vzw	7
Medische artikels	8
Gynaecologie	8
Endometriose.....	8
Cervixkanker elimineren dank zij vaccinatie kan	12
Neurologie	22
MOTOR NEURON DISEASE, voornamelijk ALS.....	22
Dagelijkse praktijk.....	30
Kunnen gehoor- en visusrevalidatie een positieve invloed hebben op cognitie ?	30
Valkuilen bij de diagnosestelling van appendicitis.....	33
Toxicologie.....	37
De barbiedrug en bruin worden	37
Cardiologie.....	41
Combinatiepreparaat sacubitril/valsartan: rol van betekenis na doorgemaakt hartinfarct ?.....	41
Plastische behandeling	44
Medische tatoeage, meer dan een decoratie alleen, maar relatief onbekende optie.....	44
Gynaecologie Gastro-enterologie.....	49

Een oudere dame met buikpijn en zwelling in de liesstreek.....	49
Bronnen	50

Adieu meneer dokter

Had al een keer onaangename confrontaties met patiënten. Nooit erg, meestal bleef alleen een anekdote over. Slechts één keer klacht bij politie neergelegd wegens ernstige telefonische bedreiging, ook van het gezin. En het ging ocharm maar om de weigering een arbeidsongeschiktheid uit het verleden te 'dekken'.

Ongemakkelijke situaties zijn niet ongewoon bij huisartsen omdat ze geregeld worden gevraagd bij familiale conflicten, vechtpartijen, mensen onder invloed van alcohol of drugs, ernstige psychiatrische stoornissen....

Artsen genieten ook niet het privilege om daarmee te worden geconfronteerd: ook treinconducteurs, buschauffeurs, leerkrachten tijdens de oudercontacten en uiteraard politiemensen weten er van mee te spreken.

Het is ook van alle tijden, alhoewel de agressie nu volop in de mediabelangstelling staat. Natuurlijk is de tijd van toen met de bedrieglijke romantische eenvoud in het landelijke dorp definitief voorbij. De tijd dat men meneer pastoor, de notaris, de burgemeester en meneer dokter respectvol bejegende en met enige schroom, de klak in de hand, benaderde. Dat respect is getaand en de relaties zijn gelukkig democratischer geworden.

Dat neemt niet weg dat de agressie vooral in stedelijke gebieden, en wat is nog niet verstedelijkt in Vlaanderen, lijkt toe te nemen. Zo lijkt het toch als men naar de sappige verhalen in de populaire media kijkt. Zowat iedereen blijkt met een mes op zak te lopen. Familiedrama's staan op de voorpagina.

Maar waarom ligt de focus de laatste maanden op de hulpverleners? Is de toename van agressie tegen hulpverleners terug te vinden in officiële statistieken? Wordt ze overbelicht door de media wegens goed leesvoer of is er onderrapportering van de slachtoffers? Induceert de berichtgeving de gevoeligheid van de hulpverlener voor agressie?

Laten we wel wezen, de overgrote meerderheid van de agressie is verbaal. Dat is natuurlijk ook geen aangenaam werken, weinig mensen willen 'kankerhoer' worden genoemd. Alle gradaties dus, in 2015 werd wel een West-Vlaamse huisarts doodgestoken op huisbezoek bij een patiënt met psychische problemen.

Men kan er niet onderuit dat de relatie arts-patiënt onpersoonlijker is geworden. Vele artsen zijn minder dan de helft van de tijd beschikbaar en verwijzen dan naar de wachtdienst of een andere collega. Artsen die 24/7 beschikbaar zijn worden een zeldzaamheid. Een 'vreemde' arts en de patiënt missen natuurlijk elkaars referentiekader. Wat kan de patiënt verwachten van deze arts en hoe moet de arts de communicatie met deze patiënt beoordelen? Een jarenlange arts-patiënt relatie kan tegen een stootje en maakt de communicatie veel vloeiender.

Patiënten zijn ook mondiger geworden en tolereren het niet drie dagen te moeten wachten voor een huisarts. Wellicht terecht. Maar het zijn ook de artsen van de jaren dertig niet meer. Die met fiets of kar bij nacht en ontij een half uur onderweg waren voor een huisbezoek. Die waren nog meneer dokter. De tijden van fiets en kar zijn voorlopig voorbij.

Maar hoe ga je dan om met agressie?

Niet zo lang geleden werden voor artsen nog cursussen zelfverdediging georganiseerd. Best interessant en soms amusant, informatief door de algemene tips, maar wellicht weinig praktisch bruikbaar.

Sommigen hechten belang aan alarmknoppen in de consultatieruimte en vinden het voorzichtig op huisbezoek een begeleider of chauffeur bij zich te hebben. Dat geeft ongetwijfeld een subjectief gevoel van veiligheid, maar misschien is dat een vals gevoel. Een 'ongeluk' is gauw gebeurd.

Risicoanalyse voor een spreekuur of huisbezoek doet iedere arts wel onbewust. En bedacht zijn op het herkennen van alarmtekens is een pluspunt.

Zoals zo vaak gaat het om communicatievaardigheid en noties over conflictbeheersing, wanneer een en ander uit de hand dreigt te zullen lopen. Het lijkt me wel een belangrijk onderdeel bij de opleiding.

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH



Nascholingsprogramma academiejaar 2022-2023

Webinars

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

19.01.2023	<u>Titel:</u> Somatische zorg voor personen met EPA (Ernstige Psychiatrische Aandoeningen) <u>Spreker:</u> prof. dr. Mieke Vermandere <u>Moderator:</u> dr. Wouter Van Mechelen
16.02.2023	<u>Titel:</u> Palliatieve sedatie: van richtlijn tot praktijk <u>Spreker:</u> dr. Katleen Van Emelen en dr. Katharina Lobisch <u>Moderator:</u> dr. Geert Van Boxem
16.03.2023	<u>Titel:</u> Is alcohol drinken een probleem voor de huisarts? <u>Spreker:</u> prof. dr. Bert Aertgeerts <u>Moderator:</u> dr. Nele Van Pee
20.04.2023	<u>Titel:</u> Courante orthopedische klachten in de huisartsenpraktijk <u>Spreker:</u> dr. Tom De Baere <u>Moderator:</u> dr. Bart Vingerhoeds
18.05.2023	Hemelvaart – geen webinar
15.06.2023	<u>Titel:</u> Wat de huisarts anno 2023 moet weten over (jong)dementie <u>Spreker:</u> prof. dr. Mathieu Vandenbulcke en prof. dr. Jos Tournoy <u>Moderator:</u> dr. Jo Lissaerde



Fysieke nascholingen

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

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

- 14.02.2023 Titel: Seksualiteit en intimiteit in het WZC
Spreker: dr. Kristien Coteur
Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle
- 14.03.2023 Titel: Positieve gezondheid in de huisartsenpraktijk. What's in it voor de huisarts?
Spreker: dr. Geert Pint
Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle
- 11.04.2023 Paasvakantie – geen fysieke nascholing
- 09.05.2023 Titel: Labo update anno 2023
Spreker: Labo MCH
Moderator: Labo MCH
- 13.06.2023 Titel: Wat de huisarts anno 2023 moet weten over (jong)dementie
Spreker: prof. dr. Mathieu Vandenbulcke en prof. dr. Jos Tournoy
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**

26.01.2023	<u>Titel:</u> Covid / Long Covid <u>Spreker:</u> dr. Nathalie Lorent <u>Moderator:</u> dr. Vanleeuwe
23.02.2023	<u>Titel:</u> Bifosfonaten: zegen voor osteoporose, ramp voor tandartsen <u>Spreker:</u> prof.dr. Constantinus Politis <u>Moderator:</u> dr. Fonteyn
23.03.2023	<u>Titel:</u> Pijnbestrijding in chronische en terminale situaties <u>Spreker:</u> prof.dr. Maarten Moens <u>Moderator:</u> dr. Vanleeuwe
27.04.2023	<u>Titel:</u> Mantelzorgers / Zelfstandig wonen ouderen / dementie in de thuisomgeving <u>Spreker:</u> ELZ Druivenstreek, via Nathalie Jaquet <u>Moderator:</u> dr. Mortier
25.05.2023	<u>Titel:</u> Immunotherapie. Relatie met Covid-vaccin? <u>Spreker:</u> prof. An Coosemans <u>Moderator:</u> dr. De Pelecijn
22.06.2023	<u>Titel:</u> Urgenties in de oftalmologie <u>Spreker:</u> dr. Nancy Verdonck en prof.dr. Karel Van Keer <u>Moderator:</u> dr. Mortier

Medische artikels

Gynaecologie

ENDOMETRIOSE

Wat is endometriosis?

Endometriosis is a condition defined by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. It typically occurs in women of reproductive age but prepubertal endometriosis has been reported. Endometriosis is also reported in women after menopause but is thought to have developed prior to menopause. Globally, it affects 190 million women and those assigned female at birth, but a UK survey in 2017 reported that only 20% of the general public had ever heard of it. Subtypes include superficial peritoneal (as visualised at laparoscopy, and the most common type); deep (depth of penetration ≥ 5 mm); and ovarian (ovarian cysts with endometriosis content, also known as endometriomas). In women with endometriosis, 17-44% have an ovarian endometrioma. Less frequently, endometriosis occurs at other anatomical locations such as the thorax or previous surgical incision sites. Long term consequences include impaired quality of life, anxiety, depression, and self-harm. Central pathway sensitisations may also lead to chronic pain syndromes. Symptom severity is frequently discordant between

disease subtype and extent and data pertaining to natural history are limited, particularly when disease is found incidentally at laparoscopy. Prevalence estimates vary widely (box 1) because of inconsistent presentation and reliance on laparoscopy for diagnosis, access to which varies globally.

How common is it?

Prevalence estimates

A 2017 cross sectional survey of nearly 60000 women in the US estimated the prevalence of confirmed endometriosis at 6.1%, with symptom burden greatest in those aged 18-29. A 2021 population based survey in Australia reported that 6.3% of women aged 40-44 have clinically confirmed endometriosis. Population prevalence is estimated at 10%, based on prevalence estimates of pelvic pain and infertility in the general population. Prevalence in certain patient groups. In 2% to 11% of women, endometriosis is an incidental finding during surgery for other indications

Up to 50% of women presenting with infertility¹⁵ and 24-40% of those with chronic pelvic pain have endometriosis. Although endometriosis can coexist with other causes of pelvic pain, explicit discussion of these comorbidities, as well as infertility associated with endometriosis, is beyond the scope of this paper.

Why is it missed?

Clinical diagnosis is difficult, partly because the symptoms are often non-specific and may be attributed to other conditions. For example, endometriosis may mimic or cause irritable bowel syndrome. Symptoms may also be misdiagnosed as functional or psychosomatic or dismissed or normalised (for example, as painful periods). Women consistently report difficulties in convincing doctors about the severity of their symptoms; however, some women may also believe that their menstrual symptoms are normal. Despite increased public awareness and clinical education, early recognition of endometriosis remains uncommon, possibly as a result of gaps in evidence about the clinical relevance of mild disease at laparoscopy, poor



correlation between symptoms and extent of disease, the need for histological confirmation, limited laparoscopy access, and/or laparoscopy cost.

The average diagnostic delay has been reported as seven years from symptom onset to definitive diagnosis, with variation between countries (approximately eight years in both the UK and Australia). Retrospective data analysis in the UK showed that one third of patients had consulted their GP six times or more before referral, with 39% having two or more gynaecological referrals before receiving a definitive diagnosis. Diagnostic delay is even more common in adolescents, possibly because of the unfounded belief that endometriosis takes time to cause symptoms after menarche. Cultural barriers to discussing menstruation and sexual symptoms still exist and may cause reluctance or difficulty in reporting them. The lack of reliable non-invasive tests likely also contributes to delays. This is intensified by the variation and methodological quality of endometriosis guidelines, which suggest different diagnostic criteria.

Why does it matter?

Although it is unknown whether earlier treatment affects the course of endometriosis or reduces the incidence of chronic pain syndromes, endometriosis, and associated delays in diagnosis, can cause considerable suffering, distress, impaired quality of life,

economic hardship, reduced productivity, and reduced workforce participation.

In the UK, work absenteeism and healthcare costs related to endometriosis cause economic losses of around £8.2bn a year (direct treatment costs are comparable to those for type 2 diabetes and rheumatoid arthritis). Earlier diagnosis and prompt treatment might reduce psychosocial and economic burdens. According to retrospective population linked data, delayed diagnosis was associated with a reduced chance of pregnancy by 33% in those who required assisted reproductive technology.

How is it diagnosed?

Endometriosis poses a diagnostic dilemma in primary care settings, and uncertainty at initial consultations is common.

Definitive diagnosis is only possible with laparoscopy in secondary care. However, we encourage GPs to empower patients to advocate for themselves by having early, open discussions about endometriosis as a possible or likely cause of their symptoms, and about consequences and treatment options. Some women may wish to avoid definitive diagnosis with laparoscopy for mild symptoms or when their symptoms are controlled on hormonal therapies.

Improving diagnosis and non-invasive screening tools are among the top 10 research priorities for endometriosis in the UK.

Clinical features

No consensus exists about how to diagnose endometriosis clinically; however, typical gynaecological presentations include painful periods and infertility. Other common symptoms include pelvic pain (which may be cyclical) that occurs with sex, defecation, or urination, gastrointestinal symptoms which may be associated with menstruation, and systemic manifestations such as fatigue. Some patients have no pain symptoms, particularly those with infertility, which may be the presenting complaint or primary concern for some women.

Guidance from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) suggests considering a diagnosis of endometriosis in women and girls presenting with one or more of the following symptoms or signs:

- Chronic pelvic pain
- Period related pain (dysmenorrhoea) affecting daily activities and quality of life
- Deep pain during or after sexual intercourse
- Period related or cyclical gastrointestinal symptoms, in particular, painful bowel movements or rectal pain
- Period related or cyclical urinary symptoms, in particular, blood in the urine or pain passing urine
- Infertility in association with one or more of the above.



- Isolated pelvic examination in primary care is often uninformative³⁸ but, especially in deep disease, may reveal masses or signs such as reduced organ mobility and enlargement, tender nodularity in the posterior vaginal fornix, or visible vaginal lesions. Pelvic floor spasm might also be present.

Investigations

No relevant biomarkers

Although it is an active area of research, there are no biomarkers with adequate specificity or sensitivity to identify endometriosis (including CA125), according to NICE and the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).

Radiology

NICE recommends transvaginal ultrasound (TVUS) as the first line investigation. TVUS is often normal in those who are subsequently diagnosed with superficial or deep endometriosis; however, it can reliably identify those with endometriomas and exclude differentials such as non-endometriotic cysts and adenomyosis. Advanced TVUS specialists might assess for subtle features of endometriosis such as loss of mobility of the ovaries and, within the pouch of Douglas, site specific tenderness and nodularity (a sensitivity of 79% and specificity of 94% has been reported for the identification of deep endometriosis with TVUS by experienced sonographers). The

sensitivity of 3D ultrasound for deep endometriosis is 87%. However, access to specialist ultrasonography is limited in most settings. When TVUS is declined, inappropriate, or unavailable, offer trans-abdominal ultrasound (although sensitivity and specificity is lower). Ovarian and deep endometriosis may be visible on magnetic resonance imaging (MRI), but normal MRI does not exclude endometriosis.

Laparoscopy with histological confirmation

NICE and ESHRE guidance suggests that laparoscopy with histology is the gold standard for diagnosis; however, many researchers and clinicians believe that clinical and radiographical features (as above) are sufficient for diagnosis, particularly for ovarian and deep subtypes. Similarly, some guidelines (including those from ESHRE) suggest that laparoscopy may not be indicated for patients with symptoms controlled by medical treatment if the patient is in agreement with a working diagnosis of endometriosis.

How is it managed?

Primary care management

NICE recommends an initial three month trial of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs (alone or with a combined oral contraceptive pill or continuous progestogen) in primary care for pain suggestive of endometriosis. In parallel, offer holistic management for symptoms and psychological

support, individualised to patient wishes and fertility priorities, and, after asking about experience with hormonal treatment, the need for contraception, and future pregnancy planning, make shared decisions about trialling hormonal treatment (combined oral contraceptive pill or continuous oestrogen). Patient decision aids can support choice of hormonal preparation.

When to refer

NICE recommends not excluding the possibility of endometriosis if abdominal/pelvic examination, ultrasound, or MRI are normal. When clinical suspicion remains, symptoms persist, or initial management with analgesia or hormonal treatments is ineffective or contraindicated, consider gynaecology referral for further assessment and investigation. When patients have severe or recurrent symptoms, endometriomas >3 cm on ultrasound, deep endometriosis with urinary tract or bowel symptoms, or infertility with symptoms of endometriosis, consider referral to gynaecology specialists (if available, a specialist endometriosis centre).

Secondary and tertiary care management

Medical treatments such as gonadotrophin releasing hormone agonists and antagonists, alone or in addition to surgery (pre and post-operatively), may be considered to manage pain and reduce recurrence. Laparoscopic excisional/ablative surgery is the mainstay of



surgical treatment. Complex surgery for deep endometriosis involving the bowel, bladder, or ureter is best managed within a specialist endometriosis centre. Surgery may not be definitive and up to 50% of patients who have had surgery report persistent symptoms at five

years. Clinical trials are examining the risks and benefits of subtype specific surgery to improve pain, quality of life, and fertility further to inform evidence based and shared decision making.

<https://www.bmj.com/content/379/bmj-2021-068950>



CERVIXKANKER ELIMINEREN DANK ZIJ VACCINATIE KAN

Introduction

The progression of cervical cancer is well characterized (*fig 1*). High risk human papillomavirus (hrHPV) infects metaplastic cells at the cervical transformation zone and integrates into the host genome, leading to inactivation of the tumor suppressor genes p53

and Rb, cell proliferation, and accumulation of mutations. Genetic predisposition, hormonal factors, host immune response, and cigarette smoking increase susceptibility to hrHPV infection.. As persistent human papillomavirus infection is the central cause of invasive cervical squamous cell carcinoma (ICC), and pre-cancerous lesions are generally detectable,

prevention of cervical cancer relies primarily on preventing infection through human papillomavirus vaccination (primary prevention) and detecting and treating pre-cancerous lesions (also known as high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2/3) or adenocarcinoma in situ (ACIS)) before they progress to cancer (secondary prevention).

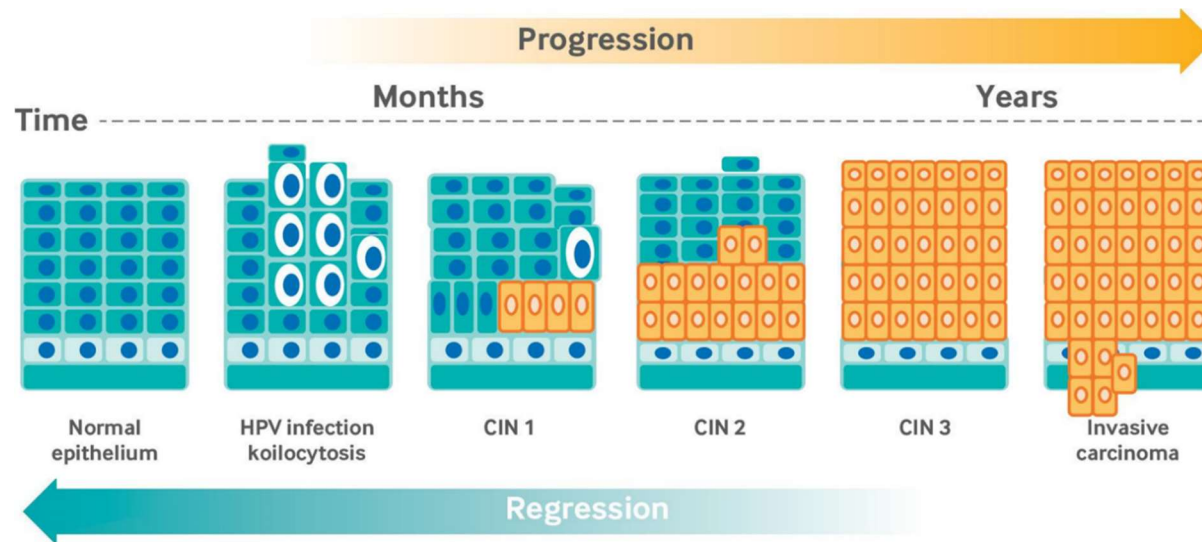


Fig 1 Progression of cervical disease after human papillomavirus vaccination. CIN=cervical intraepithelial neoplasia.



The first human papillomavirus vaccine was introduced into clinical care in 2006. Bivalent (human papillomavirus 16/18), quadrivalent (human papillomavirus 6/11/16/18), and nonavalent (human papillomavirus 6/11/16/18/31/33/45/52/58) vaccines are prequalified by the World Health Organization and widely licensed. All available vaccines provide protection against human papillomavirus 16 and 18, as approximately 70% of cervical cancers worldwide are attributable to these two virus types; the nonavalent vaccine prevents subtypes that account for an additional 19%.

WHO set a target for 194 countries to adopt human papillomavirus vaccination by 2030 in its Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. By 2020, however, only 114 countries had introduced human papillomavirus vaccines; most of these are high income countries. Less than 25% of low income countries have human papillomavirus vaccination as part of their national immunization schedules. Most gaps in the introduction and coverage of human papillomavirus vaccine are in regions of Africa and Asia where the burden of cervical cancer is also high.

Global efforts to nearly eliminate cervical cancer focus on expanding access to human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening. In this article, we summarize clinical data on the efficacy and effectiveness of human papillomavirus vaccination, its potential impact on incidence of ICC, and strategies to increase access to and uptake of vaccination for general practitioners and specialists in positions to offer human papillomavirus vaccination to individual patients and/or affect policy.

Epidemiology

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women and other people with a cervix worldwide, with a global incidence of 13.3 per 100000 in 2020. Eight of every 10 cases of ICC occur in low and middle income countries (LMICs)—a disparity driven by inequity in access to prevention and treatment of cancer. Africa has an estimated 20% of the world's ICC, about 120000 cases per year. More specifically, ICC is the leading cause of death from cancer among women in sub-Saharan Africa, which is also the global epicenter of the HIV pandemic. More than 11 million women living with HIV are in sub-Saharan Africa. In addition to many barriers in access to human papillomavirus vaccination and cervical screening, these women face a

substantially higher risk of persistent hrHPV infection. Women living with HIV are also more likely to be diagnosed as having cervical cancer or cervical pre-cancer.

Incidence of ICC in high income countries has decreased over the past three decades but remains an important public health concern. Europe is a high income region where an estimated 58169 women annually are found to have ICC (10.7 per 100000 women) and 25989 women die from ICC. By contrast, Australia will have an estimated 942 new diagnoses of ICC (7.1 per 100000 women) and 222 deaths in 2022. Figure 2 illustrates risks worldwide in relation to a high income country such as the United States. The US had 12795 new cases of ICC (7.5 per 100000 women) and 4152 deaths in 2019. The numbers have been falling in the past several decades, largely owing to screening for cervical cancer. However, serial national cross sectional household surveys indicate that guideline concordant rates of screening went down between 2005 and 2019 in the US. This drop is likely more significant than reported owing to the tendency to over-report screening in self-report studies, as well as the subsequent covid-19 pandemic.



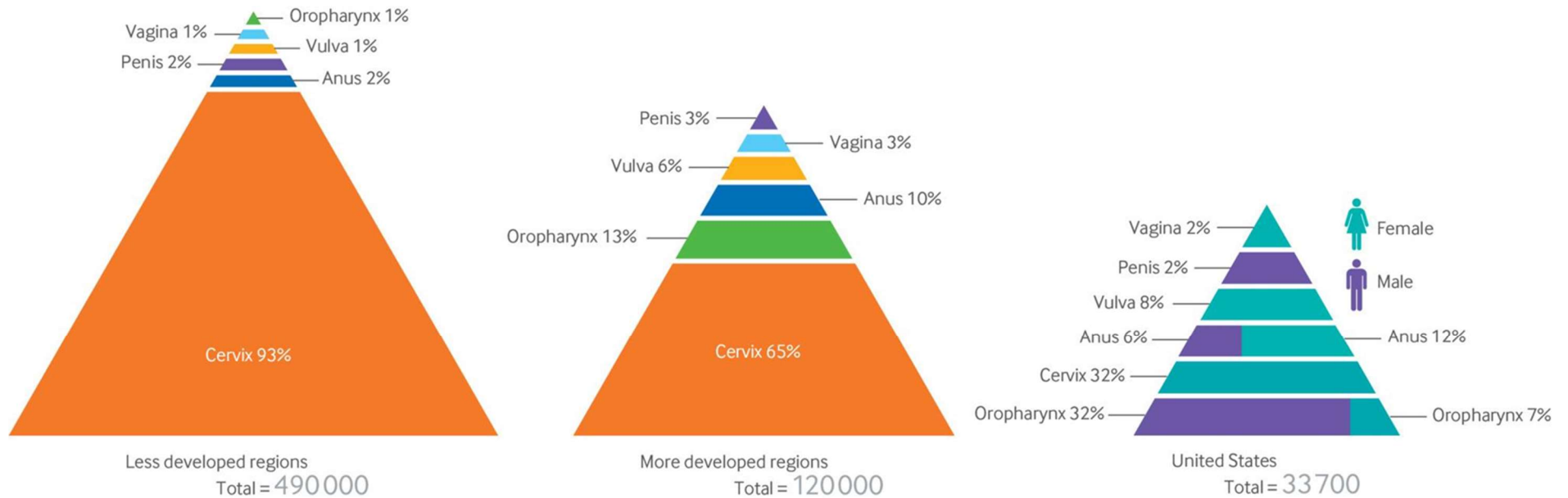


Fig 2 Numbers of human papillomavirus associated cancers.

The incidence of ICC in Asia (12.7 per 100,000) was lower than in Africa (24.6 per 100,000) but nearly twice that in Europe and the US in 2020. An upward trend in cases is noted in both sub-Saharan Africa and east Asia. The incidence in Latin America and the Caribbean was estimated at 14.9 per 100,000 women in 2020. Disproportionately higher incidence and mortality occurs in Latin America and the Caribbean, with mortality rates three times higher than in North America and accounting for 89% of ICC deaths in the Americas.

Impact of human papillomavirus on risk of cervical cancer

Extensive evidence supports the safety and efficacy of human papillomavirus vaccination for prevention of precursors of ICC. A Cochrane review included 26 trials (73,428 participants), of which 10 concluded that human papillomavirus vaccination leads to prevention of cervical pre-cancer, particularly in adolescent girls and women who were negative for human papillomavirus before vaccination. A systematic review and meta-analysis with data for more than 60 million people found that the risk of CIN2+ decreased by 51% (relative risk 0.49, 95%

confidence interval 0.42 to 0.58) among 15-19 year old female patients vaccinated against human papillomavirus and by 31% (0.69, 0.57 to 0.84) among vaccinated 20-24 year olds. Table 1 includes multiple randomized clinical trials that were designed to show safety and hrHPV 16/18 genotype specific efficacy for reduction of cervical pre-cancer (CIN2+) after bivalent, quadrivalent, and nonavalent human papillomavirus vaccination. Table 2 shows data from multiple population based observational studies using national registries or databases. Vaccine effectiveness for CIN2+ has been demonstrated with one, two, and three doses of vaccine.

Table 1 Double blinded randomized controlled trials of human papillomavirus (HPV) vaccination (three doses) and efficacy

Study author, year; location	Trial description; type of vaccine; No of doses	No of participants; vaccination age	Follow-up (years)	Efficacy (95% CI)
Future II Study Group, 2007 ³⁶ ; multinational	Quadrivalent v placebo; 3 doses	12 167; 15-26 years	3	98% (86% to 100%) CIN2+HPV 16/18 lesions
VIVIANE study (Wheeler et al, 2016) ³⁷ ; multinational	Bivalent v control; 3 doses	5747; >25 years	6.6	83.7% (47% to 100%) CIN2+HPV 16/18 lesions
PATRICIA trial (Paavonen et al, 2009) ³⁸ ; multinational	Bivalent v control; 3 doses	18 729; 15-25 years	2.9	92.9% (80% to 98%) CIN2+HPV 16/18 lesions
Huh et al, 2017 ³⁹ ; multinational	Nonavalent v quadrivalent control group; 3 doses	14 215; 16-26 years	6	97.4% (85% to 100%) CIN2+HPV 31/33/45/52/58 lesions; 100% CIN2+HPV 6/11/16/18+lesions
Costa Rica Vaccine Trial (Porras et al, 2020) ⁴⁰ ; Costa Rica	Bivalent v placebo; 3 doses	7466; 18-25 years	11	97.4% (88% to 100%) CIN2+HPV 16/18 lesions

CI=confidence interval; CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 or adenocarcinoma in situ.

Table 2 Population based observational studies of human papillomavirus vaccination (one, two, or three doses) and vaccine effectiveness

Study author, year; location	Trial description; type of vaccine; No of doses	No of participants; vaccination age	Follow-up (years)	Vaccine effectiveness (95% CI)
Pollock et al, 2014 ⁴¹ ; Scotland	National registries; bivalent; 3 doses	106 052; 20-21 years	<5	VE for CIN2 50%; RR 0.5 (0.4 to 0.63; P<0.001). VE for CIN3 55%; RR 0.45 (0.35 to 0.58; P<0.001)
Herweijer et al, 2016 ⁴² ; Sweden	National registries; quadrivalent; 3 doses	1 333 691; 13-30 years	<8	VE for CIN 2+, age <17 75%; IRR 0.25 (0.18 to 0.35). VE for age 17-19 46%; IRR 0.54 (0.46 to 0.64). VE for age 20-29: 22%; IRR 0.78 (0.65 to 0.93)
Kjaer et al, 2019 ⁴³ ; multinational	National registry; 3 doses	2084; 15-26 years	12	CIN2+ VE 100%; IRR 0.0 (0.0 to



Study author, year; location	Trial description; type of vaccine; No of doses	No of participants; vaccination age	Follow-up (years)	Vaccine effectiveness (95% CI)
				0.0)
Brotherton et al, 2019 ⁴⁴ ; Australia	National registries; quadrivalent; 1, 2, and 3 doses	250648; ≤15 years	<7	HR for CIN2+: 1 dose 0.65 (0.52 to 0.81); 2 doses 0.61 (0.52 to 0.72); 3 doses 0.59 (0.54 to 0.65)
Racey et al, 2019 ⁴⁵ ; Canada	Provincial registries; quadrivalent; 1 and 3 doses	192659; 9-14 years	7	VE for CIN2+: ≥1 dose 56.6% (42.1% to 67.7%); 3 doses: 57.9% (43.2% to 69.0%)
Rodriguez et al, 2020 ⁴⁶ ; United States	US database; quadrivalent; 1, 2, and 3 doses	133082; 9-26 years	5	HR for CIN2+: 1 dose 0.64 (0.47 to 0.88); 2 doses 0.72 (0.54 to 0.95); 3 doses 0.66 (0.55 to 0.80)
Shiko et al, 2020 ⁴⁷ ; Japan	Japanese Cancer Society database; bivalent; ≥1 doses	34281; 12-16 years	<5	CIN2+ VE 76%; RR 0.24 (0.10 to 0.60)
Verdoordt et al, 2020 ⁴⁸ ; Denmark	National registries; quadrivalent; 1, 2, and 3 doses	590083; ≤16 years	<9	VE for CIN2+ 57%

CI=confidence interval; CIN2+=cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 or adenocarcinoma in situ; RR=relative risk; IRR=incidence rate ratio; HR=hazard ratio; VE=vaccine effectiveness.

Given these positive results, interest is increasing in how vaccination programs may reduce the incidence of ICC through herd immunity and achieve the near elimination of cervical cancer. Australia’s national human papillomavirus vaccination program started in 2007 for girls aged 12-13 and in 2013 for boys the same age, with catch-up to age . A review of epidemiologic studies in Australia found a decline in the national incidence of CIN2+/ACIS in women up to age 29. The authors estimated that 72% of cervical cancers would be

prevented by quadrivalent human papillomavirus vaccine and an additional 15% prevented by the introduction of the nonavalent vaccine. Australia’s prevention program of vaccination and screening is on track to lower ICC incidence to below four per 100000 women by 2035, making the country the first to nearly eliminate cervical cancer.

Data from 2006 to 2017 from Sweden’s national human papillomavirus vaccination program in girls and women aged 10-30 years were used to

assess for risk of ICC, specifically. In a female population of more than 1.6 million, Sweden had 538 cases of ICC in the unvaccinated population compared with 19 cases in the vaccinated (at least one dose) population. The adjusted incidence rate ratio was 0.12 (95% confidence interval 0.00 to 0.34) and 0.47 (0.27 to 0.75) for those vaccinated before age 17 or between 17 and 30 years, respectively.

A modeling study examined the effect of England’s national human papillomavirus vaccination program that started in 2008 in 12-



13 year old girls with catch-up to 18 years. It showed a risk reduction of 97% (95% confidence interval 96% to 98%) for CIN3 and 34% (25% to 41%) for cancer in the cohort vaccinated at ages 12-13 years. A reduction in risk was also seen in those vaccinated in the catch-up group of up to 18 years. Outcomes were based on data from 20-30 year old women, a population with low rates of cervical cancer.

Japan's initial human papillomavirus vaccination program for 12-16 year old girls started in 2010 and showed a decline in human papillomavirus 16/18 CIN2-3/ACIS from 48% to 33%, especially in women first vaccinated before age 20.54 Japan suspended its human papillomavirus vaccination program in 2013 (see "Barriers to vaccination" below) and restarted it in 2022. The suspension is estimated to have led to an additional 24600 to 27300 diagnoses of cervical cancer and 5000-5700 deaths from cervical cancer.

Guidelines and recommendations

Several national and international vaccination schedules include human papillomavirus vaccination for primary prevention of cervical cancer, other human papillomavirus related cancers, and genital warts. As of December 2021, all European Union/European Economic Area countries had human papillomavirus vaccination in their national vaccination schedules. Rwanda was the first African nation to implement a comprehensive human

papillomavirus vaccination program in 2011 and is the only African country to meet the WHO target of a 90% vaccination rate for girls by age 15. Whereas less than a decade was needed for 80% of high income countries to adopt human papillomavirus vaccination, only 41% of LMICs have been able to do so.

All recommendations call for a two dose human papillomavirus vaccination schedule for girls aged 9-14 years, although the starting age varies across countries. If vaccination starts after age 15 or if the individual is immunocompromised, most recommendations are for three doses of vaccine. These parameters are similar across countries with national programs, whether high income countries or LMICs. Catch-up vaccination of adults up through 26 years of age for those who have not previously been vaccinated or completed their vaccination series is recommended in most countries, but it is not included in all national programs.

The focus for most national programs is the younger adolescent group, although the nonavalent vaccine is licensed for use up to age 45 years in many countries. The US Centers for Disease Control and Prevention recommends shared decision making between patients and healthcare providers regarding vaccination for adults aged 27 through 45 years, as the public health benefit of human papillomavirus vaccination in this age range is minimal. By

contrast, the American Cancer Society does not recommend vaccination in the 27-45 age group, citing lower effectiveness and low potential for prevention of cancer for this group. Ethical dilemmas exist regarding vaccination of older women and boys when access to vaccination is limited in the target adolescent female populations in LMICs, where the burden of cervical cancer is highest, vaccination rates are lowest, and reduction of cervical cancer is the main goal.

Assuming optimal supply and demand for human papillomavirus vaccination, the HPV-FASTER proposal describes an approach to offer catch-up vaccination to 26-45 year olds in combination with targeted cervical cancer screening to accelerate the near elimination of cervical cancer in central and eastern Europe, Latin America, Asia, and some parts of Africa. The proposal indicates that systematic vaccination of women up to age 30, continued opportunity to vaccinate women up to 45-50 years, and an abridged number of visits for human papillomavirus based cervical cancer screening may be a cost effective strategy. Cost effectiveness data from France indicate that 34% of ICC could be averted with vaccination up to age 40 years.

A one dose human papillomavirus schedule can reduce infection and early stage disease according to nested observational and pilot studies (table 2). In April 2022 WHO's Strategic



Advisory Group of Experts on Immunization updated its human papillomavirus vaccination dosing recommendations as follows: one or two doses for the primary target of girls aged 9-14 years; one or two doses for young women aged 15-20 years; two doses separated by six months for women older than 21 years. A three dose schedule, if feasible, is still recommended for immunocompromised individuals, including women living with HIV. If countries adopt this new single dose recommendation, barriers related to cost and access to vaccination could be overcome, especially in LMICs with low vaccination coverage.

Gender neutral vaccination programs

WHO's recommendation also allows for boys and men to get human papillomavirus vaccine on the same schedule as girls and women. Gender neutral human papillomavirus vaccination programs, which include both boys and girls, provide several benefits including more rapid population impact through herd immunity, indirect protection of unvaccinated women, and direct protection of boys and men, including men who have sex with men. Although many high income countries have gender neutral human papillomavirus vaccination programs, around two thirds of the countries that provide human papillomavirus vaccine to adolescents do so only for girls.

The human papillomavirus vaccination guidelines of the American Society of Clinical

Oncology (ASCO), which stratify recommendations on the basis of resource settings, support extension of vaccination to boys in high resource settings if vaccine coverage is low (<50%) in the priority 9-14 year old female population. This is because the cost effectiveness of vaccinating boys for the purpose of cervical cancer prevention is low, unless vaccine coverage in the target population (girls aged 9-14 years) is also low. Similarly, in resource limited settings, if human papillomavirus vaccination of girls is above 50%, ASCO recommends against vaccination of boys as this strategy is not thought to be cost effective for cervical cancer prevention, specifically. However, if resources allow, human papillomavirus vaccination can be extended to boys to prevent other human papillomavirus related cancers, and modeling shows that a gender neutral approach is cost effective when considering these cancers.

Several studies have confirmed the cost effectiveness of a gender neutral strategy when considering the impact on all human papillomavirus related diseases, including penile and oropharyngeal cancer. The US, Australia, and about half of European countries currently include boys in vaccination programs. No country in Africa offers human papillomavirus vaccination to boys as part of its national program.

Barriers to vaccination

Despite robust safety and clinical efficacy data, global human papillomavirus vaccination coverage for girls is approximately 18% for a first dose and 13% for series completion. The WHO goal for human papillomavirus vaccination is 90% of girls fully vaccinated by their 15th birthday, but few countries have met or are anywhere close to this goal. Whereas countries such as Australia and the UK have high human papillomavirus vaccination coverage, the US is far from its goal of 80% coverage for boys and girls aged 13-15 years. Human papillomavirus vaccination is marked by disparities, with much lower uptake in LMICs where the burden of ICC is highest; few of these countries even offer human papillomavirus vaccine as part of their national immunization schedules. Figure 2 illustrates global differences in human papillomavirus associated cancers.

Global human papillomavirus vaccination coverage dropped for the first time in 2020. Most affected were the Americas and Africa; by contrast, other areas had small increases. Owing to a drop in well child visits, which persists to date, the US provided several million fewer doses of human papillomavirus vaccine in 2020-22 than would be expected on the basis of 2019 levels. Several factors related to supply and demand account for low uptake of human papillomavirus vaccination, even before the pandemic. On the supply side, the cost of human papillomavirus vaccines makes them



unaffordable for many LMICs and disproportionately accessible to high income countries. A previous worldwide shortage of the vaccines limiting availability for LMICs has abated, and efforts by Gavi, the Vaccine Alliance, WHO, and other organizations to provide the vaccines at dramatically lower costs have increased access in LMICs. Finally, a continued logistic barrier to administration of vaccine is that currently licensed human papillomavirus vaccines all require refrigeration.

On the demand side, misinformation, cultural views on sex, and mistrust of the medical system have contributed to low confidence in the vaccine by parents. Programmatic problems have further limited demand in some areas. Some countries have experienced unsubstantiated safety scares around the vaccine, which led to drops in coverage. In 2013 the national immunization program in Japan was suspended owing to reports of adverse events in girls, leading to vaccination rates going from 70% to less than 1% of eligible girls. After further safety data, reassurance from WHO, insistence from Japanese academic societies, and Japanese data indicating that similar symptoms occurred in unvaccinated girls, the program was restarted in 2022. The importance of the voices of political and public health leaders was also shown when a national information campaign helped Denmark's human papillomavirus vaccination rates to rebound four years after negative media coverage

started in 2013. Pan American Health Organization countries are using monitoring of social media and proactive social media campaigns to manage negative information and rumors that have been associated with low vaccination uptake in the region.

In settings where limited supply is not a problem, demand plays a role in how individuals access a vaccine. Delegation of promotion of vaccine to individual providers or even the manufacturers has been less effective than centralized and integrated efforts. In particular, promotion by industry seems to have unsettled some parents. School located provision reliably yields the highest coverage, but many countries continue to rely on provision in primary care settings or pharmacies.

Opportunities to reduce the barriers discussed above include securing sufficient and affordable vaccine doses, school located delivery of vaccination, registries, innovations in communication to combat misinformation about vaccines, and implementation of supportive national recommendations and policies. Community based strategies should also be present for girls who do not attend school. New recommendations for one dose vaccination schedules in adolescent girls will help to mitigate problems with high cost and potential shortages if adopted widely and may increase demand if only a single dose is needed. Changes in the formulation of vaccines to limit

need for refrigeration and co-formulation with other vaccines will also increase access.

Owing to controversies about human papillomavirus vaccination, proactive television, radio, or social media communication strategies to quickly combat rumors and misconceptions are needed. Improving provider recommendations will build confidence about and demand for the vaccine. Increasing public understanding of the impact of human papillomavirus vaccination on the risk of cervical cancer and other anogenital and head and neck cancers may provide an additional impetus for vaccination. Traditional venues for awareness campaigns must be adjusted by understanding how women and parents obtain information online and working within these platforms. Strategies that benefit LMICs may also work in high income countries to reach historically marginalized girls and women with less access to vaccination and screening and higher risk of cervical cancer.

Combined human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening

WHO and US, European, and Australian organizations have called for the near elimination of cervical cancer. A statistical modeling study based on high quality cancer registry data of worldwide trends in ICC developed from the International Agency for Research on Cancer's Cancer Incidence in Five Continents series shows a way forward.



According to data from 37 registries in 20 countries, with no changes in rates of human papillomavirus vaccination or cervical cancer screening, the annual number of ICC cases globally will increase from an estimated 600 000 in 2020 to 1.3 million in 2069 as a result of increases in population, aging, and underlying risk factors for exposure to hrHPV. An estimated 44.4 million women will be diagnosed as having ICC during this time period, with two thirds of these cases being in LMICs. However, assuming a rapid scale up of human papillomavirus vaccine coverage to more than 80% of adolescent girls along with continued or increased screening for cervical cancer in adult women, an estimated 13 million cases of ICC could be averted in LMICs. This type of global strategy could lead to an incidence of ICC of less than four per 100 000 women across all countries worldwide—similar to the proposed WHO goal for the near elimination of cervical cancer. Secondary prevention through screening for cervical cancer remains essential to prevention of ICC, especially in older women and women living with HIV because these women either are not eligible for vaccination or have a higher risk of cervical pre-cancer and cancer.

WHO's near elimination plan's foundation is based on attainment of several of the sustainable development goals such as ending poverty, ensuring access to sexual and reproductive healthcare, gender empowerment,

and reduction of inequality among countries. Interventions specific to cervical cancer include primary prevention through human papillomavirus vaccination in 9-14 year olds and secondary prevention in women over 30 years old through screening and treatment of cervical pre-cancer.

The need for innovation in cervical cancer screening will remain relevant even in countries that reach high vaccination rates, as high vaccination coverage may eventually reduce the accuracy of current cervical cancer screening methods. As cervical cancer becomes rarer, the ability of our screening tests to detect cases will drop and the rate of false positive screening results and associated over-testing, over-treatment, and avoidable harms will increase. Although data on the beneficial effect of widespread human papillomavirus vaccination are compelling, no country is at the stage to consider reducing screening for cervical cancer as a result of human papillomavirus vaccination, particularly with lapses in preventive healthcare with the covid-19 pandemic.

Emerging vaccine options

In 2022 the Serum Institute of India announced the development of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus vaccine (estimated cost of \$2.50 to \$5.00 per dose) which will become available in India in 2023 and for export in 2024. Given that cost has been a major barrier to expansion of human papillomavirus vaccination

coverage, the availability and efficacy of this new vaccine will be a major game changer in efforts to prevent cervical cancer. A phase 3 clinical trial for an 11 valent prophylactic vaccine is ongoing in China (ClinicalTrials.gov NCT05262010). Several trials of next generation vaccines are planned or ongoing using L2 rather than the currently licensed vaccines with L1 virus-like particles to develop an antigen response, meaning that the vaccine will probably not require refrigeration and allowing cross protection over multiple genotypes.

Additional clinical trials of currently licensed human papillomavirus vaccines are being conducted with focus on populations at risk such as transplant recipients (NCT03036930) and people with HIV (NCT04982614, NCT05495906), as well as dose reduction studies in adolescents, people with HIV, and boys and men (NCT03728881, NCT04688476, NCT03943875, NCT03832049, NCT05495906, NCT05173324, NCT04953130). Further research into use of the nonvalent vaccine as an adjuvant to excision for cervical pre-cancer is ongoing (NCT03848039).

Therapeutic vaccines studies using cell mediated immunity against existing infection have shown little success to date. Current trials are studying novel vaccines for adjuvant treatment of cervical cancer and other diseases caused by human papillomavirus (NCT04800978, NCT04084951, NCT02405221,



NCT04432597, NCT00788164, NCT0341848, NCT03947775).

Conclusion

Human papillomavirus vaccination is highly effective in preventing infection with the virus, cervical pre-cancers, ICC, and several other diseases. The near elimination of cervical cancer is possible in countries with robust uptake of the vaccine. Opportunities to increase the uptake of human papillomavirus vaccine exist in several domains. However, vaccine distribution continues to be inequitable among and within countries according to income, race/ethnicity, and gender. Given global disparities, most LMICs will be delayed by decades in achieving, or will never achieve, near elimination of cervical

cancer. The covid-19 pandemic has further set some countries back. Deliberate action will be needed to unwind these deeply rooted inequities. Inaction will only perpetuate them, further widening the gap between countries and people of wealth and those who are less privileged.

ICC is a preventable cancer affecting millions of women worldwide. Near elimination of ICC will require new partnerships between leaders in public health, governments, non-governmental organizations, communities, and patient advocates along with the healthcare teams who see patients. Advancement of the single dose strategy, development of low cost vaccines, co-formulation of human papillomavirus vaccine

with other routine vaccines that do not need refrigeration, and combating vaccine misinformation are areas of necessary research and policy change. Action in these areas and other initiatives to increase the supply of and demand for human papillomavirus vaccination, particularly in marginalized or remote populations and LMICs, are essential.

<https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-070115>



Neurologie

MOTOR NEURON DISEASE, VOORNAMELIJK ALS

What you need to know

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS, a form of motor neuron disease) was previously considered rare, but incidence is expected to increase by 30% by 2040

ALS is a multisystem disease that commonly causes cognitive and behavioural changes; up to one quarter of patients meet the criteria for dementia

Diagnostic delay may reduce access to treatment and support that could improve survival and quality of life; refer urgently for expert assessment patients with asymmetrical painless progressive weakness or unexplained changes to swallowing

Motor neuron disease (MND) represents a group of neurodegenerative disorders that feature progressive motor weakness of limb or bulbar muscles (ie, those innervated by the lower brain stem). Classically, three distinct MND phenotypes are described, and these present along a spectrum of upper and lower motor neuron dysfunction, with increasing recognition of non-motor features.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) represents 85% of all MND cases, and features a combination of upper and lower motor neuron

dysfunction. Primary lateral sclerosis (PLS) presents with upper motor neuron dysfunction, with substantial muscle spasticity. Primary muscular atrophy (PMA) presents with lower motor neuron dysfunction, with flaccid weakness and muscle atrophy. ALS is typically associated with rapid clinical decline, with survival typically 3-4 years from symptom onset, but PMA and more so PLS are associated with longer survival. This article focuses primarily on ALS.

Why should non-neurologists know about ALS?

People with ALS often experience challenges in getting the right diagnosis (box 1). Most patients visit their general practitioner first, typically with mild symptoms such as cramps, balance disturbance, reduced dexterity, or subtle cognitive changes including apathy. The time from symptom onset to diagnosis ranges from 10 to 16 months, and signs often go unrecognised, with patients referred to other specialists, or given misdiagnoses. Despite attempts to improve awareness in primary care, many doctors remain unfamiliar with the core features of ALS. Patients are often given a diagnosis of degenerative spinal disease, with 12% of ALS patients undergoing inappropriate surgery, which may lead to accelerated

functional decline, increased levels of distress and anxiety for patients and their carers, and higher costs for health systems. Guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence, European Academy of Neurology, and American Academy of Neurology emphasise early recognition and priority referral to an experienced centre for assessment. This allows early access to disease modifying therapies, clinical trials, and multidisciplinary support, which may improve survival and quality of life. Primary care doctors, as the gateway to medical contact, can be critical in reducing delays.

Box 1

2020 Gold Coast Criteria for ALS

Criteria for diagnosis of ALS

Progressive motor impairment documented by history or repeated clinical assessment, preceded by normal motor function, and Presence of upper and lower motor neuron* dysfunction in at least one body region,** (with upper and lower motor neuron dysfunction noted in the same body region if only one body region is involved) or lower motor neuron dysfunction in at least two body regions, and Investigations excluding other disease processes.***



**May be either clinical examination findings or features of active and chronic denervation using needle electromyography (EMG)*

***Body regions are bulbar, cervical, thoracic, and lumbosacral*

****Table 1 lists suggested investigations to exclude other disease processes*

How common is ALS?

MND/ALS is a rare disease with a global prevalence of around 4.5 cases per 100000, increasing to 12 to 15 per 100000 in high income settings, comparable to the prevalence of glioblastoma multiforme, the most common malignant brain tumour. ALS presents most commonly in the sixth and seventh decades of life and is 1.3 times more common in men than women. In 2016, global deaths from ALS increased by 8%, rising to 14% in countries with a high sociodemographic index (SDI), and 22% in nations with a moderate SDI. By 2040, global incidence of ALS is estimated to increase by 31%, and by 50% in China and Iran.

What causes ALS?

For most people, ALS occurs sporadically. Around 10% develop it as a result of mutations in chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72), or less commonly the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene. In approximately 15% of patients with no reported family history, the cause is eventually determined to be genetic, highlighting the need to consider routine genetic testing in people with apparently sporadic disease. The cause of sporadic ALS remains unclear, although it has been suggested that ALS results from a multistep process requiring six “hits” prior to disease onset. Two of these “hits” are from gene mutations, but the other four are unknown. Some “hits” may occur because of multiple risk genes, such as UNC13A, and ALS is more common in families with a history of significant neuropsychiatric or neurodevelopmental disorders. Environmental risks may be another contributing factor. One systematic review suggests that some individuals with high lifetime levels of physical activity (notably those playing professional sports with recurrent concussive or cervical traumas) are at an increased risk of disease.

How does ALS present?

ALS is a syndrome of initially localised, typically painless and progressive weakness, though different patterns of upper and lower motor neuron dysfunction may occur (fig 1). Limb onset ALS occurs in around 60% of patients, with asymmetric muscle weakness and atrophy occurring, often in the dominant limb, before spreading to the contralateral limb. Seventy per cent of patients present with limb weakness, approximately half with shoulder girdle and intrinsic hand muscle weakness, and half with asymmetric lower limb weakness. Around 30% of individuals present with bulbar onset ALS with a combination of progressive dysphagia and dysarthria, sometimes referred to as progressive bulbar palsy. Dysphagia for dry crumbly food or thin liquids is common; however, subtle symptoms may include unexplained weight loss or increased eating time. Dysarthria may manifest as a change in diction or pitch, with hypernasality depending on the extent of upper or lower motor neuron involvement. A recognised molecular link exists between frontotemporal dementia (FTD) and ALS, resulting in 10-15% of patients presenting with significant behavioural and cognitive disturbances either before or alongside their motor weakness.



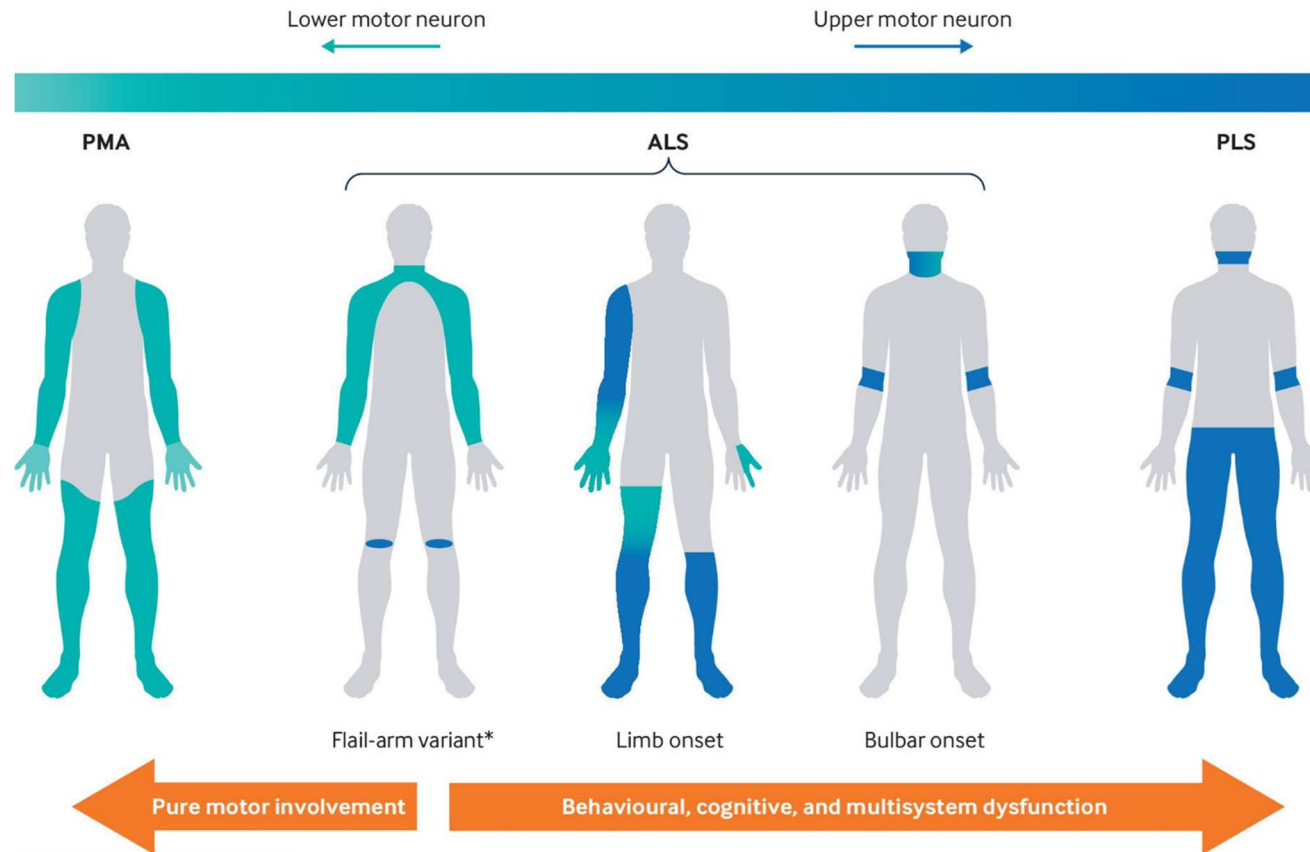


Fig 1
 Different clinical phenotypes and examination findings across the spectrum of motor neuron disease. Green = greater involvement of lower motor neurons; blue = greater involvement of upper motor neurons. PMA = progressive muscle atrophy; ALS = amyotrophic lateral sclerosis; PLS = primary lateral sclerosis.
 *A flail-arm variant is displayed, a flail-leg variant may also present

What examination findings should prompt consideration of ALS?

The combination of upper and lower motor neuron findings in a limb or the bulbar region (eg, a wasted tongue and presence of a jaw jerk) should prompt consideration of ALS. The presence of a split hand (fig 2) has a high specificity (around 95% compared with healthy controls) for ALS, and is characterised by

wasting of the lateral (thenar) side of the hand and preservation of the medial (hypotenar) side. Patients may develop widespread fasciculations, often more obvious proximally, though fasciculations in the absence of weakness should be interpreted with caution as this is common in healthy individuals. Upper motor neuron dysfunction may manifest more subtly, with spastic (“high pitched”) dysarthria,

slower walking, and impaired fractioned finger movements, accompanied by clonus, hyper-reflexia, and extensor plantar responses. Cognitive and behavioural disturbance is increasingly recognised in ALS, and combined with motor dysfunction, substantial apathy, disinhibition, or emotional lability is linked with frontal lobe dysfunction associated with ALS-FTD spectrum disorder.

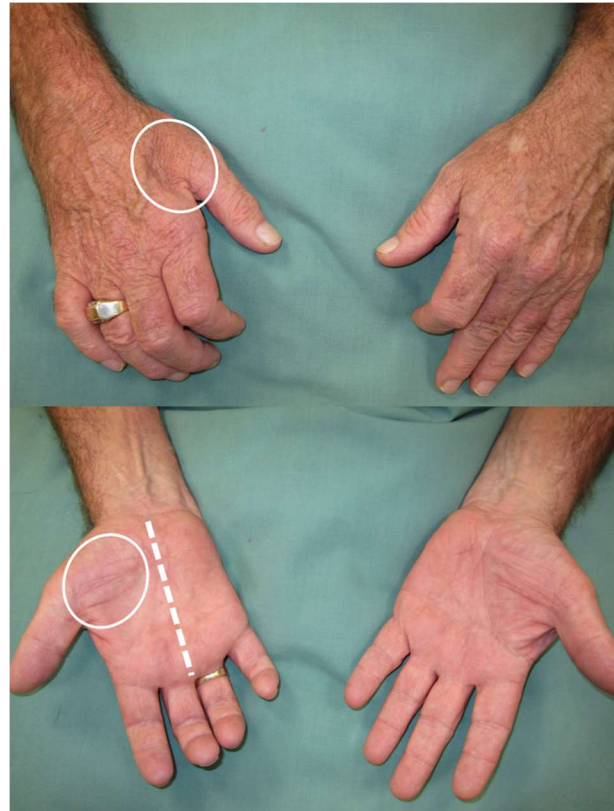


Fig 2
The split hand sign in ALS. Circles indicate wasting within the first dorsal interosseous muscle (top) and thenar muscles (bottom). Broken line highlights the discrepancy between the wasted thenar side of the palm and the more preserved hypothenar side. Muscle is preserved on the contralateral side, typical of the initial asymmetric presentation of ALS

Does ALS only affect muscles?

Up to half of those with ALS develop some cognitive impairment, with 25% eventually meeting the criteria for FTD. The commonest cognitive and behavioural abnormalities are executive dysfunction and apathy, respectively, both being associated with poorer survival. Eighty per cent of patients experience significant anxiety and 20% develop psychosis. Screening for these symptoms should be routinely considered; the Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen takes around 10 minutes to complete. Other non-motor symptoms may include hypermetabolism associated with weight loss, sleep disruption, and autonomic dysfunction.

What other conditions should be considered?

Up to two thirds of patients receive an alternative diagnosis prior to ALS⁵; however, only 6% of those with ALS subsequently receive an alternative diagnosis. In those without a combination of upper and lower motor neuron signs, an alternative diagnosis should always be considered. The list of disorders that may mimic ALS is extensive; however, several of the disorders are treatable or less aggressive than ALS, and these often have distinguishing clinical features (table 1, fig 3).



Table 1 Differential diagnoses of ALS, with clinical features and suggested investigations

Differential diagnosis	Clinical phenotype	Helpful test
Multifocal motor neuropathy	Highly asymmetric and upper limb wasting with distal weakness	<ul style="list-style-type: none"> • Nerve conduction study (conduction block) • Anti-ganglioside antibodies
Cervical spondylotic myeloradiculopathy	Significant sensory symptoms +/- urinary dysfunction	<ul style="list-style-type: none"> • Magnetic resonance imaging cervico-thoracic spine
Immune/inflammatory myopathy	Very high creatine kinase	<ul style="list-style-type: none"> • Myositis associated antibody panel • EMG • Muscle biopsy
Myasthenia gravis	Symptoms worsen as day progresses, periods of symptom remission. Bulbar weakness with ptosis	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-acetylcholine receptor antibodies • Muscle specific kinase antibodies • Repetitive nerve stimulation
Inclusion body myositis	Weakness of finger flexors (typically spared in ALS)	<ul style="list-style-type: none"> • Muscle biopsy • Anti-NT5C1A antibodies • EMG
Kennedy's disease (spinobulbar muscular atrophy)	Male sex Fasciculations and wasting of tongue Gynaecomastia/testicular atrophy	<ul style="list-style-type: none"> • Gene testing for mutation in androgen receptor (<i>AR</i>) gene
Peripheral nerve hyper-excitability syndrome	Prominent cramps and fasciculations without substantial weakness	<ul style="list-style-type: none"> • Voltage gated potassium channel antibodies • EMG to assess for spontaneous motor unit activity
Toxic/heavy metal neuropathy	Wrist and finger flexor weakness	<ul style="list-style-type: none"> • Heavy metal studies • Nerve conduction studie



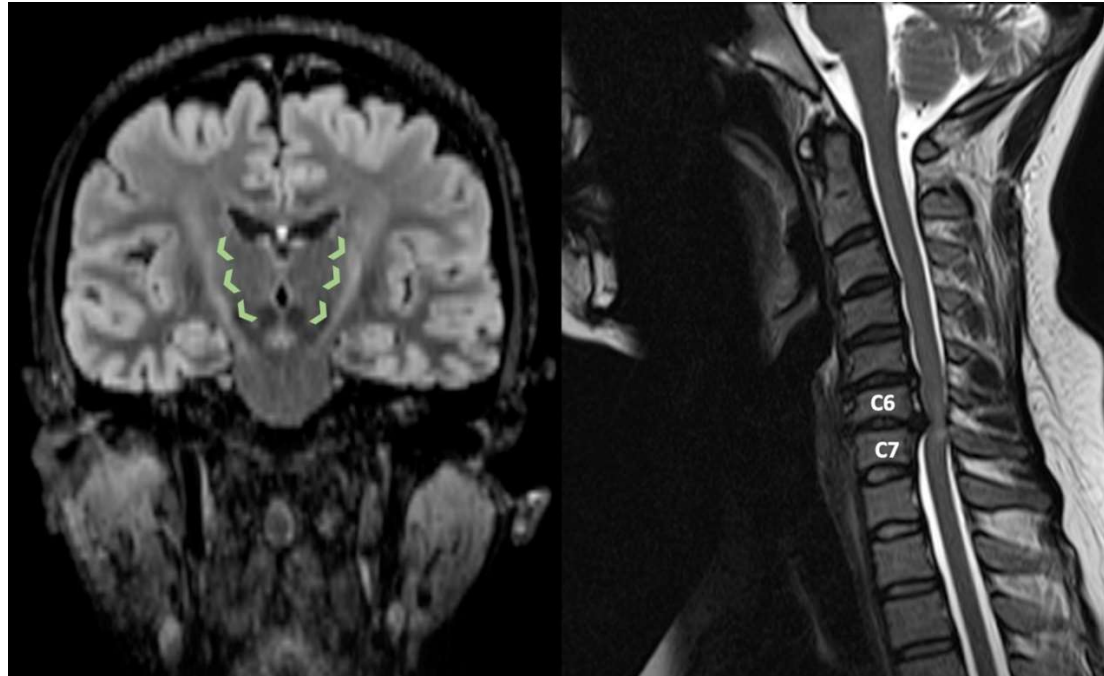


Fig 3

Left, coronal view of the brain in a patient with ALS. Green chevrons indicate the presence of increased signal (brightness) within the corticospinal tract, which may be seen in around 50% of ALS patients. Right: compression of the cord at C6/7 resulting in cervical myeloradiculopathy. This may mimic ALS with potentially lower motor neuron signs in the upper limbs and upper motor neuron signs in the lower limbs. This highlights the importance of obtaining spinal neuroimaging (preferably magnetic resonance imaging) in those with suspected ALS

What tests should be considered when suspecting ALS?

The 2020 Gold Coast diagnostic criteria (box 1) emphasise that ALS is a clinical diagnosis. These criteria have a sensitivity greater than 90% for diagnosing ALS³⁰ and stress that appropriate investigations should be undertaken to exclude other causes. Other investigations should be guided by the clinical history and examination.

What is the role of the non-neurologist in caring for those with ALS?

Management of ALS is complex, with patients relying on a range of health professionals to provide care. An ALS multidisciplinary clinic has a central role in facilitating care, and can provide a survival benefit of around eight months. The configuration of these services varies, but often involves physiotherapy, speech and occupational therapists, respiratory medicine, and palliative care. Specialist nurses provide a link with community services and general practice. Specific therapies delivered by non-neurologists include non-invasive



ventilation, with one cohort study showing that, in treated patients, median tracheostomy-free survival was 28 months compared with 15 progressing disease. A combination of disease modifying and supportive therapies represent best practice in improving survival and quality of life for those with ALS; however, further well designed trials are needed to confirm the benefits.

Future developments

A major research focus in neurodegenerative disease is to identify prodromal or early disease, the hypothesis being that earlier disease modification will improve outcomes. The updated Gold Coast diagnostic criteria enable earlier diagnosis and access to emerging

months in untreated patients, with the greatest benefits seen in bulbar onset ALS. Improved

therapies. In future, non-motor features may also be incorporated. Biomarkers, such as serum neurofilament light chain, are elevated early in the disease and may also have a role in early diagnosis. ALS is a heterogeneous disease, and it is likely that analysis of a variety of clinical, genetic, and other biomarker profiles will lead to a more individualised approach to both prognosis and treatment. Until these techniques are translated into the clinic we will continue to rely on clinicians' recognition of ALS. We propose a simple clinical algorithm (fig 4) to highlight core clinical features to aid non-neurologists in recognising ALS and lead to

nutritional support with high calorific fatty diets offered survival benefits in those with fast

prompt onward referral to an appropriate diagnostic service. The move towards precision medicine in ALS is being supported by global consortiums, such as the European Network to Cure ALS and the Northeast ALS Consortium in the US. The box "Resources for patients" lists national organisations that can provide support to patients and healthcare providers for care and developments in ALS research. With prompt diagnosis, patients have increasing opportunities to engage with these networks, whose ultimate aim is to identify disease modifying therapies to slow or halt disease progression.



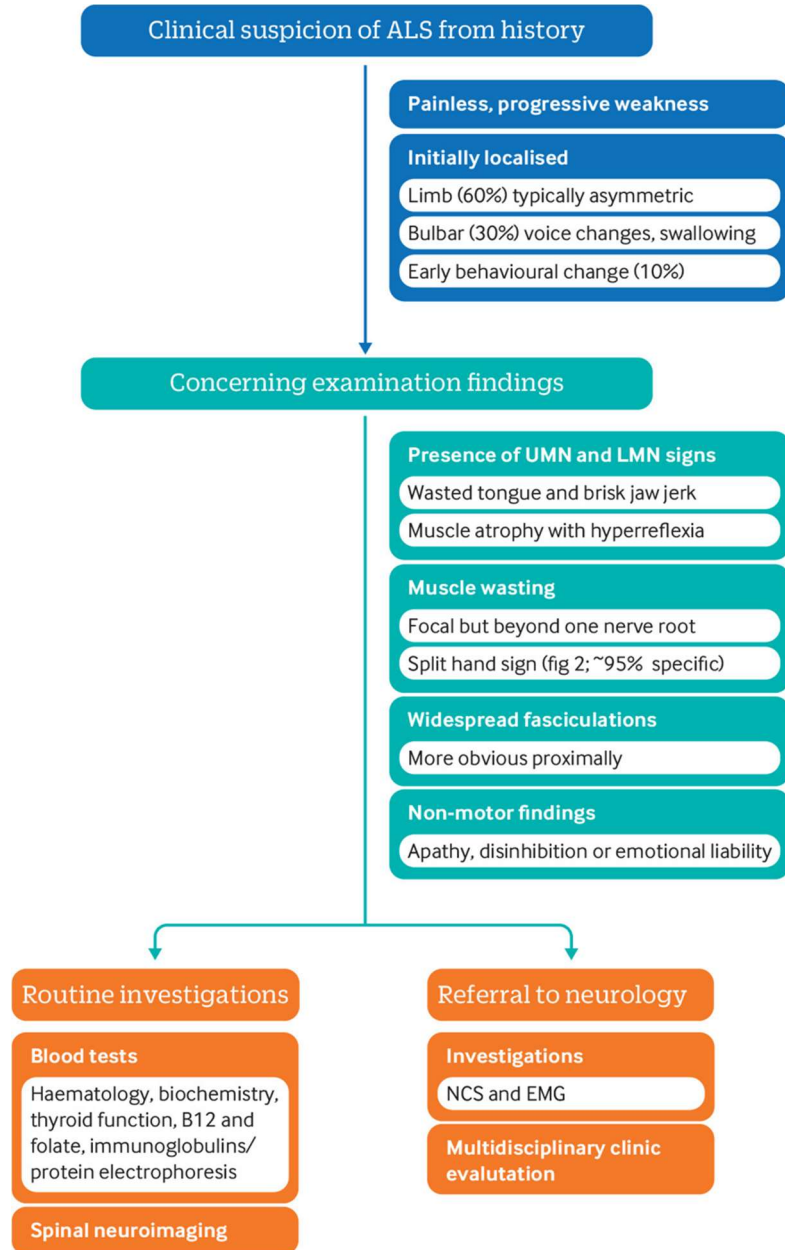


Fig 4 Proposed algorithm for prompt consideration of ALS as a diagnosis.

UMN=upper motor neuron; LMN=lower motor neuron; B12=vitamin B12; NCS=nerve conduction studies; EMG=electromyography

<https://www.bmj.com/content/379/bmj-2022-073857>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Dagelijkse praktijk

KUNNEN GEHOOR- EN VISUSREVALIDATIE EEN POSITIEVE INVLOED HEBBEN OP COGNITIE ?

Zintuiglijke beperkingen zoals gehoor- en visusproblematiek zouden een samenhang hebben met het risico op dementie, dus is de vraag of aanpak van deze beperkingen het risico op dementie kan verlagen.

Beschouwing

- Er is veel aandacht besteed in het afgelopen jaar voor de invloed van zintuiglijke beperkingen op dementie:
 - Het rapport van de Lancet Commission 'Dementia prevention, intervention and care' vormde de aanleiding.
 - Gehoorverlies (> 25 dB) werd in het rapport als een van de 12 beïnvloedbare risicofactoren voor dementie beschreven, met bovendien het grootste effect op dementieprevalentie.
 - Visus wordt in dit rapport wel niet vernoemd, maar er is recentelijk een studie verschenen, waarin men suggereert dat cataractextractie het risico op dementie kan verlagen.
- Daarentegen laten multidomein-interventies gericht op leefstijl en

- cardiovasculaire risicofactoren geen overtuigend effect zien op cognitieve achteruitgang.
- Essentieel voor de verbetering van kwaliteit van leven is stevig inzetten op de behandeling van vermijdbare gehoor- en visusproblematiek.
- Er lijkt daarnaast een tot op heden onvoldoend herkend neveneffect te zijn: bescherming tegen dementie.

De situatie in Nederland

- Naar schatting leven er in Nederland 200.000 mensen met dementie:
 - Dit aantal zal in de komende decennia door de vergrijzing van de bevolking naar verwachting verdubbelen.
 - Voor mensen met dementie zijn de ziektekosten hoog: ze maken immers 3 keer zoveel gebruik van zorg als een vergelijkbare groep zonder dementie.
 - Dus kan preventie van dementie zowel lijden als zorgkosten besparen.
- Zintuiglijke beperkingen, namelijk van het oog en het oor, komen ook veel voor.

- In het dagelijkse leven hebben ruim 1,4 miljoen Nederlanders moeite om andere mensen te verstaan:
 - 1 op de 8 mensen heeft er een gehoorverlies van > 35 dB en komt hiermee voor een hoortoestelvergoeding in aanmerking.
 - In de periode tot 2040 zal het aantal slechthorenden naar verwachting in absolute zin met 48% stijgen.
 - In de dagelijkse praktijk zal de zorgvraag voor mensen met gehoorverlies sterk toenemen.
- Cataract is in Nederland de belangrijkste oorzaak van slechtziendheid, maar gelukkig is dit vrijwel altijd goed te verhelpen:
 - Een cataractextractie is in Nederland de meest uitgevoerde operatie.
 - Aan staar worden er per jaar ongeveer 180.000 – veelal oudere – mensen geopereerd.
 - Geeft niet alleen een verbetering van het gezichtsvermogen, maar heeft ook een zeer positief effect op



andere aspecten van kwaliteit van leven.

Verklaringen van samenhang

- Voor de samenhang tussen zintuiglijke beperkingen en dementie zijn er meerdere verklaringen o.a. de 'cognitive load hypothesis':
 - Houdt in dat cognitieve achteruitgang het resultaat kan zijn van verhoogde inspanning voor zinnelijke perceptie bij iemand met gehoorverlies. Zo'n inspanning gaat dan ten koste van andere cognitieve processen.
- De 'common cause hypothesis' is een alternatieve hypothese:
 - Stelt voorop dat zowel cognitieve achteruitgang als gehoorverlies een identieke oorzaak hebben.
 - Gaat o.a. om achteruitgang van het brein en leeftijdsgerelateerde cerebrovasculaire schade.
- Men kan 'confounding' echter moeilijk uitsluiten:
 - Om de diagnose 'dementie' te stellen zijn de cognitieve testen, die hiervoor nodig zijn, allemaal afhankelijk van visus of gehoor.

- Op deze testen scoren patiënten met zintuiglijke beperkingen slechter.

Kan herstel het dementierisico verlagen?

- Kan m.a.w. het herstel van visus- en of gehoorverlies het dementierisico daadwerkelijk verlagen ?
- Uit een recent longitudinaal cohortonderzoek blijkt dat het risico op dementie bij mensen ouder dan 65 jaar lager was bij diegenen die aan cataract geopereerd waren dan in de groep zonder ingreep.
 - 'Healthy people bias' is een vertekening van de resultaten omdat mensen die dementie aan het ontwikkelen zijn zich niet laten opereren.
 - Dit fenomeen werd zo goed mogelijk uitgesloten door een vergelijkbaar onderzoek te doen bij mensen met glaucoom.
 - De geopereerde groep 'zonder visusherstel' had hierbij géén lager risico op dementie.
- Helaas werd uit dit observationele onderzoek niet duidelijk waarom de groep zonder operatie zich niet liet opereren:
 - Valt ook op te merken dat de leeftijd bij inclusie gemiddeld 73 jaar was.

- In theorie zal namelijk, afgaand op het Lancet-rapport, de invloed van de zintuiglijke beperkingen een rol spelen op middelbare leeftijd.

- Het staat uiteraard buiten kijf dat gehoor- en visusproblematiek ook op hogere leeftijd invloed hebben op de levenskwaliteit.

Besluit

- Deze studie naar zintuiglijke beperkingen en dementie betreft uitdagend wetenschappelijk onderzoek, immers cognitieve achteruitgang is een langdurig proces:
 - Maakt dat langdurige follow-up noodzakelijk is om gedegen conclusies te kunnen trekken.
 - De eerste trial op dit gebied is de ACHIEVE-studie van het JohnHopkins-instituut, waarbij ACHIEVE staat voor 'Aging and Cognitive Health Education in Elders'.
 - Gaat om een gerandomiseerd onderzoek met 850 patiënten waarin gehoorrevalidatie met geheugentraining vergeleken wordt.



- De hypothese dat gehoor- of visusrevalidatie een positieve invloed op cognitie heeft, wordt door de huidige data ondersteund, maar men moet de resultaten van de ACHIEVE-studie afwachten.
- Belangrijke boodschap van de het Lancet-rapport is: wees ambitieus op het gebied van preventie:

- Men moet goed beseffen dat onnodig gehoorverlies en slechtziendheid frequent bij ouderen voorkomt.
- En gehoor- en visusrevalidatie zijn zeer toegankelijke en relatief eenvoudige interventies.
- Dit kan gezondheidswinst geven en de levenskwaliteit verbeteren.

- De ziektekosten die te wijten zijn aan dementie zullen dan wellicht ook afnemen.

Ned Tijdschr Geneeskd 27 mei 2022 pag. 16-19.



VALKUILEN BIJ DE DIAGNOSESTELLING VAN APPENDICITIS

Wegens de potentieel ernstige complicaties zoals perforatie, abcesvorming en sepsis wil je als huisarts de diagnose 'appendicitis' niet missen, maar soms heeft men ten maken met een aspecifiek beeld met een uitgebreide differentiaaldiagnose, en er is in de eerste lijn nog geen gevalideerd scoringssysteem.

Maakt dat de patiënt ook bij een lage a-priorikans minstens een vangnetadvies moet krijgen en binnen 24 uur opnieuw lichamenlijk onderzocht wordt, en daarbij moet een zeker percentage 'onnodige' spoedverwijzingen voor lief genomen worden.

Definiëring

- Bij acute appendicitis is er dus een acute infectie van de appendix vermiformis (= een 'waar' divertikel van het caecum):
 - Histologisch kenmerk: leukocytaire infiltratie door de gehele wand of pus in het lumen.
 - Er is de simpele 'ongecompliceerde' appendicitis, een flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, die weinig progressief en mogelijk reversibel is.

- Er is ook de gecompliceerde variant die vaak ernstig en progressief is met necrose en perforatie van de appendix.
- Deze laatste vorm moet snel – liefst binnen de 24 uur – geopereerd worden:
 - Doel is om soms dodelijke complicaties zoals peritonitis, abcesvorming en sepsis te voorkomen.
 - Bedoeling is ook om de kans op problemen op de lange termijn, type infertiliteit en chronische buikpijn als gevolg van verklevingen te verkleinen.

Casus

Een dame, 20 jaar oud, biedt zich aan bij de dienstdoende huisarts met pijn in de rechter onderbuik sinds 1,5 dag en een pijnlijk been bij optillen.

- Klachtenpatroon:
 - De klachten zijn ontstaan 'vanuit het niets' en ze voelt zich moe en futloos.
 - Eetlust heeft ze niet, voelt zich misselijk en vertoont minimale diarree.
 - Verder anamnese en voorgeschiedenis zijn blanco.
- Klinisch beeld:

- Ze maakt geen ziekelijke indruk, maar op de brits gaan liggen is pijnlijk.
- Koorts heeft ze niet (met oorthermometer 37,5°C).
- T.h.v. het mcburneydrukpunt heeft ze vage drukpijn, zonder defensie en loslaatpijn.
- Bij optillen tegen weerstand en bij extensie is het rechter been pijnlijk.
- Er wordt geen inwendig onderzoek verricht.
- Urineonderzoek is normaal en de zwangerschapstest is negatief.
- Verdere aanpak: de arts twijfelt:
 - Patiënte geeft geen zieke indruk, heeft wel verhoging, maar geen koorts en de buik is soepel.
 - De kans op appendicitis wordt laag ingeschat en de arts denkt eerder aan een gastro-enteritis of liesblessure.
 - Ze vraagt voor alle zekerheid toch een bloedonderzoek, waarvan ze een dag later de resultaten kan inzien: CRP 30 mg/L (referentiewaarde: < 5 mg/L en leukocyten 12 x 10⁹/L (referentiewaarde: < 12 x 10⁹/L) met linksverschuiving.



- Verder verloop:
 - Patiënte belt diezelfde ochtend voor de uitslag en vertelt dat ze zich steeds zieker voelt met koorts, rillingen en braken.
 - Ze voelt zich ook niet in staat om van haar bed te komen.
 - Er volgt een huisbezoek waarbij de patiënte nu wel een zieke indruk nalaat: ze heeft koorts (39 °C), een lage BD (95/60 mm Hg) en een snelle pols (110/min).
 - Er is ietwat opzetting van de buik en er is nu sprake van druk- en inslagpijn over de ganse onderbuik.
- Verwijzing:
 - Patiënte wordt verwezen met een vermoeden van een geperforeerde appendicitis en mogelijk sepsis.
 - Dit vermoeden wordt door de chirurg bevestigd en hij vindt ook een retrocaecal abces.
 - Er volgt een opname op de IC, er volgt een kuur met AB en het abces wordt gedraineerd.
- Nadien: patiënte herstelt, maar ze blijft langdurig buikpijn hebben.

Een paar cijfers

- Bij mannen ligt de lifetime-prevalentie van appendicitis iets hoger (9%) dan bij vrouwen (7%).
- Bij jongvolwassenen is de incidentie het hoogst.
- Bij kinderen (40 tot 57%) en bejaarden (55 tot 70%) is de kans op gecompliceerde appendicitis het grootst.
- Er worden in Nederland jaarlijks ongeveer 15.000 appendectomieën uitgevoerd.
- Overigens geneest een deel van de patiënten spontaan.

Klinisch beeld

- Betreft een in korte tijd ontstane migrerende pijn naar de rechter onderbuik met gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, hoestpijn en vervoerspijn.
- Bij lichamelijk onderzoek vindt men klassiek temperatuur >37,3°C, drukpijn t.h.v. het mcburneydrukpunt, (contralaterale) loslaatpijn, pijn bij percussie en palpatie, actief of passief spierverset (défense musculaire) en het psoasfenomeen:
 - In de ongeveer 26 scoringssystemen die wereldwijd op Spoedgevallendiensten gebruikt

worden is elk van deze kenmerken terug te vinden.

- Er bestaat helaas nog geen gevalideerd systeem voor de eerste lijn.

Aanpak ten velde

- Een spoedverwijzing is bij het klassieke beeld van appendicitis aangewezen maar de verschijnselen zijn helaas niet altijd even duidelijk.
- Contextuele factoren, zoals ziektebeloop, leeftijd, (blanco) voorgeschiedenis en het eigen niet-pluisgevoel moeten in dat geval de doorslag geven
- Nog een relevant alarmsignaal is herhaald appeleren om het lichamelijk onderzoek (< 24 uur) te herhalen.

Differentiaaldiagnose: uiteenlopend

- Virale of bacteriële gastro-enteritis / cystitis of pyelonefritis / urolithiasis/ lymfadenitis mesenterica.
- Geruptureerde ovariumcyste / adnexitis / buikwand- of liespijn/ extra-uteriene graviditeit.
- Diverticulitis/ meckeldivertikel / diabetische ketoacidose.



Terug naar de casus

- Al bij het eerste contact waren de meeste klassieke symptomen aanwezig met uitzondering van de vage drukpijn en het ontbreken van loslaatpijn bij het buikonderzoek:
 - De onderzoekende arts had er achteraf bekeken beter aan gedaan om de patiënte zonder bloedonderzoek binnen te sturen.
 - Achteraf heeft men echter gemakkelijk praten, maar welke waren dan de valkuilen ?
 - De arts stelde vast dat patiënte geen koorts had (37,5°C), maar een subfebriële temperatuur > 37,3°C geldt ook als een klassiek symptoom.
 - De arts zag daarnaast de pijn bij optillen van het rechterbeen aan voor een mogelijke liesblessure.
 - Het ging in werkelijkheid om prikkeling van de m. psoas door de ontstoken, retrocaecaal gelegen appendix, maar vaak staan lokale drukpijn en loslaatpijn wat meer op de achtergrond (zoals in her geval van de casus).
 - De arts dacht omwille van de diarree ook nog aan gastro-enteritis, maar pijn staat hierbij

niet op de voorgrond en ze begint in de maagstreek, gevolgd door buikkrampen en diarree.

- De arts maakte verder ook geen vervolgspraak, hoewel het beter is om, ook bij een gering vermoeden van appendicitis, het lichamelijk onderzoek uiterlijk de volgende ochtend te herhalen, immers vertraging verhoogt de kans op complicaties.
- Het bloedonderzoek was een andere vertragende factor, want de uitslag was slechts 's anderendaags beschikbaar.
- Bloedonderzoek om een appendicitis uit te sluiten kan sowieso een valkuil zijn, immers een klein deel van de patiënten met een niet-afwijkende CRP en leukocyten blijkt achteraf toch een appendicitis te hebben.
- Ook een glucosebepaling zou overigens zinvol geweest zijn om een extra-abdominale oorzaak zoals diabetische keto-acidose uit te sluiten.

Besluit

- Wanneer de diagnose 'appendicitis' nog onzeker is, moeten huisartsen in de dagelijkse praktijk afgaan op anamnese en lichamelijk onderzoek.

- Bij een minder duidelijk beeld is appendicitis ook nooit uit te sluiten, en het kan van levensbelang zijn om aan patiënt een zorgvuldig vangnetadvies mee te geven en op korte termijn een vervolgspraak te plannen.
- Bij twijfel raadpleeg je desnoods een collega en beschrijf in de P-regel van het dossier goed de overwegingen en adviezen, zodat de collega's en de HAP (Huisartsenpost) geïnformeerd zijn.
- Tenslotte moet je aanvaarden dat een behoorlijk percentage 'onnodige' verwijzingen onvermijdelijk is als men de kans op ernstige complicaties wil verkleinen.
- Appendicitis blijft al bij al een diagnose die door huisartsen en specialisten gemakkelijk te missen is.
- Bij adequate diagnosestelling van appendicitis zou onderzoek naar de voorspellende waarde en afkappunten van CRP-bepaling en onderzoek naar de meerwaarde van een scoringssysteem in de eerst lijn in de toekomst kunnen helpen.



P.S.: het psoasfenomeen

- De M. psoas kan bij een retrocaecaal gelegen appendix geprikkeld raken met een pijnlijke kramp wanneer men het been in de heup buigt en strekt.
- Men laat de patiënt op de rechter zijde liggen en brengt de rechterheup in

hyperextensie: pijnlijke hyperextensie geldt als positieve test voor appendicitis.

- Als alternatief kan men de patiënt op de rug leggen en vragen om de rechterheup actief tegen de hand van de onderzoeker te buigen.

Huisarts & Wetenschap juni 2022 pag. 40-42.



Toxicologie

DE BARBIEDRUG EN BRUIN WORDEN

In de jaren negentig werd melanotan ontwikkeld, ook wel bekend als de barbiedrug.

- Bedoeling van het middel is om bruin te worden zonder dat de huid aan uv-straling wordt blootgesteld.
- Melanotanbevattende producten zijn tegenwoordig verkrijgbaar via het internet en in sportcentra:
 - Online kost een flacon melanotan II ongeveer 25 euro.
 - Verkoop en verbruik van melanotan II is illegaal, maar er wordt nog niet hard genoeg opgetreden in Nederland.
 - Helaas zijn cijfers over het gebruik niet bekend bij de Dopingautoriteit.
- Men dacht voorheen dat melanotan fotoprotectief zou werken bij mensen met een verhoogd risico op zonverbranding of huidkanker.
- Dat melanotan juist het risico op nieuwe naevi, dysplastische naevi en melanomen verhoogt, werd later duidelijk.

Casus: na een 112-melding wordt een man, 27 jaar oud, naar de dienst Spoedgevallen gebracht omwille van klachten van zweten, misselijkheid en tintelingen in de ledematen.

- Gebeuren vooraf:
 - Hij had zichzelf 2 uur daarvoor melanotan II subcutaan toegediend.
 - Betrof een middel dat hij gekocht had via de sportschool en bij zichzelf had ingespoten in de hoop om op die manier in de winter zonder zonnebank bruin te worden.
 - Hij had in de sportschool van andere gebruikers positieve verhalen gehoord over bruin worden zonder bijwerkingen.
 - Een relevante medische voorgeschiedenis had hij niet, maar hij rookte dagelijks wel een joint (tetrahydrocannabinol – THC) en in het verleden had hij wel eens cocaïne en ketamine geprobeerd.
- Op de dienst Spoedgevallen:
 - Patiënt was geagiteerd en moest herhaaldelijk braken en daarnaast had hij een sinustachycardie van 130 slagen/ min, een BD van 140/90 mm Hg en een temperatuur van 35,5°C.
 - Het laboratoriumonderzoek gaf de volgende resultaten: een verlaagde kaliumconcentratie in het bloed (3.0 mmol/l; referentiewaarde: 3.5-5), een licht verhoogde concentratie van creatinekinase (412 U/l; referentiewaarde : 20-171), er
 - Hij gebruikte buiten melanotan II geen andere sportsupplementen.
 - Er ontstonden enkele minuten na de sc. injectie van waarschijnlijk 10 mg melanotan II in de onderbuik klachten van zweten, misselijkheid en tintelingen in de ledematen, en daarnaast had hij pijn op de borst en palpitaties.
 - Hij had het middel 's avonds op de bank gebruikt en kort daarvoor had hij niet gesport.



- was sprake van een leukocytose (15.0 x 10⁹/l), referentiewaarde : 4-10) en de lactaatconcentratie was niet afwijkend (1,8 mmol/l; referentiewaarde : 1-2).
 - De troponinewaarde in het bloed lag binnen de normaalwaarden (6,2 ng/l; met als referentiewaarde < 10 ng/l) wat inhield dat cardiale ischemie onwaarschijnlijk was.
 - In de urine was toxicologisch onderzoek positief voor THC en negatief voor alle andere middelen, waaronder amfetamine.
 - Over de onderwand en lateraal liet het ecg wat vlakke T-toppen zien.
- Patiënt werd omwille van de agitatie behandeld met lorazepam en verder kreeg hij kaliumsuppletie en intraveneuze vloeistoftherapie:
 - De sympathicomimetische symptomen verdwenen en de laboratoriumwaarden werden weer normaal.
 - In de eerste 3 uur van de opname was de creatinekinaseconcentratie gestegen naar 533 U/l en de volgende ochtend weer gedaald naar 397 U/l.

- Patiënt kon de dag na opname weer naar huis met het dringend advies om geen melanotan II meer te gebruiken.

Beschouwing

- Men kan melanotan in twee vormen kopen: melanotan I en melanotan II:
 - Sinds 2014 is melanotan I (afamelanotide) geregistreerd als medicijn in de Europese Unie.
 - Men gebruikt het middel voor de behandeling van patiënten met erythropoëtische protoporfyrie (EPP).
 - Melanotan I komt minder voor in het clandestiene circuit sinds het geregistreerd is als medicijn.
- Volgens de Dopingautoriteit is melanotan II momenteel het meest gebruikte bruiningsmiddel in het illegale circuit.

Melanotan II

- Bestaat uit een analoog van het alfa-melanocyten-stimulerend hormoon (α-MSH):
 - De analogen die men tegenwoordig aanbiedt stimuleren de melanocortine(MC)receptoren.

- Hiertoe behoren de MC1-, MC2-, MC3-, MC4- en MC5-receptor.
- α-MSH stimuleert productie van eumelanine door te binden aan de MC1 en MC2-receptor.
- Dit leidt tot pigmentatie van de huid.
- In de farmaceutische wereld liepen er tot 2003 ook trials om te kijken of melanotan II effectief is tegen erectiestoornissen en een verlaagd libido:
 - Deze trials zijn omwille van bijwerkingen stopgezet.
 - Er is nooit officieel gepubliceerd om welke bijwerkingen het ging.

Toedieningswijze en dosering

- Bij de meeste melanotanpreparaten gaat het om poeders:
 - Gebruikers moeten ze zelf aanlengen met steriel water.
 - Via een subcutane injectie – meestal in de onderbuik – dienen de gebruikers de oplossing zelf toe.
- De beginndosering is voor vrouwen 200 µg, voor mannen gaat het om het dubbele.
- In de meest gebruikte schema's gaat men uit van 1 injectie om de 3 dagen:



- Hierbij wordt de dosering per keer met 200 µg verhoogd.
- Gaat tot maximaal 1 mg voor vrouwen en 2 mg voor mannen.
- Is de gewenste bruining bereikt, dan volgt een onderhoudsinjectie van 0,5 mg eens om de 3 dagen.

Bijwerkingen

- Misselijkheid, opvliegers en slaperigheid zijn de meest bekende negatieve bijwerkingen.
- Verhoogde libido en verminderde eetlust zijn bijwerkingen die als positief ervaren worden.
- Het exacte werkingsmechanisme van melanotan II is wel nog niet volledig bekend:
 - Melanotan II kan een variëteit aan effecten teweeg brengen, zoveel is wel duidelijk.
 - Komt omdat het middel 5 verschillende melanocortinereceptoren kan stimuleren.
- Deze receptoren hebben allemaal een andere biologische functie, afhankelijk van hun lokalisatie:
 - Zo bevinden MC1- en MC2-receptoren zich in de huid en de bijnierschors.
 - De MC3-receptor komt tot expressie in het brein en in de tractus digestivus.

- De MC4-receptor vind je terug in het zenuwstelsel en de MC5-receptor in endo- en exocriene klieren.

- In het geval van de casus veroorzaakte de niet-selectieve agonistische werking van melanotan II op deze melanocortinereceptoren op de verschillende locaties waarschijnlijk de veelheid aan gerapporteerde bijwerkingen, zoals zweten, misselijkheid, pijn op de borst, tachycardie en HT.
- De sympatische overstimulatie kan ook leiden tot rabdomyolyse.
- In de literatuur worden nog andere systemische bijwerkingen beschreven zoals een nierinfarct, priapisme en het posterieur reversiebel encefalopathiesyndroom.
- Het feit dat melanocortinereceptoren op veel verschillende plekken in het menselijk lichaam aanwezig zijn, verklaart dus ook deels de grote diversiteit aan bijwerkingen.
- Melanotan II is daarnaast tot 1000 keer potenter dan het endogene α-MSH, omdat het langzamer afgebroken wordt dan het lichaamseigen hormoon.

Overige risico's

- Bij een illegaal middel speelt los van de bijwerkingen ook het risico op verontreiniging:

- Melanotan II komt bvb. meestal uit Aziatische fabrieken waar strenge kwaliteitseisen niet gelden.
- Er zitten daarnaast ook risico's aan het zelf toedienen van het product.
- Men kan daarbij denken aan doseringsfouten, een verkeerde injectiemethode en/of het gebruik van niet-steriele naalden.

Besluit

- Het product is een analoog van het α-MSH dat pigmentatie in de huid teweegbrengt:
 - Melanotan II is in Nederland het meest gebruikte bruiningsmiddel in het illegale circuit.
 - Het middel heeft ook een libidoverhogend en eetlustverminderende werking.
- Gebruik van melanotan verhoogt het risico op nieuwe naevi, dysplastische naevi en melanomen.
- Verder bestaat er ook het risico op systemische toxiciteit, zich uitend in agitatie, spierafbraak (rabdomyolyse) en priapisme:
 - Men kan patiënten met agitatie of angst behandelen met een benzodiazepine.



- Vloeistoftherapie met natriumbicarbonaat kan men overwegen wanneer rabdomyolyse leidt tot een sterk verhoogde serumcreatinekinasconcentratie.

- Artsen die op de dienst Spoedgevallen tewerk gesteld zijn moeten op de hoogte zijn van de klinische presentatie en de potentiële bijwerkingen van het gebruik van melanotan II.
- Bij mensen met een onnatuurlijke bruine huidskleur of bodybuilders kan

men expliciet naar het gebruik van dit middel vragen.

Ned Tijdschr Geneeskd 3 juni 2022 pag. 34-36.

Cardiologie

COMBINATIEPREPARAAT SACUBITRIL/VALSARTAN: ROL VAN BETEKENIS NA DOORGEMAAKT HARTINFARCT ?

Aan patiënten met een hartinfarct worden ACE-remmers en bèta-blokkers standaard voorgeschreven, ook als ze asymptomatisch zijn.

Eén van de nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van hartfalen is het combinatiepreparaat sacubitril/valsartan, ofwel ARNI ('angiotensine receptor neprilysine inhibitor').

Beschouwing

- Dit is een prognostisch belangrijk middel voor patiënten met een hartfalen met een verminderde linkerventrieklejectiefraction (40%) na de PARADIGM-HF-studie uit 2014:
 - Deze studie liet namelijk zien dat een ARNI een groot effect had in vergelijking met de standaardbehandeling met de ACE-remmer enalapril.
 - Er was namelijk 20% reductie van het risico op sterfte door een cardiovasculaire oorzaak of ziekenhuisopname omwille van hartfalen.

- Er werden tijdens de 'run-in'-periode van de PARADIGM-HF-studie eerst ACE-remmers getriteerd en daarna werd er overgegaan op een ARNI.
 - Hierna viel 1 op de 9 patiënten af wegens niet verdragen van ARNI.
 - Daarom indiceert de Europese richtlijn voor de diagnose en behandeling van acuut en chronisch hartfalen het geneesmiddel sacubitril/valsartan bij chronisch hartfalen van een ACE-remmer, nadat eerst een ACE-remmer opgestart is.
- Het geneesmiddel is sinds de PIONEER-HF-studie ook een optie als eerste keus voor acuut gedecompenseerde patiënten die opgenomen zijn wegens hartfalen en een ejectionfraction hebben van 40%, maar er zijn hier wel een paar voorwaarden:
 - Bij patiënten die al een ACE-remmer of een angiotensinereceptorblokker gebruiken is de systolische BD > 95 mm Hg.
 - De systolische BD moet bij patiënten die niet eerder met een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokker behandeld zijn 100 mm Hg zijn.
 - De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) moet > 30 ml/min/1,73 m² zijn.
- Door toevoeging van de neprilysineblokker sacubitril is het middel namelijk sterker dan de gewone angiotensinereceptorblokker:
 - Sacubitril voorkomt de afbraak van vasoactieve stoffen, waaronder de gunstige natriuretische peptiden.
 - In de PARADIGM-studie werd er hierdoor vaker hypotensie gezien bij gebruik van een ARNI, namelijk 14% in vergelijking met 9,2% in de groep met enalapril
- Er trad ook vaker symptomatische hypotensie op in de PIONEER-HF-studie bij de behandeling van een ARNI, namelijk 15% in vergelijking met 12,7% in de groep met enalapril.
- Er zijn na de PARADIGM-HF- en PIONEER-studie aanvullende grote



onderzoeken verricht naar de veiligheid van ARNI betreffende de BD en de snelheid waarmee de dosering kan verhoogd worden, met of zonder ACE-remmers vooraf.

- Men gebruikt als gebruikelijk schema de piste om met een lage dosis te starten en de dosering alle 2 weken te verhogen naar een streefdosis van 2 dd 200 mg:
 - De dosering kan elke 3 weken tot de streefdosis verhoogd worden bij patiënten zonder voorafgaand ACE-remmergebruik of bij een lage BD.
 - 84% van de patiënten verdraagt dit i.p.v. 78% bij het tweewekelijkse schema.

De PARADISE-MI-studie

- Wereldwijd werden 5661 patiënten direct na een acuut hartinfarct behandeld met een ARNI i.p.v. met de ACE-remmer ramipril:
 - Ging om patiënten met een linkerventrieklejectiefractie 40% of pulmonale veneuze stuwning.
 - Ze kregen binnen een week na het hartinfarct een van beide middelen, zoals bij het gebruik van een ACE-remmer ook gebruikelijk is.

- Er was als uitkomst een reductie van cardiovasculaire events, minder dan de verwachte 15% en met een klein maar statistisch niet-significant verschil in het voordeel van ARNI:
 - Om het nieuwe middel ter preventie van de belangrijkste uitkomstmaten toe te passen was het voordeel te klein.
 - Het betrof namelijk het risico op cardiovasculaire sterfte en hospitalisatie door hartfalen (10,9 vs 11,5%; number needed to treat: > 100).

De rol van hypotensie

- Wellicht hebben de nadelige effecten van ARNI, zoals hypotensie, een grote rol gespeeld in de PARADISE-MI-studie:
 - 28,3% van de patiënten in de ARNI-groep had gedurende een periode van 22 maanden hypotensie, vergeleken met 21,9% in de ramiprilgroep.
 - Dit was 14% tijdens gebruik van ARNI in de PARADIGM-HF-studie.
- Hadden de patiënten dan misschien een te slechte conditie om een ARNI te verdragen en was het dan eigenlijk te vroeg om met dit middel te starten?
 - De patiënten waren zeker niet te ziek.

- In de PARADISE-MI-studie was de gemiddelde linkerventrieklejectiefractie 36,5%, en in de PARADIGM-HF-studie was dit 29,5%.
- In de PARADISE-MI-studie hadden de patiënten ongeveer de helft aan uitkomstmaten t.o.v. die in de PARADIGM-HF-studie:
 - Hypotensie werd echter al eerder gerelateerd aan slechtere uitkomsten in de PARADIGM-HF-studie met een hazardratio van 2.63.
 - Meestal was de hypotensie tijdelijk matig ernstig (daling van de systolische BD t.o.v. het begin van de studie: 17 mm Hg).
- De gemiddelde BD ten tijde van hypotensie bedroeg 106 +/- 18 mm Hg en was op te vangen door de dosering van de studiemedicatie te verlagen of andere medicatie te stoppen.

Behandeling of preventie?

- Maar wat was nu het doel van de behandeling met ARNI in de PARADISE-MI-studie, m.a.w. betrof het de behandeling of preventie van hartfalen?
 - Voor ongeveer de helft bestaat de PARADISE-MI-studie uit mensen met pulmonaire veneuze stuwning.



- Bij de andere helft gaat het meer over preventie van hartfalen.
- Men kan uit de subanalyse voorzichtig opmaken dat enkel symptomatische patiënten (Killip-klasse > 2) baat lijken te hebben bij het nieuwe middel.
- Verbazend is wel dat de andere grote speler bij hartfalen in de PARADISE-MI-studie, de aldosteronreceptorblokker, maar in 40% voorgeschreven werd, terwijl dit juist bij symptomatische patiënten aangewezen is.
- In 2003 was er de EPHEBUS-studie met patiënten vergelijkbaar met die in de PARADISE-MI-studie, maar wel allemaal met hartfalen:
 - Toonde aan dat eplerenon in combinatie met een ACE-remmer een aanzienlijke reductie gaf van 2 primaire uitkomstmaten.
 - Ging om het risico op cardiovasculaire sterfte en hospitalisatie (reductie van hospitalisatie 13%, 'number needed to treat': 30).
- De onderzoekers van de PARADISE-MI-studie tonen aan dat de patiënten die deze middelen wel kregen niet beter af waren met een ARNI dan met een ACE-remmer:

- Er moet voorzichtig omgesprongen worden met deze bevinding.
- Hier lijkt een interactie-analyse nuttig, naast een aanvullende analyse naar het nut of nadeel van ARNI voor de preventie van hartfalen na een hartinfarct.

Besluit

- Aan de huidige behandelaars van patiënten met een hartinfarct met matige pompfunctie of hartfalen geeft de PARADISE-MI-studie de volgende boodschap:
 - De eerste keus is een behandeling met een ACE-remmer.
 - Treedt er decompensatie op, dan is behandeling met een aldosteronreceptorblokker aangewezen.
- Bestaat er dan nog hartfalen, dan kan de patiënt later alsnog als PARADISE-HF-patiënt verder behandeld worden door de ACE-remmer te vervangen door een ARNI.

Ned Tijdschr Geneesk 10 juni 2022 pag. 34-37.



Plastische behandeling

MEDISCHE TATOEAGE, MEER DAN EEN DECORATIE ALLEEN, MAAR RELATIEF ONBEKENDE OPTIE

Over het algemeen wordt tatoeëren meer aanzien als een decoratie dan als een medische behandeloptie, hoewel de medische toepassing al in de 19e eeuw beschreven werd.

De meest bekende toepassing heden ten dage is het tatoeëren van de tepel en tepelhof bij patiënten na een borstreconstructie, maar er zijn meer aandoeningen die als behandeloptie in aanmerking komen.

Casus 1: een dame, nu 44 jaar oud, werd geboren met een naevus flammeus (wijnvlek) in het gelaat:

- Voorgeschiedenis:
 - Ze camoufleerde de wijnvlek aanvankelijk met dagelijkse make-up.
 - Ze onderging vanaf haar 14e tot en met haar 40e levensjaar verschillende soorten laserbehandelingen met beperkt effect.
 - Er waren verbrandingen opgetreden van het gelaat door de laserbehandeling, met als gevolg littekenvorming.
- Korte beschouwing:
 -

- Bij laserbehandeling treedt littekenvorming op bij belichting met te hoge energiedichtheid of onvoldoende koeling.
- In het geval van de casus vielen deze littekens, in combinatie met de nog altijd duidelijk zichtbare naevus flammeus, niet goed meer te camoufleren.
- Verder verloop:
 - Via een TV-programma werd patiënte op medisch tatoeëren als mogelijke behandeloptie geattendeerd.
 - Ze heeft uiteindelijk 12 behandelingsessies ondergaan en is tevreden over het resultaat van de behandeling.
 - Volledig verdwenen is de naevus flammeus niet, maar naar inschatting van de patiënte zelf, wel ongeveer 70% lichter geworden.
 - Haar huid is daarbij ook egalier van oppervlak geworden en waar ze zich vroeger aangestaard voelde, heeft ze die indruk nu niet meer.

Casus 2: een dame, idem 44 jaar oud, onderging tweemaal een openhartoperatie:

- Na de ingreep:
 - Ze had als gevolg hiervan een hypertrofisch en erythemateus litteken op het sternum.
 - Tweemaal was dit litteken geïnjecteerd met triamcinoloneacetonide, maar zonder bevredigend resultaat.
- Verdere aanpak:
 - Ze onderging 2 behandelingsessies waarbij triamcinoloneacetaat ingebracht werd met een tatoeagenaald en 2 behandelingsessies met kleurstof voor het litteken.
 - Hierna werd het litteken vlakker en minder erythemateus.

Casus 3: een man, 50 jaar oud, had een melanoom onder het jukbeen dat chirurgisch verwijderd was:

- Door middel van een 'full thickness'-transplantaat was het huiddefect gesloten.
- Er bleef na de transplantatie een duidelijk kleurverschil zichtbaar tussen



het huidtransplantaat en de omliggende huid.

- Tweemaal werd het huidtransplantaat behandeld met medische tatoeage.
- Hierbij werd er kleurstof ingebracht die het kleurverschil met de omliggend huid vrijwel wegnam.

Beschouwing

- Alle 3 de casussen werden behandeld met een medische tatoeage:
 - Medisch tatoeëren is dus een vorm van permanente camouflage.
 - Kan dan ook toegepast worden om de resultaten van andere behandelingen definitief aan het oog te onttrekken.
 - Men start de behandeling met een intakegesprek met de medische specialist:
 - Bij voorkeur vindt dit gesprek in de winter plaats of wanneer de huid van de patiënt zo licht mogelijk is.
 - Zo kan de kleurbeplating van de tatoeage accuraat plaatsvinden.
 - Vervolgens kunnen de behandelingen het ganse jaar door plaatsvinden.
 - Komt omdat de natuurlijke verkleuring van de huid onder

invloed van de zon in de epidermis optreedt, boven de in de dermis getatoeëerde inkt.

- De kleur van de tatoeage is bij reguliere tatoeages van ondergeschikt belang:
 - Daarentegen is de kleur bij medisch tatoeëren allesbepalend en is kennis van de kleurbeplating en de huid essentieel.
 - Men moet bij de kleurbeplating rekening houden met het type en de dikte van de huid.
 - Kleuren komen op een beschadigde huid anders uit dan op een onbeschadigde huid en op een dunnere huid toont de kleur van een tatoeage lichter.
- Het aantal behandelingen hangt af van een reeks factoren:
 - De locatie, de grootte en de kleurintensiteit van het te behandelen huidoppervlak.
 - De status van de huid na eventuele behandelingen, bvb. met laser.
 - De pijnbeleving van de patiënt.
- In samenspraak met de behandelende arts kan men besluiten om vooraf topicale pijnstilling te gebruiken als het medisch tatoeëren erg pijnlijk is.
- Er kan ook voor algehele narcose gekozen worden:

- Kan gebeuren als de gebieden die getatoeëerd moeten worden moeilijk bereikbaar zijn.
- Kan ook gebeuren als het gaat om uitgebreide afwijkingen in het gelaat.

- Gemiddeld duurt een behandelsessie 60 tot 90 minuten of maximaal 120 minuten bij algemene narcose:
 - Een nacontrole vindt 6 weken na het afronden van de laatste behandelsessie plaats.
 - De patiënt kan nadien zelf contact opnemen om de tatoeage bij te laten werken als dat nodig is.

Naevus flammeus

- Op dit ogenblik is de best beschikbare behandeling hiervoor de 'pulsed dye'-laser, maar de effectiviteit hiervan is echter suboptimaal en is de laatste decennia onveranderd gebleven:
 - Er zijn nog behandelopties beschikbaar, namelijk andere laser- en lichtbehandelingen, medische camouflage of een operatie.
 - Misschien zijn nieuwe therapieën, zoals laserbehandeling met topicaal sirolimus veelbelovend, maar ze hebben nog geen vaste plek in het behandelpalet.



- Medisch tatoeëren van de naevus flammeus kan een behandeloptie zijn wanneer bovengenoemde behandelopties onvoldoende effect hebben:
 - Deze aanpak begint met het tatoeëren van een klein deel van de naevus flammeus.
 - Er volgt 6 weken nadien een beoordeling om na te gaan of het pigment van de tatoeage ingekapseld is.
 - Is het pigment voldoende ingekapseld, dan zet men de behandeling verder.
 - Is het pigment onvoldoende ingekapseld, dan wordt een tweede proef gedaan waarbij de tatoeagenaalden anders opgesteld worden of er gekozen wordt voor een dikkere tatoeagenaald.
 - Is het pigment daarna nog steeds onvoldoende ingekapseld, dan stopt men de behandeling.

Keloïdale littekens

- Qua behandelopties bestaat er hier een grote variatie en vaak zijn littekencremes of cremes met vitamine E de eerste stap.
- Siliconengel of siliconenpleisters kunnen als tweede stap fungeren:

- Siliconenproducten verhinderen transepidermaal waterverlies.
- Gevolg is dat de onderliggende huid meer gehydrateerd raakt, waardoor littekens soepeler en minder dik worden.

- Dermabrasie is een andere behandeloptie: hierbij verwijdert men de bovenste huidlaag met een kleine schurende tip van een diamantfrees.
- Met fractionele lasertherapie kan men littekens ook behandelen.
- Men kan, wanneer de opgesomde behandelingen onvoldoende effect geven, ook nog kiezen voor een chirurgische correctie van het litteken.
- Men begint bij medisch tatoeëren van littekens of brandwonden met een proefstukje:
 - De huidskleur en de mate van hyperpigmentatie van het litteken zijn de variabelen.
 - Verder volgt er een beoordeling van de stugheid van het litteken.
- Het litteken wordt over het algemeen eerst door middel van perforatie soepeler gemaakt, d.w.z. tatoeëren zonder inkt.
- Met triamcinolonacetonide 10-40 mg/ml kunnen hypertrofische littekens behandeld worden:
 - Hiertoe doopt men de tatoeagenaald in

triamcinolonacetonide-oplossing in plaats van in de inkt.

- Is het litteken zachter gemaakt, dan kan men desgewenst nog kleurbehandeling geven.
- Men moet bij de kleurbehandeling rekening houden met de dikte van het litteken:
 - De dikte beïnvloedt de hoeveelheid pigment die het litteken opneemt.
 - Men tatoeëert met pigment in de kleur van de huid rondom het litteken.
 - Men evalueert bij de volgende behandelsessie hoe de kleur in het litteken uitgevallen is.
 - De kleur wordt dan aangepast op basis van het resultaat.
- Men maakt in het geval van brandwonden onderscheid tussen de gladde delen van de brandwonde en de littekenstrengen: men kan de gladde delen direct inkleuren en de strengen moeten eerst geperforeerd worden.

Huidtransplantaten

- Op aan zon blootgestelde plekken, zoals de hoofd-halsregio komt huidkanker vaak voor.
- Het kan noodzakelijk zijn om bij chirurgische resectie van de huidkanker grote delen van de huid te verwijderen



en deze letsels te herstellen met huidtransplantaten, zoals vrije lappen of 'full thickness grafts':

- Over het algemeen heeft het transplantaat een andere kleur en dikte dan de verwijderde huid.
- Huidtransplantaten kunnen verder hypertrofie, hyperpigmentatie of net hypopigmentatie vertonen.
- De therapeutische opties voor de littekens rondom huidtransplantaten komen overeen met die voor reguliere littekens, maar het verschil in kleur tussen het transplantaat en de omringende huid is moeilijk te beïnvloeden.
- Dat medici het psychosociale effect van kleurverschillen en littekens in het hoofd-halsgebied onderschatten, gebeurt regelmatig.
- Men heeft aangetoond dat patiënten met littekens in het hoofd-halsgebied positiever zijn over hun litteken na behandeling met medisch tatoeëren:
 - Het feit dat er een grote variëteit aan kleuren kan gemaakt worden, is een voordeel van medisch tatoeëren.
 - Het is hierdoor mogelijk om binnen een huidtransplantaat

verschillende combinaties van kleuren aan te brengen.

- Meestal volstaat behandeling met perforatie, maar zonder triamcinoloneacetonide, bij hypertrofie van de randen van het huidtransplantaat.
- Over het algemeen hebben huidtransplantaten een goede doorbloeding en hierdoor 'pakt' het tattoo pigment beter dan bij littekens en brandwonden.
- Het 'uitschaduw' van de randen is een technisch aspect van het medisch tatoeëren:
 - Houdt in dat het pigment verdund wordt naarmate het verder van de randen af wordt aangebracht.
 - De randen van het huidtransplantaat vervagen omdat het verdunde pigment lichter en transparanter is.
- Tatoeage van een huidtransplantaat is minder gevoelig dan het tatoeëren van fysiologische huid door de verstoorde sensibiliteit in het transplantaat.

Nazorg

- De behandelde huid wordt na het tatoeëren afgedekt met een folie en na de behandeling kan de patiënt erytheem en zwelling ervaren:

- Het getatoeëerde gebied mag na de behandeling afgespoeld worden.
- Het gebied dient hierna opnieuw ingepakt te worden met schone folie.
- Gemiddeld na zo'n 24 tot 48 uur is er geen effusie meer van wondvocht of bloed.

- Contactsport, zwemmen en saunabezoek worden de eerste twee weken na de behandeling afgeraden om herstel van de huid te optimaliseren en ontstekingen te voorkomen.
- Advies geldt om het behandelde gebied langdurig met zonnebrandcrème in te smeren om het gebruikte pigment te beschermen tegen uv-straling.
- Overmatige blootstelling aan de zon kan de tatoeage doen vervagen.

Potentiële complicaties van medisch tatoeëren

- Literatuur en kennis ter zake nemen toe, maar er bestaat nog altijd meer literatuur over complementaire en alternatieve behandelingen dan over medisch tatoeëren.
- Het gebrek aan literatuur over de veiligheid van tatoeage-inkt is een potentieel nadeel van medisch tatoeëren.
- Als een huidskleur getatoeëerd wordt met een medische tatoeage kan, zeker bij verlittekende huid, de huid na



blootstelling aan de zon rond de tatoeage anders kleuren dan de getatoeëerde huid:

- Bij sommige patiënten kan dit leiden tot een groter contrast dan voor het tatoeëren.
- Tatoeages kunnen daarbij in de loop van de tijd vervagen, maar om dit te ondervangen kan de tatoeage bijgekleurd worden.
- Zijn er aanwijzingen dat de patiënt een contactallergie vertoont voor de bestanddelen van de tatoeage-inkt, dan moet men terughoudend zijn met de behandeling:
 - Er wordt dan eerst een plakproef gedaan.
 - Een negatieve uitslag van dit preventief onderzoek sluit echter allergie niet uit.

Toepassingen en resultaten

- Mits deskundige uitvoering kan medisch tatoeëren waardevolle resultaten opleveren bij een breed spectrum van aandoeningen:

- Inmiddels is de reconstructie van tepels na borstchirurgie een relatief bekende toepassing.
- Er wordt echter minder aan medisch tatoeëren gedacht bij patiënten met een naevus flammeus, brandwonden of een huidtransplantatie.
- De vergoeding van medisch tatoeëren is ook niet bij alle zorgverzekeraars vanzelfsprekend, wat maakt dat de behandelaar vooraf een machtiging voor de behandeling moet aanvragen.
- Tot dusverre is er weinig gedaan naar de indicaties en uitkomsten van medisch tatoeëren als behandeling:
 - In meerdere behandelcentra wordt medisch tatoeëren aangeboden, zowel door medici als niet-medici.
 - Slechts weinig centra leggen echter de aantallen patiënten en de behandelresultaten vast.
 - Er is dus weinig controle op de kwaliteit van medisch tatoeëren door het gebrek aan richtlijnen en een gecertificeerde opleiding.

- Om een optimaal resultaat te kunnen behalen zijn kennis van de techniek en achtergrond van de huidafwijking echter essentieel.

Besluit

- Blijkt dus dat medisch tatoeëren een geschikte behandeloptie is voor verschillende huidaandoeningen, zeker als andere behandelingen onvoldoende resultaat hebben gehad.
- Tot op heden is er onvoldoende bekend over de – al dan niet door de patiënt gerapporteerde – uitkomsten van deze behandeling in de literatuur.
- Men kan dus pleiten voor meer onderzoek hiernaar, zodat patiënten in de toekomst over deze behandeling beter geïnformeerd kunnen worden.
- Dit alles houdt ook een pleidooi in voor een samenwerking tussen tatoeëerders en medische specialisten.

Ned Tijdschr Geneeskd 17 juni 2022 pag. 16-22.



Gynaecologie | Gastro-enterologie

EEN OUDERE DAME MET BUIKPIJN EN ZWELLING IN DE LIESSTREEK

Casus: een dame, 71 jaar oud, biedt zich aan op de polikliniek Gynaecologie met sinds langer bestaande klachten van pijn in de onderbuik en een recent ontstane palpabele zwelling in de linker lies.

- Voorgeschiedenis
 - Er was o.a. een sigmoïdrectomie bij gecompliceerde diverticulitis en een uterusextirpatie omwille van een cyclusstoornis.
 - De adnexeën waren bij deze laatste ingreep in situ gelaten.
- Anamnese
 - Episodisch ervoer zij hevige mictiedrang, waarna de mictie moeizaam op gang kwam.
 - Sinds langere tijd was het defecatiepatroon onregelmatig, maar er was geen sprake van rectaal of vaginaal bloedverlies.
- Lichamelijk onderzoek
 - Geen bijzonderheden te weerhouden behoudens een

- vast-elastische supra-inguinale zwelling links.
- Laboratoriumonderzoek
 - Er was een lage waarde van carcino-embryonaal antigeen (2,0 µg/l; referentiewaarde: < 5) en een licht verhoogde CA-125-waarde (43 kU/l; referentiewaarde : < 35).
- Differentiaaldiagnose
 - Men dacht aan een atypische presentatie van ovariumcarcinoom of een maligniteit van de tractus digestivus.
- CT-scan van de thorax en het abdomen
 - Men zag in het kleine bekken een gelobuleerde massa met een diameter van 11 cm, alsook multipole vergrote mesenteriale lymfeklieren en omentale deposities.

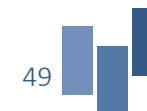
- Er werd supra-inguinaal een tweede solide massa gezien met een diameter van 4;4 cm.
- Histologisch onderzoek van een daaropvolgend biopt van de supra-inguinale zwelling
 - toonde een metastase van een gastro-intestinale stromatumor (GIST).

Beschouwing

- Betreft een zeldzame mesenchymale maligniteit van de tractus digestivus met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 250 in Nederland.
- Voor de specialistische behandeling van GIST telt Nederland 6 expertisecentra.
- Terug naar de casus: ze werd naar een van deze centra verwezen waar ze met doelgerichte therapie palliatief behandeld werd.

Ned Tijdschr Geneeskd 24 juni 2022 pag. 35.

Met dank aan dr. Willy Storms



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 Bianca Thys, communicatieverantwoordelijke: info@mchinfo.be

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: Véronique Nijss

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen

Maria Theresiastraat 63A

3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH

Copyright © 2023

