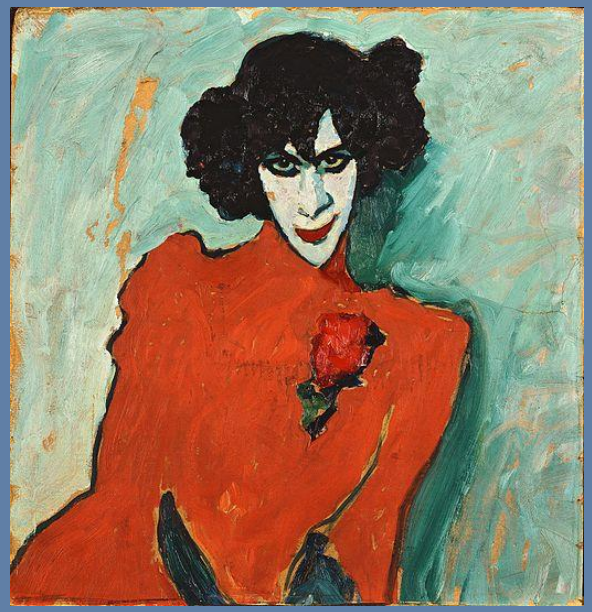

Alexej von Jawlensky - Bildnis Alexander Sacharoff, 1909

MCH **DIGEST**
WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – **September 2024**

nr. **400**

Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025 4

Medische artikels 11

Cardiologie 11

Kwetsbare ouderen met AF: indicatie voor een VKA of een DOAC ? 11

Dagelijkse praktijk / Geriatrie 14

Zoektocht naar de onderliggende oorzaak bij hypothermie bij ouderen 14

Dagelijkse praktijk / Gynaecologie 18

Behandeling van prolaps en aanpak van mogelijke complicaties 18

Diëtetiek 21

Debate about the “ultra-processed” concept must not delay food policies that improve health 21

Endocrinologie 23

Na metformine welke tweedelijns medicatie voor type II diabetes 23

Farmacologie 25

Acides gras oméga-3 polyinsaturés : risque dose-dépendant de fibrillation auriculaire, dès la dose de 1 g par jour 25

Gastro-enterologie 26

Irritable bowel syndrome: low dose antidepressant improves symptoms 26

Infectieziekten 28

Antimicrobiële resistentie: aanpak van een mondiale bedreiging voor de mensheid 28

Psychiatrie 32

Jeugdtraumata en hun mogelijke latere gevolgen 32

Neurologie 35

Chronische stress: wijziging cortisolspiegels met belangrijke metabole consequenties 35

Nieuwe en opkomende medicamenteuze therapieën voor de ziekte van Alzheimer 39
ORL 45
Diagnose en behandeling van obstructieve slaapapneu bij volwassenen 45
Seksualiteit 51
Je stelt seksueel grensoverschrijdend gedrag vast bij een collega: wat doe je ? 51
Bronnen 55

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

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

19.09.2024 Titel: Werken met gezondheidsuitdagingen: diverse mogelijkheden
Sprekers: mevr. Ariane Gheysen & mevr. Anja Marchal
Moderator: prof. dr. Birgitte Schoenmakers

21.11.2024 Titel: Een overzicht van de nieuwe Vlaamse richtlijnen rond screening naar zwangerschapsdiabetes en het diabetes type 2 landschap in België
Sprekers: prof. dr. Katrien Benhalima & dr. Margaretha Visser
Moderator: dr. Annelies Van Raemdonck

19.12.2024 Titel: Het RSV landschap bij zowel pasgeborenen als de oudere populatie
Spreker: prof. Corinne Vandermeulen
Moderator: dr. Evelien Lenaerts

16.01.2025 Titel: Dichter op de huid met de dermatoscoop
Spreker: mevr. Maartje Spit
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

20.02.2025 Titel: Genderdysforie in de puberteit
Sprekers: prof. dr. Patrick Vankrunkelsven & dr. Marleen Finoulst
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

20.03.2025 Titel: Slaapproblemen: medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak
Spreker: Kristien Coteur, PhD
Moderator: info volgt

17.04.2025 Titel: Sportmedische keuring
Spreker: info volgt
Moderator: info volgt

15.05.2025 Titel: Een overzicht van de verschillende vormen van psychotherapie
Spreker: info volgt
Moderator: info volgt

19.06.2025 Titel: Acute cardiologische beelden
Spreker: info volgt
Moderator: info volgt

Fysieke nascholingen

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

12.11.2024 Titel: Nieuws uit de wereld van de nefrologie
Spreker: dr. Tine Keersmaekers
Moderator: dr. Karel De Koker

10.12.2024 Titel: Omgaan met gedragsveranderingen bij dementie: do's and don'ts
Sprekers: dr. An Haekens & mevr. Liet De Wachter
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

14.01.2025 Titel: Voedingsproblemen bij kinderen: handvaten voor de huisarts
Sprekers: prof. dr. Ilse Hoffman, mevr. Indr Lens, mevr. Tessa Bosmans & mevr. Alix Suys
Moderator: dr. Karel De Koker

11.02.2025 Titel: Nieuwe diagnostische en therapeutische inzichten in OCD
Spreker: dr. Chris Bervoets
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

11.03.2025 Titel: Health check-up
Sprekers: dr. Suzanne De Grooff & dr. Augusta Darius
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

01.04.2025 Titel: De huisarts als urgentiearts: veel voorkomende urgenties en competenties op de wachtpost
Sprekers: prof. dr. Jan Verbakel en dr. Chris Van der Mullen
Moderator: info volgt

13.05.2025 Titel: Labo MCH: update anno 2025
Spreker: info volgt
Moderator: info volgt

10.06.2025 Titel: Wondzorg in de huisartsenpraktijk
Spreker: dhr. Kris Bernaerts
Moderator: dr. Karel De Koker

Lunchboxsessies (webinar)

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS**
- **DERDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 12U30**

17.09.2024 Titel: Stockbeheer in de praktijk
Spreker: mevr. Mieke Muys

15.10.2024 Titel: Fiscaliteit en beroepskosten: essentiële aandachtspunten voor huisartsen
Spreker: dhr. Wim De Meulemeester

19.11.2024 Titel: Werving en selectie in de huisartsenpraktijk
Spreker: mevr. Ann Vancompernolle

17.12.2025 Titel: Feedback geven en ontvangen
Spreker: mevr. Dorien De Ryck

18.02.2025 Titel: Een veilige huisartsenpraktijk
Spreker: mevr. Ingrid Vleugels

18.03.2025 Info volgt

15.04.2025 Info volgt

20.05.2025 Info volgt

17.06.2025 Info volgt

P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

27.09.2024 Titel: MFO Seizoensvaccinatie voor respiratoire infecties. Verbeteren van de vaccinatiegraad door multidisciplinaire samenwerking.
Sprekers: apr. Joke Opsomer
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe

24.10.2024 Titel: Acute spoedeisende ziekten en hun behandeling
Spreker: dr. Karel De Koker
Moderator: dr. Jan Walraet

28.11.2024 Titel: Hartfalen
Spreker: dr. Agnieszka Ciarka
Moderator: dr. Veerle Fonteyn

19.12.2024 Titel: Endometriose en gynaecologische valkuilen
Spreker: info volgt
Moderator: dr. Jan Walraet

23.01.2025 Titel: Nieuwe diabetes medicatie. Zorgtrajecten: wat en hoe.
Spreker: dr. Francine Defoer & dr. Margaretha Visser
Moderator: dr. Jan Walraet

27.02.2025 Titel: Dermatoscopie
Spreker: info volgt
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

27.03.2025 Titel: Symptoombestrijding bij palliatieve patiënten
Sprekers: PANAL & dr. Katharina Lobisch
Moderator: dr. Veerle Fonteyn

24.04.2025 Titel: Forensische psychiatrische geneeskunde
Spreker: prof. dr. Cris Dillen
Moderator: dr. Noël Mortier

22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de de 1ste lijn
Spreker: mevr. Ann Vanbelle
Moderator: dr. Noël Mortier

26.06.2025 Titel: IA infiltraties: pro's en contra's
Spreker: dr. Tom De Baere
Moderator: dr. Jan Walraet

Medische artikels

Cardiologie

KWETSBARE OUDEREN MET AF: INDICATIE VOOR EEN VKA OF EEN DOAC ?

Naar de optimale antistollingsbehandeling bij atriumfibrilleren zijn er meerdere gerandomiseerde studies verricht, maar niet onder kwetsbare ouderen: deze gebruiken vaak al jaren een cumarine, maar zouden ze niet beter overstappen naar een direct werkend oraal anticoagulans, zoals men aanbeveelt bij jongeren?

Beschouwing:

- Atriumfibrilleren (AF) gaat gepaard met een verhoogd risico op een herseninfarct, hartfalen, nierfalen, cognitieve achteruitgang en mortaliteit:
  - Een belangrijk doel van de antitrombotische behandeling van AF is het voorkomen van een herseninfarct.
  - Patiënten krijgen om die reden anticoagulantia voorgeschreven in de vorm van een vitamine K-antagonist (VKA) of een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC).
- Omwille van het gunstiger veiligheidsprofiel krijgen DOAC's bij niet-kwetsbare patiënten met AF de voorkeur boven VKA's:
  - Het is onbekend of dit ook geldt voor kwetsbare ouderen met AF.
  - Ter zake zijn er in deze populatie geen gerandomiseerde studies uitgevoerd.
- Kwetsbaarheid komt veel voor en onder kwetsbare ouderen komt AF vaak voor, met een prevalentie van minimaal 18%.
- De FRAIL-AF-trial werd uitgevoerd om vast te stellen of omzetting van een VKA naar DOAC bij kwetsbare ouderen leidt tot minder bloedingen in vergelijking met voortzetting van de VKA-behandeling.

Uitvoering:

- Er werd een pragmatisch, multicentrisch, niet geblindeerd, gerandomiseerd superioriteitsonderzoek uitgevoerd:
  - Kwetsbare ouderen met AF die met een VKA behandeld werden, konden aan het onderzoek deelnemen.
  - Patiënten > 75 jaar met een score van > 3 op de 'Groningen frailty indicator' (GFI)-vragenlijst werden daarbij beschouwd als kwalitatieve ouderen.
- Deelnemers werden naar voortzetting van de VKA-behandeling of de overstap naar behandeling met een DOAC gerandomiseerd:
  - Patiënten met valvulair AF of met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van < 30 ml/min per 1,73 m^2 werden van deelname uitgesloten.
  - Welke van de 4 DOAC's – apixaban, dabigatran, adoxaban of rivaroxaban – aan de patiënt werd voorgeschreven, werd bepaald door de behandelende arts.
- De follow-upperiode was 12 maanden met de volgende uitkomstmaten:
  - Primaire uitkomstmaat: de incidentie van majeure of klinisch relevante niet-majeure bloedingen, zoals een bloeding in een kritisch gebied of orgaan of een bloeding die leidde tot opname of overlijden.
  - Secundaire uitkomstmaten: trombo-embolieën en sterfte.
- Tijdens telefoongesprekken met de patiënt werden alle uitkomstmaten centraal uitgevraagd bij een follow-upduur van 1, 3, 6, 9 en 12 maanden.

- Bij het vermoeden van een uitkomstmaat werd er beoordeeld op basis van alle beschikbare informatie van de huisarts en het ziekenhuis.
- Analyses werden volgens het 'intention to treat'-principe uitgevoerd.

Resultaten:

- 2621 patiënten werden in de periode januari 2018-juni 2022 gescreend; 1330 werden er gerandomiseerd:
  - De gemiddelde leeftijd was 83 jaar.
  - De mediane GFR-score was 4 en de mediane CHA_2DS_2-VASc-score bedroeg 4.
- Volgens de GFI vertoonde ruim een derde van de patiënten (lichte) geheugenklachten, hoewel patiënten met een ernstige cognitieve stoornis van deelname uitgesloten waren omwille van het feit dat ze geen formeel consent konden geven.
- De deelnemers hadden een hoge zorgbehoefte, niet alleen aan medische zorg, maar ook aan thuis- en mantelzorg.
- Op advies van de onafhankelijke 'data safety monitoring board' (DSMB) werd het FRAIL-AF- onderzoek na 163 primaire uitkomsten (62 in de VKA-arm en 101 in de DOAC-arm) stopgezet:
  - Op basis van een interne analyse, zoals die vooraf vastgelegd was in het studieprotocol, bepaalde DSMB dat voortzetten van het onderzoek niet zinvol was ('futliteit').
  - Voor de primaire uitkomstmaat was de hazardratio 1,69 voor patiënten die naar een DOAC geswitcht waren in vergelijking met patiënten die de VKA-behandeling voortgezet hadden.
  - Voor trombo-embolieën en sterfte was de hazardratio respectievelijk 1,26 en 0,96.
- Op basis van leeftijd, geslacht, GFI-score en nierfunctie lieten de subgroepanalyses geen verschillen zien.

Eindbeschouwing:

- Hypothese was dat het overstappen van een VKA naar een DOAC tot minder bloedingen zou leiden:
  - Men zag verrassend genoeg het tegenovergestelde gebeuren.
  - Achteraf bekeken zijn deze bevindingen mogelijk minder onverwacht.
- Immers lieten de data van vier grote DOAC-onderzoeken al zien dat het gunstige effect van een DOAC op het bloedingsrisico bij een aantal groepen minder het geval was:
  - Dat was aan de orde bij patiënten die al een VKA gebruikten.
  - Was ook het geval bij patiënten met polyfarmacie.
  - Gold ook voor de zeer kleine subgroep van kwetsbare patiënten.
- Deze resultaten roepen zoals bij veel onderzoeken vele vragen op:
  - Hoe moet men bvb. omgaan met patiënten bij wie recent AF vastgesteld is
  - Wat te doen bij kwetsbare patiënten die een DOAC gebruiken ?
- Men kan deze onderzoeksresultaten niet zonder meer gebruiken om deze vragen te beantwoorden, omdat dit onderzoek juist laat zien dat extrapolatie van conclusies naar een ander domein dan wat onderzocht is, tot verkeerde conclusies kan leiden.
- De onderzoeksresultaten zijn geen reden om aan de huidige behandeling van patiënten met AF de novo te gaan twijfelen:
  - Doorgaans zijn deze patiënten ruim 10 jaar jonger dan de studiepopulatie en ook doorgaans niet kwetsbaar.
  - Op basis van de beschikbare literatuur heerst de mening dat het nog steeds de beste keuze is om bij hen met een DOAC op te starten.
- Men moet de komende jaren onderzoeken welke de beste behandeling is wanneer deze patiënten – die gestart zijn met een DOAC – ouder en kwetsbaarder worden:
  - Op dit ogenblik blijft deze vraag helaas onbeantwoord.
  - Wel is het momenteel duidelijk van belang om de therapietrouw bij deze patiënten te monitoren en, indien nodig, de dosering aan te passen op geleide van de nierfunctie.
- Deze studie heeft duidelijk aangetoond dat bloedingen bij kwetsbare ouderen frequent

voorkomen en dus is verder onderzoek naar risicofactoren nodig, maar ook naar mogelijk beïnvloedbare elementen daarin en naar nieuwere vormen van antistolling, type factor XI-remming.

Besluit:

- Het FRAIL-AF-onderzoek toont aan dat kwetsbare ouderen met AF beter niet kunnen overstappen van een vitamine K-antagonist naar een direct werkend oraal anticoagulans als hiervoor geen duidelijke indicatie bestaat.

In deze groep leidde de medicatieswitch tot 69% meer majeure of klinisch relevante, kleinere bloedingen in vergelijking met voortzetting van een vitamine K-antagonist zonder dar er een afname gezien werd van het aantal trombo-embolieën.

Ned Tijdschr Geneeskd februari 2024 pag. 50-53.

Met dank aan dr. Willy Storms

ZOEKTOCHT NAAR DE ONDERLIGGENDE OORZAAK BIJ HYPOTHERMIE BIJ OUDEREN

Men ziet hypothermie wel vaker bij ouderen: kan een atypische manifestatie zijn van een onderliggend probleem, bvb. een infectie. Maar hoe verloopt de diagnosestelling bij zo'n patiënt en welke is de behandeling?

Korte beschouwing:

- In feite is temperatuur een belangrijke graadmeter van hoe het met een persoon gaat:
  - Bij koorts of een subfebriele temperatuur weten alle clinici hoe te handelen.
  - Vaak zijn de kennis en vaardigheden in diagnostiek en behandeling van een lage temperatuur – ofwel hypothermie – minder goed ontwikkeld.
- Hypothermie direct toeschrijven aan blootstelling aan extreme koude is een valkuil, omdat er ook andere oorzaken zijn die men niet mag missen.

Definitie:

- Men beschouwt hypothermie als een niet-intentionele lichaamstemperatuur onder de 35°C:
  - Men maakt hierbij onderscheid tussen een milde vorm (32-35°C), een matig ernstige vorm (28-32°C) en een ernstige vorm (< 28°C).
  - Ontstaat wanneer het lichaam onvoldoende warmte genereert of vasthoudt om de homeostase en daarmee de lichaamsfuncties te behouden.

Men maakt onderscheid tussen primaire of accidentele hypothermie en secundaire hypothermie.

- Primaire hypothermie:
  - Hier is er sprake van een normale thermoregulatie.
  - Is het gevolg van – meestal langdurige – blootstelling aan een relatief koude omgeving.
- Secundaire hypothermie:
  - Hier is er sprake van een afwijkende thermoregulatie.
  - De hypothermie is het gevolg van een intern probleem.
- Een lagere temperatuur vertraagt normale lichaamsprocessen en enzymactiviteit:
  - Als compensatiemechanismen treden aanvankelijk hypertensie en tachycardie op.
  - Deze slaan bij verder verlies van de homeostase uiteindelijk om in hypotensie en bradycardie.

Diverse thermoregulatie-mechanismen:

- Het centrum voor thermoregulatie met centrale thermosensoren bevindt zich in de hypothalamus.
- Het lichaam probeert via activatie van het sympathische zenuwstelsel bij hypothermie zoveel mogelijk warmte te genereren en vast te houden.
- Het warmteverlies neemt af door perifere vasoconstrictie en het rechtop staan van haren ('kippenvel').
- Warmte wordt opgewekt met onwillekeurige spiercontracties (rillen).
- Gedragsmatige reacties (bewegen, warme kleding aandoen, thermostaat hoger zetten) dragen ook bij aan de thermoregulatie.

Pathofysiologie bij ouderen:

- Het wordt voor een ouder lichaam lastiger om de lichaamstemperatuur te regelen:
  - Er is een afname van de spiermassa , waardoor het lichaam minder warmte kan genereren.
  - Er is een verminderde functie van haarfollikels.

- En er is ook een afname van het vermogen tot vasoconstrictie – niet zelden veroorzaakt door vasodilaterende medicatie – waardoor warmte minder goed vastgehouden wordt.
- Onderzoek toont aan dat ouderen een hoger risico op hypothermie hebben met daarbij een hoger risico op een ernstig beloop en overlijden.
- Daarmee is hypothermie een ernstige klinische bevinding:
  - Kan een atypische manifestatie zijn van een onderliggende aandoening.
  - Wordt echter niet altijd als dusdanig herkend.
- De meest voorkomende oorzaak (26,1%) bij een recent cohort van ouderen met een lage lichaamstemperatuur (< 36°C) op een dienst Spoedgevallen in Nederland was infectie:
  - Bleek daarnaast dat ouderen met hypothermie en een onderliggende infectie op de dienst Spoedgevallen niet altijd direct met AB behandeld werden (62,5%).
  - Daarbij is het nog niet duidelijk wat schadelijker is: overbehandeling van een patiënt die achteraf geen infectie blijkt te hebben, met o.a. risico op bijwerkingen en resistente bacteriën,of onderbehandeling van een patiënt die achteraf toch een infectie blijkt te hebben.

Tabel 1: Differentiaaldiagnose van hypothermie bij ouderen:

Mechanisme	*Differentiaaldiagnose*
Primaire of accidentele hypothermie	
Blootstelling aan lage omgevingstemperatuur	• lang op de grond liggen • klimaatomstandigheden, zowel buiten- als binnenshuis al dan niet beïnvloed door hoge gasprijzen
Secundaire hypothermie	
Respons op pathogeen	• infectie, sepsis
Toegenomen warmteverlies	• huidafwijkingen, brandwonden, psoriasis • inadequate perifere vasoconstrictie door perifere neuropathie, ruggenmergaandoeningen of medicatie
Verminderde warmteproductie	• ondervoeding, hypoglykemie • endocriene aandoening: hypothyreoïdie (in ernstige gevallen myxoedeem, coma), bijnierschorsinsufficiëntie, hypopituïtarisme • inactiviteit
Verstoorde thermoregulatie	• CVA, neurodegeneratieve aandoeningen • epilepsie
Middelen of medicatiegebruik	• sedativa / opiaten / antidepressiva / antipsychotica • schildkliervervangende medicatie / bètablokkers
Verminderde gedragsmatige reactie op koude	• dementie / alcohol en drugsgebruik • psychiatrische aandoeningen

- Verschillende factoren kunnen bijdragen aan het ontstaan van hypothermie:
  - Er zal bij ouderen vaak een combinatie van factoren zijn.
  - Het is dan ook van belang om de verschillende oorzaken van hypothermie te kennen omwille van het hoge risico op een ongunstige afloop bij oudere patiënten.
- Dit kan van invloed zijn op het tijdig inzetten van de juiste diagnostiek en behandeling en daarmee ook op de prognose.

- Uit een recente systematische review blijkt dat de meest voorkomende oorzaak van hypothermie bij ouderen een infectie of blootstelling aan een lage omgevings-temperatuur (primaire hypothermie)is:
  - Voor de differentiaaldiagnose heeft de ernst van de hypothermie geen consequenties.
  - Bij ouderen met ernstige hypothermie lijkt de mortaliteit wel hoger te zijn.
- Men verwacht bij een infectie of sepsis vaak hoge koorts:
  - Regelmatig komt het echter bij oudere patiënten voor dat ze bij een infectie geen verhoogde temperatuur hebben of zelfs een hypothermie.
  - Een infectie of sepsis is bij 10-32% van de oudere patiënten de onderliggende oorzaak.
  - De mortaliteit ligt bij deze patiënten hoger dan bij patiënten met koorts.
- Of hypothermie bij sepsis een teken is van een inadequate respons van een patiënt met een beperkte metabole reserve en andere risicofactoren , of een adequate respons in een koude omgeving is nog niet duidelijk.
- Toegenomen warmteverlies door blootstelling aan koude (primaire hypothermie) of een combinatie van primaire en secundaire hypothermie is een andere oorzaak van hypothermie:
  - Hierbij kan men denken aan patiënten die lang op de grond gelegen hebben na een val, of die bvb. buiten gevonden worden.
  - De hoge gasprijzen spelen mogelijk ook een rol, wanneer mensen om die reden de verwarming lager draaien, zoals gebeurde in de winter van 2022-2023.
  - Meestal gaat het dus om langdurige blootstelling, maar hypothermie kan in een extreem koude omgeving al na korte blootstelling optreden.

Diagnosestelling en behandeling:

- Het opwarmen van de patiënt is de eerste stap.
- Verder is het van belang om de onderliggende oorzaak op te zoeken, eerst en vooral een mogelijke infectiehaard:
  - Doe dit door kweken af te nemen en inflammatieparameters te bepalen.
  - Voer eveneens een bepaling uit van de glucosespiegel en de schildklierfunctie.
  - Verricht laagdrempelig een ecg of aanvullend beeldvormend onderzoek.

Ook als het niet zeker is of er sprake is van een infectie, geef de patiënt in een vroeg stadium AB.

- Men kan de patiënt passief opwarmen door hem in dekens te wikkelen en warme, zoete dranken te laten drinken.
- Men kan actief opwarmen bij middel van een ‘forced –air’ verwarmingsdeken (extern opwarmen) of warme infusen (intern opwarmen):
  - Men kan de patiënt bij extreme hypothermie ook op de IC opwarmen door extra-corporele ‘life support’ (ECLS).
  - Deze methode wordt echter over het algemeen enkel bij jonge patiënten op strikte indicatie toegepast.
- Het is wel van belang om te beseffen dat er zowel bij actieve als passieve opwarming vasodilatatie kan optreden, waarna de BD kan dalen.

Besluit:

- Hypothermie bij ouderen betreft een ernstige klinische bevinding die gepaard gaat met een hoge morbiditeit en mortaliteit.
- Er bestaat ter zake een brede differentiaaldiagnose en er moet laagdrempelig aanvullende diagnostiek

ingezet worden gezien de hoge morbiditeit en mortaliteit.

- Infectie is de meest voorkomende oorzaak:
  - Begin dus direct met een antibiotische behandeling als er enige verdenking bestaat op infectie.
  - Doe dit ook als er in de acute fase geen andere verklaring voor de hypothermie gevonden wordt.

Ned Tijdschr Geneeskd 4 januari 2024 pag. 12-17.

Met dank aan dr. Willy Storms

BEHANDELING VAN PROLAPS EN AANPAK VAN MOGELIJKE COMPLICATIES

Er bestaan 4 types prolaps: prolaps van de vaginale voorwand, prolaps van de vaginale achterwand, prolaps uteri en prolaps van de vaginatop na uterusextirpatie.

Beschouwing:

- De huisarts stelt tijdens lichamelijk onderzoek dus niet alleen het type, maar ook de ernst van een prolaps vast.
- Ze gebruiken de gesimplificeerde methode van 'Pelvic Organ Prolapse -Quantification-score' (POP-Q) voor het bepalen van de ernst van de prolaps.
- Deze maakt een onderscheid in stadia wat betreft de mate van prolaps:
  - Stadium 0: hier is er geen sprake van een prolaps.
  - Stadium 1: hier is er sprake van een prolaps, maar het meest distale punt komt niet verder dan 1 cm voor het hymen.
  - Stadium 2: hier ligt het meest distale punt van de prolaps binnen 1 cm afstand van het hymen (erbuiten of erbinnen).
  - Stadium 3: het meest distale deel van de prolaps ligt hier meer dan 1 cm voorbij het hymen.
  - Stadium 4: er is hier sprake van een complete prolaps en er is geen inwendige vagina meer over.

Incidentie:

- Zo'n 40% van de vrouwen heeft een verzakking die tot op of voorbij het hymen reikt.
- De kans dat een prolaps ernstige hinder geeft is veel kleiner: slechts 11%van de vrouwen met een verzakking heeft er ook serieus last van.

Klachtenpatroon:

- Betreft voornamelijk een hinderlijk 'balgevoel', waarbij de vrouw een zwelling of uitstulping in de vagina ziet of voelt:
  - Geregeld ziet men ook klachten van incontinentie voor ontlasting of juist obstipatie, en pijn bij de coïtus.
  - Soms moeten vrouwen ook de prolaps terugdrukken om goed te kunnen plassen of ontlasting te kunnen produceren.
- Patiënten krijgen daarnaast ook mictieklachten:
  - Bij vrouwen met een milde prolaps komt stressincontinentie vaak voor.
  - Vrouwen met een meer gevorderde prolaps vertonen veeleer urge-incontinentie.
  - Ongeveer 40% van alle vrouwen die een prolaps van stadium 2 of meer hebben rapporteert stressincontinentie.

Behandelopties bij prolaps:

- Bekkenfysiotherapie en/of een pessarium is de eerste keus voor behandeling van een patiënt met een symptomatische prolaps en chirurgische aanpak is de tweede optie.
- Er werd ter zake een gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd in Nederlandse huisartsenpraktijken:
  - Men vergeleek hier bekkenfysiotherapie en een expectatief beleid bij vrouwen met een milde prolaps (tot aan het hymen).
  - 57% van de vrouwen met een symptomatische prolaps ervoer 3 maanden na het starten van de bekkenfysiotherapie verbetering t.o.v. 13% in de groep zonder behandeling.
  - Dit verschil was na 2 jaar nog respectievelijk 43% en 14%.
- Er gebeurde in dit onderzoek ook een vergelijking van het effect van

bekkenfysiotherapie met pessariumtherapie bij vrouwen met een gevorderde prolaps (voorbij het hymen):
  - Bij deze vrouwen bleek het effect van bekkenfysiotherapie geringer te zijn dan bij vrouwen met een milde prolaps.
  - Na 2 jaar had 15% van de vrouwen effect van de therapie.
- Bekkenfysiotherapie lijkt dus als eerste optie vooral zinvol bij vrouwen met een milde prolaps.(tot max. stadium 2).
- Blijkt uit hetzelfde gerandomiseerde onderzoek dat bij 57% van de vrouwen met een verzakking een passend pessarium kan gevonden worden.
- Een vrouw kan bij pessariumtherapie bij alle types prolaps starten met een ringpessarium.
- De voorkeur gaat uit naar een ringpessarium met ondersteuningsvlak wanneer ook de uterus betrokken is:
  - Komt omdat deze de cervix extra ondersteunt.
  - Deze laatste geniet ook de voorkeur bij een prolaps van de voor- en achterwand, omdat deze 'zich een beetje vastzuigt' aan de vaginawanden, waardoor het beter blijft zitten.
- Blijft een ringpessarium niet zitten, dan is ook het Shaatz- of zeefpessarium een optie, want dezeheeft een ruimte-innemende werking en enig zuigeffect, waardoor het beter op zijn plaats blijft zitten.
- Een kubuspessarium vormt een mogelijkheid, vooral dan bij ernstige verzakkingen of een sterk verzwakte bekkenbodem, waarbij de andere pessaria falen en een operatie ongewenst is:
  - Men moet dit pessarium echter voor de nacht verwijderen.
  - Komt omdat het vastzuigen de kans op ulceraties verhoogt.

Behandelopties bij complicaties:
- Een pessarium brengt de blaas weer boven het niveau van de urethra:
  - Het sluitmechanisme van de urethra komt hierdoor meer onder druk te staan.
  - Dit mechanisme heft een mogelijk gemaskeerde stressincontinentie op.
- Twee mechanismen zouden het maskeren van stressincontinentie kunnen verklaren:
  - Kan gebeuren door kikking of dichtdrukken van de urethra door de prolaps (bij een cystocele).
  - Kan ook gebeuren door uitwendige druk op de urethra (bij een rectocele).
- Een pessarium kan de urethra ook gedeeltelijk dichtduwen:
  - Hierdoor krijgt de patiënt na plaatsing juist moeite met uitplassen.
  - Er bestaat dan ook een klein risico op blaasretentie.
- Men kan gemaskeerde stressincontinentie die tijdens pessariumtherapie aan het licht komt als normale stressincontinentie behandelen.
- Als eerste stap voor de behandeling van stressincontinentie beveelt de NHG-Standaard Incontinentie voor urine bij vrouwen aan om bekkenbodemspieroefeningen te doen:
  - Het pessarium hoeft voor de oefeningen niet verwijderd te worden.
  - Heeft de patiënt juist moeite met plassen of bij optreden van een blaasretentie, dan moet het pessarium verwijderd worden en eventueel vervangen worden door een pessarium met een kleinere maat.

Besluit:
- Iedere patiënt met een symptomatische graad 2 prolaps of meer dient men in eerste instantie pessariumtherapie aan te bieden, zo luidt het huidige advies:
  - Gemaskeerde stressincontinentie kan aan het licht komen nadat de patiënt gestart is met pessariumbehandeling.
  - Moeite met uitplassen of zelfs blaasretentie zou ook kunnen optreden.
- Voorafgaand aan het starten met pessariumtherapie is het belangrijk dat huisartsen hun patiënten hierover informeren:
  - Zo voorkomt men dar de patiënt bij het optreden van een van deze goed behandelbare complicaties meteen opgeeft.

    - Immers, patiënten bij wie stressincontinentie optreedt, kunnen starten met bekkenfysiotherapie met het pessarium in situ.
- Het huidige pessarium dient bij vrouwen die met uitplassen moeite hebben of bij wie in zeldzame gevallen blaasretentie optreedt, verwijderd worden, en dan kan er nadien een kleiner of ander type pessarium geprobeerd worden.

Huisarts & Wetenschap januari 2024 pag. 36-38.

Met dank aan dr. Willy Storms

DEBATE ABOUT THE "ULTRA-PROCESSED" CONCEPT MUST NOT DELAY FOOD POLICIES THAT IMPROVE HEALTH

As research into ultra-processed food gains momentum, so too does the debate. Foods that fall into the ultra-processed category according to the Nova classification are heterogeneous and include carbonated soft drinks, confectionary, extruded snack foods, distilled alcohol (spirits), and mass produced packaged wholegrain bread. Ultra-processed foods are typically high in energy, added sugar, saturated fat, and salt, and a major criticism of previous studies is that they have not disentangled the effects of processing, per se, from the nutrient profile of food products. The linked paper by Fang and colleagues (doi:10.1136/bmj-2023-078476) addresses this concern and others, in their evaluation of the relation between ultra-processed food consumption and mortality in two large US cohort studies.

Fang and colleagues found a modest increase in the risk of total mortality with higher ultra-processed food consumption however, this association was no longer apparent after overall diet quality was taken into account. They also showed that the association between ultra-processed food consumption and mortality was somewhat stronger when distilled alcohol, which is a well established risk factor for premature mortality, was included in the ultra-processed category and somewhat weaker when packaged wholegrain products were included in the ultra-processed category. Further adjustment for pack years of smoking (rather than current smoking status only) greatly attenuated the association between ultra-processed food consumption and respiratory mortality. Thus, future studies must adjust more fully for lifetime smoking exposure or present results in non-smokers to reduce the impact of residual confounding.

The potential mechanisms put forward to explain observed associations between ultra-processed food and health outcomes are also heterogeneous and include over-consumption due to the energy density; fat, sugar, and salt content; potential deleterious effects of certain additives; and contaminants from packaging.1 Combining heterogeneous foods into a single exposure variable does not help to progress our understanding of the potential harm, if any, of specific additives, processing, or packaging techniques, beyond any harmful effects of the poor nutrient profile of food products. Note that the Nova food processing categorization system classifies foods on the basis of not only the level of processing and the presence of additives but also on the purpose of those additives. From an aetiological perspective, the purpose of a food additive is irrelevant—either it is harmful for health or it is not.

Expert bodies such as the Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives (JEFCA) exist to evaluate individual food additives for safety and to determine the potential carcinogenicity of foods and their components. The International Agency for Research on Cancer (IARC) and the World Cancer Research Fund (WCRF) both concluded that alcohol and processed meat cause cancer in humans. Both alcohol and processed meat, as defined by IARC, span both the "processed" (for example, beer and wine; salted, dried, and

cured meat) and “ultra-processed” (for example, distilled alcohol; sausages and hot dogs) Nova categorie.

Fang and colleagues sensibly conclude that not all ultra-processed food needs to be universally restricted and that careful deliberation is needed when considering whether to include recommendations about ultra-processed food in dietary guidelines. Most dietary guidelines already implicitly emphasise the consumption of less processed foods. In countries where affordable, mass produced packaged wholegrain products such as breads are a recommended dietary staple and a major source of fibre, adding a sweeping statement in dietary guidelines about avoiding ultra-processed foods is not helpful.

Recommendations to avoid ultra-processed food may also give the impression that foods that are not ultra-processed are healthy and can be freely consumed. This is problematic—for example, the IARC and WCRF have concluded that red meat (categorised by the Nova system as “unprocessed or minimally processed”) is probably increases the risk of bowel cancer. In addition to effects on health, beef and lamb come from ruminant animals, which produce methane—a greenhouse gas that has a particularly potent warming effect over the short term.

Our global food system is dominated by packaged foods that often have a poor nutritional profile. This system largely serves the goals of multinational food companies, which formulate food products from cheap raw materials into marketable, palatable, and shelf stable food products for profit. We should not let the debate on the usefulness of the ultra-processed food concept delay the implementation of evidence based interventions such as the WHO’s “best buys” for health.

Several countries have already implemented and demonstrated the effectiveness of best buys and other interventions to better serve population health. These include the restriction of marketing of unhealthy foods to children and the addition of warning labels on nutritionally poor food products, taxes on sugar sweetened beverages, and bans on partially hydrogenated oils that are a source of industrial trans fat. Our focus should be on advocating for greater global adoption of these and more ambitious interventions and increasing safeguards to prevent policies from being influenced by multinational food companies with vested interests that do not align with public health or environmental goals.

https://www.bmj.com/content/385/bmj.q793

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

Endocrinologie

NA METFORMINE WELKE TWEEDELIJNS MEDICATIE VOOR TYPE II DIABETES

Abstract

Objective

To compare the effectiveness of three commonly prescribed oral antidiabetic drugs added to metformin for people with type 2 diabetes mellitus requiring second line treatment in routine clinical practice.

Design

Cohort study emulating a comparative effectiveness trial (target trial).

Setting

Linked primary care, hospital, and death data in England, 2015-21.

Participants

75 739 adults with type 2 diabetes mellitus who initiated second line oral antidiabetic treatment with a sulfonylurea, DPP-4 inhibitor, or SGLT-2 inhibitor added to metformin.

Main outcome measures

Primary outcome was absolute change in glycated haemoglobin A1c (HbA1c) between baseline and one year follow-up. Secondary outcomes were change in body mass index (BMI), systolic blood pressure, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at one year and two years, change in HbA1c at two years, and time to ≥40% decline in eGFR, major adverse kidney event, hospital admission for heart failure, major adverse cardiovascular event (MACE), and all cause mortality. Instrumental variable analysis was used to reduce the risk of confounding due to unobserved baseline measures.

Results

75 739 people initiated second line oral antidiabetic treatment with sulfonylureas (n=25 693, 33.9%), DPP-4 inhibitors (n=34 464 ,45.5%), or SGLT-2 inhibitors (n=15 582, 20.6%). SGLT-2 inhibitors were more effective than DPP-4 inhibitors or sulfonylureas in reducing mean HbA1c values between baseline and one year. After the instrumental variable analysis, the mean differences in HbA1c change between baseline and one year were −2.5 mmol/mol (95% confidence interval (CI) −3.7 to −1.3) for SGLT-2 inhibitors versus sulfonylureas and −3.2 mmol/mol (−4.6 to −1.8) for SGLT-2 inhibitors versus DPP-4 inhibitors. SGLT-2 inhibitors were more effective than sulfonylureas or DPP-4 inhibitors in reducing BMI and systolic blood pressure. For some secondary endpoints, evidence for SGLT-2 inhibitors being more effective was lacking—the hazard ratio for MACE, for example, was 0.99 (95% CI 0.61 to 1.62) versus sulfonylureas and 0.91 (0.51 to 1.63) versus DPP-4 inhibitors. SGLT-2 inhibitors had reduced hazards of hospital admission for heart failure compared with DPP-4 inhibitors (0.32, 0.12 to 0.90) and sulfonylureas (0.46, 0.20 to 1.05). The hazard ratio for a ≥40% decline in eGFR indicated a protective effect versus sulfonylureas (0.42, 0.22 to 0.82), with high uncertainty in the estimated hazard ratio versus DPP-4 inhibitors (0.64, 0.29 to 1.43).

Conclusions
This emulation study of a target trial found that SGLT-2 inhibitors were more effective than sulfonylureas or DPP-4 inhibitors in lowering mean HbA1c, BMI, and systolic blood pressure and in reducing the hazards of hospital admission for heart failure (v DPP-4 inhibitors) and kidney disease progression (v sulfonylureas), with no evidence of differences in other clinical endpoints.

What is already known on this topic

Placebo controlled randomised trials showed that sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are cardioprotective and kidney protective among people with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

NICE guidelines recommend SGLT-2 inhibitors with metformin as second line oral antidiabetic treatment for people with T2DM and cardiovascular disease CVD), or at high risk of CVD; however, for the broader population with T2DM without these indications, these guidelines recommend sulfonylureas, DPP-4 inhibitors, or SGLT-2 inhibitors along with metformin.

The comparative effectiveness of these three second line treatments has not been assessed directly in randomised controlled trials, and evidence from observational studies is prone to confounding by indication.

What this study adds

SGLT-2 inhibitors were found to be more effective than sulfonylureas or DPP-4 inhibitors in lowering mean haemoglobin A1c levels, body mass index, and systolic blood pressure for a broad population of people with T2DM
SGLT-2 inhibitors were found to be more effective than sulfonylureas or DPP4-inhibitors in reducing the hazards of hospital admission for heart failure (v DPP-4 inhibitors) and kidney disease progression (v sulfonylureas) for a broad population of people with T2DM.

A target trial design was combined with an instrumental variable analysis to help reduce the risk of bias from confounding and to supplement previous studies in providing useful evidence that applies directly to routine clinical practice.

https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-077097

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

Farmacologie

ACIDES GRAS OMÉGA-3 POLYINSATURÉS : RISQUE DOSE-DÉPENDANT DE FIBRILLATION AURICULAIRE, DÈS LA DOSE DE 1 G PAR JOUR

Diabetes L'information par les autorités de santé française et européenne se focalise sur le risque plus élevé de fibrillation auriculaire sous oméga-3 avec la dose de 4 g par jour. En fait, le risque est dose-dépendant et augmente dès la dose de 1 g par jour.

En France, au 29 février 2024, des capsules molles contenant 1 g d'acides gras oméga-3 polyinsaturés sont commercialisées avec le statut de médicament sous les noms Omacor° et Esters éthyliques d'acides oméga 3 EG Labo Conseil°. Des produits contenant des acides gras oméga-3 polyinsaturés sont aussi vendus avec le statut de complément alimentaire.

En prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire, il n'est pas démontré que les acides gras oméga-3 polyinsaturés apportent un bénéfice clinique, tandis qu'ils exposent notamment à des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des acnés, des eczémas, des augmentations des transaminases hépatiques et à des hémorragies parfois graves. En 2022, Prescrire a rapporté les résultats de deux synthèses méthodiques avec méta-analyses publiées en 2021 montrant une augmentation du risque de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire (des troubles du rythme cardiaque) à partir de 1 g par jour d'acides gras oméga-3 polyinsaturés chez des patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire par rapport à ceux recevant un placebo ; avec au-delà de cette posologie, un risque environ 50 % plus grand par rapport au placebo.

Le Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (EMA) a évalué les données de deux autres méta-analyses publiées en 2021 et 2022, dont les résultats vont dans le même sens. En 2023, il a conclu que le risque de fibrillation auriculaire est dose-dépendant et le plus élevé à la dose de 4 g par jour d'acides gras oméga-3 polyinsaturés. Dans une lettre aux professionnels de santé, rédigée par les firmes et validée par l'EMA et l'Agence française du médicament (ANSM), l'information concernant l'augmentation du risque dès 1 g par jour n'est pas reprise dans le résumé, mais est seulement citée dans le paragraph e relatif aux "informations complémentaires".

Compte tenu de l'absence d'efficacité démontrée des acides gras oméga-3 polyinsaturés en prévention cardiovasculaire, il n'est pas justifié d'exposer des patients à leurs effets indésirables, dont un risque dose-dépendant de fibrillation auriculaire, cause entre autres d'accidents vasculaires. Un régime alimentaire diversifié de type méditerranéen a plus d'intérêt pour la santé des patients ayant des antécédents cardiovasculaires. La communication validée par l'EMA et l'ANSM est insuffisamment informative et protectrice, en masquant le fait que le risque de fibrillation auriculaire augmente dès la dose de 1 g par jour.

https://www.prescrire.org/fr/3/31/68075/0/NewsDetails.aspx

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

Gastro-enterologie

IRRITABLE BOWEL SYNDROME: LOW DOSE ANTIDEPRESSANT IMPROVES SYMPTOMS

Why was the study needed

People with irritable bowel syndrome (IBS) are usually managed in primary care. First-line treatments include dietary changes and medicines (for constipation, diarrhoea, and abdominal spasms) but they are not always effective. In guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), a next potential step is to consider a low dose of an antidepressant medicine, such as amitriptyline. Before this study, limited research evidence had been available on amitriptyline for IBS, and GPs did not prescribe it often.

The ATLANTIS research trial compared low dose amitriptyline with placebo in people with IBS whose symptoms had not improved with first line treatments.

What did the study do?

Conducted between 2019 and 2022, the ATLANTIS study recruited people with IBS from 55 general practices in England. Most had moderate to severe symptoms of IBS.

Participants were aged 49 on average; most (68%) were female.

In this randomised controlled trial, half the participants (232) took low dose amitriptyline (10 mg per tablet) and the other participants (231) took an identical placebo tablet for six months. They all received an information leaflet to help them manage their dose (starting at one tablet each evening and increasing to two or three tablets depending on their symptoms and side effects). Participants continued to receive usual care for IBS from their GP (such as dietary advice). Some 338 participants completed six months of treatment: 173 (75%) in the amitriptyline group and 165 (71%) in the placebo group.

To compare the groups, the researchers used the IBS severity scoring system (IBS-SSS). A score of 75-174 indicates mild symptoms; 175-299 moderate symptoms; and 300+ severe symptoms.

What did it find?

The primary outcome of the study at six months showed:

People in the amitriptyline group reported greater improvements in IBS symptoms (their average IBS-SSS score improved by 99 points compared with 69 points for people in the placebo group).

Secondary outcomes showed that people in the amitriptyline group:

- Were more likely to report relief of their IBS symptoms (61% participants) compared with those taking placebo (45%)
- Were more likely to find their treatment acceptable (58% participants) compared with those taking placebo (47%)
- Had similar anxiety, depression, and work and social adjustment scores (ability to work and take part in other activities) to people in the placebo group
- Were less likely to discontinue treatment during the trial (20% participants) compared with the placebo group (26%).

- People in the amitriptyline group experienced more dry mouth and drowsiness side effects but less insomnia than the placebo group. Few serious adverse events occurred in either group (two in the amitriptyline group; three in the placebo group).
- At three months, similar numbers in each group said they were still taking the pills as prescribed. By six months, more were still taking amitriptyline (74%) than placebo (68%).

Why is this important?

The researchers say this is the largest trial of a tricyclic antidepressant in IBS to date. The findings suggest that low dose amitriptyline reduces the severity of IBS symptoms and is safe and well tolerated.

The results will inform shared decision making and provide information to GPs and people with IBS on trying low dose amitriptyline if first line options have not been effective.
The researchers have developed guidance to help people with IBS manage their amitriptyline dose.

What's next?

The researchers hope their findings will inform the next update on NICE guidelines for treatment of IBS.

https://www.bmj.com/content/385/bmj.q871

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

Infectieziekten

ANTIMICROBIËLE RESISTENTIE: AANPAK VAN EEN MONDIALE BEDREIGING VOOR DE MENSHEID

Antimicrobiële resistentie (AMR) is door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) geprioriteerd als een van de top 10 mondiale bedreigingen voor de volksgezondheid waarmee de mensheid wordt geconfronteerd . Tijdens de bijeenkomst op hoog niveau van de Algemene Vergadering van de VN over antimicrobiële resistentie in 2016 werd officieel het belang van AMR verklaard en werden landen opgeroepen zich te committeren aan hun individuele nationale AMR-actieplannen. Ondanks deze inspanningen zullen medicijnresistente infecties naar schatting bijdragen aan een verwoestende 4,95 miljoen sterfgevallen wereldwijd in 2019, waarbij het grootste deel van de klinische last wordt gedragen door lage- en middeninkomenslanden (LMIC's), vooral in Afrika ten zuiden van de Sahara . Dit is veel groter dan de jaarlijkse mondiale sterfgevallen als gevolg van tuberculose (1,5 miljoen), malaria (643.000) en HIV/AIDS (864.000). Zonder ingrijpen zou het aantal sterfgevallen als gevolg van AMR in 2050 naar schatting jaarlijks tien miljoen kunnen bedragen . Hier bespreken we de speciale uitgave in opdracht van PLoS Medicine gewijd aan AMR. Deze onderzoeken bevestigen de complexiteit en veelzijdige dynamiek van AMR en de enorme uitdaging waarmee we geconfronteerd worden bij het begrijpen van het probleem en bij het ontwerpen van handelbare, rechtvaardige en kosteneffectieve interventies om de verspreiding ervan te beheersen.

De oorzaken van AMR zijn multifactorieel, maar er bestaat geen discussie over het feit dat overmatig gebruik van antibiotica van het grootste belang is geweest. Tussen 2000 en 2015 is het antibioticagebruik wereldwijd met 65% gestegen, voornamelijk als gevolg van een substantiële toename in de LMIC's . Bacteriën zijn complexe organismen die DNA met een alarmerende frequentie ontvangen en overdragen, zonder dat dit voor henzelf ogenschijnlijk weinig of geen kosten met zich meebrengt; en, in tegenstelling tot eerdere dogma's, heeft de aanwezigheid van een antibioticum weinig invloed op de overdracht van mobiel bacterieel DNA, maar kan het wel selecteren op nieuw verworven resistentiemechanismen . AMR is een one-health-probleem en kan zich verspreiden via mensen, dieren (huisdieren en wilde dieren) en het milieu (water en lucht). Ontoereikende toegang tot water, sanitaire voorzieningen en hygiëne (WASH), evenals ontoereikende toegang tot gezondheidszorgdiensten (bijvoorbeeld kosteneffectieve diagnostiek) en betaalbare, geschikte antibiotica hebben ertoe bijgedragen dat de verspreiding van AMR in de LMIC's is versneld. AMR is een kritieke volksgezondheidscrisis en een één-gezondheidsprioriteit die betrokkenheid van de menselijke, landbouw- en milieusector vereist.

De speciale uitgave trok verschillende onderzoeken aan die zich richtten op neonatale en pediatrische infecties. Neonaten en zuigelingen zijn bijzonder kwetsbaar voor antibioticaresistente infecties. In een mondiaal prospectief onderzoek naar neonatale sepsis (NeoOBS), waarbij elf landen verspreid over vier continenten betrokken waren, identificeerden Neal Russell en collega's Klebsiella pneumoniae als de meest voorkomende veroorzaker van neonatale sepsis, geassocieerd met sterftecijfers van 10-12% en hoger wanneer bloed kweken waren positief . In het onderzochte cohort werden meer dan 200 verschillende antibioticacombinaties voorgeschreven voor 3.204 gevallen van neonatale sepsis, met

significante afwijkingen van de door de WHO aanbevolen regimes en hoge gebruikspercentages van laatste redmiddel en reserve-antibiotica zoals colistine . Deze gegevens herhalen de noodzaak van dringende tests met nieuwe empirische antibioticaregimes om AMR te minimaliseren . Carbapenem-resistente K . pneumoniae (CRKP) heeft zich naar alle delen van de wereld verspreid en is een belangrijke oorzaak van medicijnresistente infecties bij pasgeborenen en kinderen in LMICs . In een systematische review van meer dan 120 onderzoeken in 30 landen, waaronder 21 LMIC's, rapporteerden Ya Hu en collega's meer dan 140 verschillende sequentietypen die neonatale CRKP-infecties veroorzaakten, en onder 3 gemeenschappelijke afstammingslijnen (ST11, ST15 en ST17) werd de ST17-afstammingslijn gedetecteerd. in 8 landen op 4 continenten, waardoor vroege detectie voor behandeling en preventie gerechtvaardigd is . Van de 1.592 neonatale CRKP-stammen die beschikbaar zijn voor het analyseren van de aanwezigheid van voor carbapenemase coderende genen, was NDM (New Delhi metallo-β-lactamase) de meest voorkomende geïdentificeerde carbapenemase (64,3%) . De gepoolde mortaliteit als gevolg van neonatale CRKP-infecties was 22,9% (95% BI 13,0%, 32,9%).

Uiteraard blijft het ongepast voorschrijven van antibiotica niet beperkt tot ziekenhuizen, noch tot LMIC's. Met behulp van gegevens uit een prospectieve, gemeenschapsgerichte moeder-en-kind-cohortstudie (het BIRDY-cohort), uitgevoerd tussen 2012 en 2018 in stedelijke en landelijke locaties in Cambodja, Madagaskar en Senegal, hebben Antoine Ardillon et al. rapporteren uitgebreid, ongepast antibioticavoorschrijven onder pediatrische poliklinische patiënten . De auteurs stelden vast dat bij 76,5% van de consulten die resulteerden in het voorschrijven van antibiotica, werd vastgesteld dat er geen antibiotica nodig waren . Rhinofaryngitis, gastro-enteritis en ongecompliceerde bronchiolitis waren verantwoordelijk voor het grootste deel van het ongepaste voorschrijven, en kinderen ouder dan drie maanden die in plattelandsgebieden woonden, hadden een grotere kans om ongepaste recepten te ontvangen . Deze gegevens onderstrepen het belang van het implementeren van lokale programma's om het voorschrijven van antibiotica op gemeenschapsniveau in de LMIC's te optimaliseren . In een overzicht van het dragerschap van AMR/AMR-genen bij kinderen jonger dan twee jaar rapporteren Charlie Luchen en collega's dat antibiotica een significante invloed hebben op de diversiteit en samenstelling van het darmmicrobioom van zuigelingen in LMICs, terwijl ze tegelijkertijd selecteren op resistentiegenen die gedurende lange tijd kunnen blijven bestaan. langere perioden . In LMIC-omgevingen vergemakkelijkt onvoldoende toegang tot WASH de overdracht van AMR-darmbacteriën tussen mensen, het milieu en dieren, waardoor een cyclisch probleem van resistente bacteriële overdracht ontstaat. De auteurs benadrukken ook de aanzienlijke heterogeniteit in de onderzoeks- en sequentiemethodologie die in het huidige onderzoek wordt gebruikt, waardoor onze inzichten in de werkelijke impact van antibiotica op het darmmicrobioom van jonge kinderen worden beperkt.

In een systematische review van 109 onderzoeken die bloedbaaninfecties rapporteerden bij gehospitaliseerde patiënten uit LMIC's, werden verschillende WHO-kritische en hoge prioriteit pathogenen in verband gebracht met verhoogde mortaliteit, duur van het ziekenhuisverblijf en opname op intensive care-afdelingen (ICU) en kosten . Er werd een grote heterogeniteit waargenomen tussen WHO-regio's, inkomensgroepen en pathogeen-medicijncombinaties . Ondanks dat AMR wordt geassocieerd met een substantiële ziekte- en economische last in de LMIC's, concluderen Kasim Allel en collega's dat een gebrek aan gegevens over bloedbaaninfecties uit de LMIC's de implementatie van landspecifiek beleid belemmert . Landen zijn verplicht het

antibioticagebruik te monitoren en te registreren en op basis van analyses van puntprevalentieonderzoeken uit 99 landen over de hele wereld is het jaarlijkse aantal ziekenhuisgeassocieerde resistente infecties (HARI's) veroorzaakt door ziekteverwekkers met hoge prioriteit geschat op maar liefst 136 miljoen. met de hoogste lasten in China, Pakistan en India . Deze schattingen benadrukken de mondiale dreiging van HARI's en kunnen helpen bij het definiëren van strategieën om resistentie in ziekenhuizen aan te pakken.

In omgevingen met hoge inkomens heeft langdurig overmatig gebruik en misbruik van antibiotica de ontwikkeling van 'superbacteriën' gestimuleerd die voor velen herkenbaar zijn, zoals de methicilline-resistente Staphylococcus aureus (MRSA). Het verkorten van de behandelingsduur is een gebruikelijke strategie die wordt toegepast door antibioticabeheerprogramma's in de verwachting dat de prevalentie van antimicrobieel resistente bacteriën in de loop van de tijd zal afnemen. Om een beter inzicht te krijgen in de relatie tussen de behandelingsduur en de prevalentie van kolonisatie met antimicrobieel resistente bacteriën bij gehospitaliseerde patiënten, pasten Yin Mo en collega's een model toe om te beoordelen hoe de veranderende duur van de antibioticabehandeling het risico op resistentiekolonisatie bij zowel individuele patiënten als patiënten zou beïnvloeden. en bevolkingsniveaus . De auteurs concludeerden dat het verkorten van de behandelingsduur met antibiotica de kolonisatie door resistente bacteriën kan vergroten of verkleinen, afhankelijk van individuele en gecombineerde bacteriële en antibiotische kenmerken . Zorginstellingen zijn hotspots voor de overdracht van AMR-pathogenen, die worden aangewakkerd door het onvoldoende naleven van de juiste infectiebeheersingsmaatregelen. Aan het begin van de COVID-19-pandemie resulteerde de toegenomen vraag naar toegang tot gezondheidszorg en intramurale ruimte, naast een ongeorganiseerde dienstverlening, in een onvermijdelijke niet-naleving van de standaardmaatregelen voor infectiebeheersing. De impact op de kolonisatie met antibioticaresistente bacteriën is echter nog niet goed onderzocht of gerapporteerd. Met behulp van een nieuwe wiskundige modelleringsaanpak rapporteerden David Smith en collega's dat de stijging van het aantal COVID-19-gevallen omstandigheden bevorderde die gunstig waren voor bacteriële overdracht, wat gemiddeld resulteerde in een toename van 14% in de kolonisatie en een toename van 10% in het aantal AMR . Omgekeerd bood de implementatie van COVID-19-bestrijdingsmaatregelen het onbedoelde voordeel van het beperken van de verspreiding van bacteriën, wat leidde tot een vermindering van 28% in de acquisitie van resistente bacteriën door patiënten , wat erop wijst dat strengere maatregelen voor infectiebeheersing zeer waarschijnlijk gunstig zullen zijn.

Hoewel AMR niet kan worden geneutraliseerd door een enkel vaccinatieprogramma, is er wel goed gedocumenteerd dat immunisatie effectief is bij het voorkomen van de verspreiding van infectieziekten, en dat vaccins zich richten op resistente microbiële soorten, vooral K. pneumoniae , zijn opgeroepen door de WHO . Een modelstudie door Chirag Kumar en collega's onderzocht de impact van een hypothetische K . pneumoniae moedervaccin tegen neonatale sepsisinfecties en sterfte, en schat dat vaccinatie van moeders jaarlijks wereldwijd 80.258 neonatale sterfgevallen en 399.015 gevallen van neonatale sepsis zou kunnen voorkomen, goed voor meer dan 3,40% van alle neonatale sterfgevallen . De grootste relatieve voordelen werden voorspeld in Afrika (Sierra Leone, Mali, Niger) en Zuidoost-Azië (Bangladesh), waar vaccinatie meer dan 6% van alle neonatale sterfgevallen zou kunnen voorkomen . Van cruciaal belang is de behoefte aan gestandaardiseerde rapportage van AMR-infecties en antibioticagebruik, evenals verbeterde diagnostiek zodat prevalentie- en resistentiepatronen op nationaal, regionaal en

lokaal niveau kunnen worden vastgesteld om antimicrobiële beheersprogramma's en passende richtlijnen voor antimicrobiële beheersprogramma's beter te informeren.

In september 2024 zal een bijeenkomst op hoog niveau van de Verenigde Naties worden gehouden om AMR te bespreken en een verbeterd raamwerk voor te stellen naast het kader dat in 2016 werd geschetst. Erkenning van de omvang van dit probleem is dringend vereist door wereldleiders en beleidsmakers om te zorgen voor adequate mondiale investeringen in de ontwikkeling van innovatieve betaalbare vaccins, antimicrobiële middelen, diagnostiek en rapportagesystemen. De COVID-19-pandemie heeft ons als mondiale gemeenschap geleerd dat de planeet klein is en dat we allemaal economisch, cultureel en sociaal met elkaar verbonden zijn, met als uiteindelijke gevolg dat wat er in het ene land gebeurt, al snel in het andere land zal verschijnen. Er wordt geschat dat het aantal toe te schrijven sterfgevallen als gevolg van COVID-19 sinds december 2019 3,2 miljoen bedroeg en dat de kosten voor de wereldeconomie ongeveer 17 biljoen dollar bedragen. Volgens het huidige traject zal AMR tegen 2050 niet alleen misschien verantwoordelijk zijn voor 10 miljoen sterfgevallen per jaar, maar zal het de wereldeconomie ook meer dan 100 biljoen dollar kosten – cijfers die de impact van COVID-19 kleiner maken en de urgente dreiging van AMR benadrukken.

https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004264

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

Psychiatrie

JEUGDTRAUMATA EN HUN MOGELIJKE LATERE GEVOLGEN

Mensen met een jeugdtrauma vertonen later in het leven een verhoogd risico op lichamelijk ziekten, want er wordt steeds meer duidelijk over de relatie tussen een jeugdtrauma en het risico later op hart- en vaatziekten, DM en overgewicht. Maar hoe komt dat en hoe kan dat best voorkomen worden ?
Volgt ter zake een beoordeling door mevr. Brenda Penninx, hoogleraar Psychiatrische epidemiologie verbonden aan de afdeling Psychiatrie van Amsterdam UMC locatie VUmc.

Definitie van een jeugdtrauma:

- Er worden in onderzoeken hiervoor redelijk consistente meetinstrumenten gebruikt:
  - De kern is blootstelling aan verwaarlozing of geweld voor het 16e levensjaar.
  - Dit kan emotioneel, fysiek of seksueel zijn.
- Meest voorkomend zijn emotionele verwaarlozing en misbruik, maar vaak is er sprake van een clustering van de genoemde onderdelen.

Dosis-responsrelatie:

- Onderzoeken in de algemene bevolking komen globaal tot dezelfde aantallen, hoewel ze niet allemaal van exact dezelfde definitie uitgaan:
  - Als men dit in acht neemt, dan rapporteert ongeveer 15% van de algemene bevolking een jeugdtrauma en in de psychiatrische populatie minstens 50%.
  - In de NESDA, de Nederlandse Studie naar Depressie en Angst, ziet men dit ook terug.
- Er bestaat natuurlijk variatie in de ernst en frequentie van ervaren jeugdtrauma:
  - Er is een duidelijke dosis-responsrelatie.
  - Als het jeugdtrauma ernstig bleek, is het risico op later lichamelijke en mentale gezondheidproblemen groter.
- Dat alle kinderen uit hetzelfde gezin op latere leeftijd dezelfde mate van klachten ervaren als gevolg van jeugdtrauma is niet het geval:
  - Betreft een interessant aspect van dit onderzoek, waarnaar in het NESDA-onderzoek dan ook gekeken werd.
  - Er werd vastgesteld dat het ene kind in het gezin te kampen had met depressie en het andere veerkrachtig bleek, ondanks het feit dat het in dezelfde omgeving opgegroeid is.
- Dat er sprake is van subjectieve interpretatie en beleving speelt zeker mee:
  - De mate van jeugdtrauma kan binnen een familie ook objectief per kind verschillen.
  - Personen verschillen daarnaast in hun sociale context – zoals de steun die mensen in het gezin of het grotere netwerk ervaren – en de manier waarmee iemand omgaat met jeugdervaringen.
- Dit draagt ertoe bij dat de impact van jeugdtraumata op latere mentale maar ook lichamelijke gezondheid tussen gezinsleden verschillend kan zijn.

Associatie of causaal verband ?

- De hoogleraar vertelt nog dat er veel consistent bewijs is uit meta-analyses voor het verband tussen jeugdtrauma en latere mentale en fysieke gevolgen:
  - Er zijn in die meta-analyses publicaties uit meer dan 100 onderzoeken samengevat.
  - Men ziet dat mensen met een jeugdtrauma meer risico lopen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, DM en overgewicht.
- Ongeacht de aanwezigheid van een depressie is dit verhoogde risico aanwezig, maar de mensen die beide hebben, zowel jeugdtrauma als depressie, vormen de grootste risicogroep.
- Vraag is of dit verband causaal is of niet:
  - Je komt in observationeel onderzoek natuurlijk enkel tot het beschrijven van een assogiatie, dixit de hoogleraar.
  - Die associatie is echter heel consistent, gebaseerd op vele studies en bovendien met een dosis responsrelatie.
- Betreft dan ook een thema waarop je vanzelfsprekend geen trials kan doen:
  - Men kan niet willekeurig mensen wel of niet aan een trauma blootstellen.
  - Men moet het dus hebben van observaties.
- Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt ook dat stress in het vorige leven een duidelijke invloed heeft op cardiometabole processen in het lichaam.

- Er zijn dus diverse duidelijke aanknopingspunten waaruit men kan concluderen dat er sprake is van een causaal verband.

Mechanismen:
- Volgens de auteur zijn er drie redenen waardoor een jeugdtrauma tot lichamelijke ziekten kan leiden.
- Eerste reden:
  - Mensen met een jeugdtrauma verschillen emotioneel en in gedragsniveau van anderen.
  - Kan zich uiten in een laag zelfbeeld en verminderde coping.
  - Kan zich ook uiten in ongezond leefgedrag: roken, drinken, minder bewegen, slechter slapen.
- Tweede reden:
  - Deze mensen hebben een 2 tot 4 maal verhoogd risico op de ontwikkeling van mentale ongezondheid, bvb. angst of depressie, maar ook verslaving.
  - De medicatiebehandeling voor deze mentale ziekten kan op bvb. cardiometabole processen invloed hebben.
  - Deze mentale ziekten verhogen echter ook zelf de kans op het krijgen van lichamelijke ziekten.
- Derde reden:
  - Deze is fysiologisch: de stresssystemen in het lichaam, zijnde de HPA-as, het autonome zenuwstelsel en het immuunsysteem, worden geactiveerd.
  - Maakt dat men een jeugdtrauma moet beschouwen als een chronische stressor voor het lichaam.
- Men ziet in meerdere observationele en ook experimentele onderzoeken dat deze mensen chronische overactivatie lijken te hebben van hun stresssystemen:
  - Dit vormt een indicatie dat het lichaam echt in een voortdurende stressactiviteit staat.
  - Zelfs op celniveau is er schade als men kijkt naar de lengte van telomeren en epigenetische processen op het DNA.
- Uit cohortonderzoek onder 3000 mensen weten we dat mensen met een jeugdtrauma biologisch ouder zijn dan mensen zonder een jeugdtrauma.
- We weten dus uit de literatuur, maar ook uit het NESDA-onderzoek, dat mensen met jeugdtrauma neurobiologisch en pathofysiologisch anders zijn dan mensen zonder jeugdtrauma.

Hoe moet men handelen ?
- Het is helaas niet altijd mogelijk om een jeugdtrauma te voorkomen, dus is de vraag relevant hoe men moet handelen als er sprake is van een jeugdtrauma:
  - Er is onderzoek gedaan naar de vraag of mensen minder goed reageren op de behandeling tegen depressie na een jeugdtrauma.
  - Blijkt dat dit niet het geval is, immers de respons na behandeling met antidepressiva of psychotherapie is vergelijkbaar met de respons bij mensen zonder een jeugdtrauma.
  - Alleen is het zo dat diegenen met een jeugdtrauma al ernstiger depressief zijn aan het begin, en dus blijven ze relatief meer restsymptomen behouden.
- Daarom is 1 behandeling misschien onvoldoende en zou er ook een specifieke behandeling moeten geboden worden die op het jeugdtrauma ingaat.:
  - Er wordt daarnaar momenteel ook onderzoek gedaan, en dat is belangrijk.
  - Er bestaat immers ook de angst dat het oprakelen van een jeugdtrauma in de behandeling niet tot een beter behandeleffect leidt.
  - Er zijn ter zake dus nog vele vragen.
- Er is nog een andere relevante vraag;wat is de rol van de huisarts in relatie tot een jeugdtrauma ?
  - Het is voor huisartsen zeker relevant om er kennis van te hebben, gelet op het feit dat een jeugdtrauma veelvuldig voorkomt en enorme impact heeft.
  - Zij zien per slot ven rekening het gezin in zijn context.
- Dit houdt niet de suggestie in dat huisartsen er hun hele populatie moeten op screenen, men kan niet alles op het bord van de huisarts leggen.
- Het is echter een taak van elke arts om bewust te zijn van het feit dat een jeugdtrauma invloed heeft op psychosociaal functioneren en leefstijl en dat het mogelijk is om daarop in te grijpen.
- En dat geldt dus ook voor de huisarts:
  - Oog hebben voor iets houdt ook in dat de huisarts een aantal zaken kan meegeven aan een volgende behandelaar.
  - Gaat dus o.a. over het feit dat een jeugdtrauma een rol kan spelen in de mentale of fysieke problemen van de patiënt.

    - Gaat om vaststellingen die wellicht meegenomen moeten worden in de behandeling.
- Huisartsen kunnen verder een signaliserende functie hebben:
    - Ze kunnen bij een vermoeden het onderwerp in gezinsverband bespreken.
    - Ze kunnen in het ernstigste geval instanties verwittigen.

Signaal:

- Is het zinvol voor de huisarts om een regelmatige controle in te planten, als er inderdaad sprake is van een jeugdtrauma ?
    - Als dit jeugdtrauma tot duidelijke mentale ongezondheid leidt, dan komt dit zeker in aanmerking.
    - Als het jeugdtrauma expliciet aandacht krijgt, dan kan het een positieve invloed hebben op de behandeling van depressie.
    - Het kan leiden tot beter herstel van de latere mentale problemen.
- Er lopen op dit moment onderzoeken, zoals het onderzoek naar jeugdtrauma en depressie en de RESET-studies, die precies hierop testen.
- Vraag is wel hoe de huisarts alert kan zijn op een mogelijk jeugdtrauma als de patiënt nog geen mentale problemen heeft:
    - De vraag is dan of de huisarts altijd iets kan of hoeft te doen.
    - Men moet ook alert blijven op andere signalen, zoals onzekerheid, een laag zelfbeeld of een ongezonde leefstijl.
    - Hierbij kunnen onveilige jeugdervaringen immers een rol spelen.
- ‘Zie dit onderzoek als een signaal, heb er oog voor en als er sprake is van ‘rode vlaggen’, bekijk en benoem die dan…..’

Huisarts & Wetenschap januari 2024 pag. 20-22

Met dank aan dr. Willy Storms

Neurologie

CHRONISCHE STRESS: WIJZIGING CORTISOLSPIEGELS MET BELANGRIJKE METABOLE CONSEQUENTIES

Bij een acute bedreiging komt het lichaam in de acute alarmfase en reageert dan direct met de afgifte van adrenaline en noradrenaline vanuit het brein en het bijniermerg:

- Men noemt de activatie van het bijniermerg door prikkels vanuit het sympatische zenuwstelsel de sympatho-adreno-medullaire as (SAM-as).
- Door deze activatie komt het lichaam en het brein in een staat van waakzaamheid, waardoor men snel een fysieke en mentale inspanning kan leveren.

Beschouwing:

- Is de stressor succesvol afgeweerd ('coping'), dan neemt de stress af en wordt de stressrespons onder invloed van de prefrontale cortex en de amygdala geremd.
- De stressprikkel kan soms echter niet adequaat gepareerd worden:
  - Kan bvb. het geval zijn bij langdurige, onontkoombare stresssituaties door emotionele verwaarlozing in de kindertijd of herhaald grensoverschrijdend gedrag thuis, op school of op het werk.
  - Kenmerkend voor deze vormen van chronische stress zijn een activatie van vooral de hypothalamus-hypofyse-bijnierschors(HHA)-as.
  - Dit resulteert in een verhoogde cortisolspiegels in het bloed en het dag-nachtritme in de cortisolafgifte raakt ook verstoord.
- Het metabolisme verandert door chronisch verhoogde cortisolspiegels:
  - Het lichaam komt in een katabole status.
  - Vetzucht, DM type II en cardiovasculaire ziekten liggen op de loer.
- Chronische stress is ook in verband gebracht met het afsterven van hersencellen en een afname van omvang en gewicht van het brein:
  - Deze gaan gepaard met een verminderd functioneren van aandacht, geheugen en concentratie.
  - Er ligt een sombere stemming op de loer.

Invloed van chronische stress op het immuunsysteem:

- Voor immuun- en ontstekingsreacties is cortisol een belangrijke demper en dus heeft stress door beïnvloeding van de cortisolspiegel ook invloed op immuun- en ontstekingsreacties;
- Al vele jaren zijn de processen waarlangs stressoren het immuunsysteem via het zenuwstelsel en het hormonale systeem beïnvloeden onderwerp van onderzoek:
  - In de eerste plaats bleek uit dit onderzoek dat de cortisolproductie door cortisol zelf via negatieve feedback gedempt wordt.
  - De productie wordt juist aangezet door cytokinen, zoals IL-1, IL-6 en TNF.
  - Deze reactie onderdrukt een al te hevige immuunrespons bij ernstige infecties.
- Het onderzoek richtte zich in de begintijd van deze tak van wetenschap op de beïnvloeding van het immuunsysteem door rouw, een chronisch stressproces:
  - Er werd als vuistregel gevonden dat de infectiegevoeligheid bij stress verhoogd is.
  - Uit een systematische review van 2019 bleek dat, hoewel de studies heterogeen en de bevindingen complex waren, het immuunsysteem bij rouw onaangepast reageert.
  - Dit houdt in dat mensen in de rouw een lage respons vertoonden op vaccinatie en dat ze vaak verhoogde spiegels van IL-6 in het bloed hadden.

- Individuele verschillen in de reactie op rouw (verdriet en depressie) bepalen de veranderingen in de immuunreactie.

Onderzoek *naar stressreacties*:

- In het laboratorium werden verschillende experimentele stresssituaties bestudeerd kwestie van de condities in het onderzoek zo veel mogelijk te standaardiseren, bvb. de stress in een examenperiode.
- Mogelijk door verschillen in testomstandigheden waren de resultaten wisselend:
  - Over het algemeen werd er bij examenstress een toename gezien van de activiteit van T-helper(Th)2-cellen en een afname van de activiteit van de Th1-cellen.
  - Th1-cellen maken interferon-gamma, een ontstekingsbevorderend cytokine.
  - Th2-cellen maken IL-4, dat de Th1-cellen remt en de antilichaamproductie door B-cellen stimuleert.
- De afname van Th1-celactiviteit bij examenstress werd aangevoerd als een verklaring waarom er rond examens een verhoogde infectiegevoeligheid bestaat.
- De bevinding dat de immunologische veranderingen bij chronische examenstress, net als bij rouw, mede afhankelijk waren van de mentale staat van de onderzochte personen, is van meer belang:
  - De immuunreacties waren bij personen die op de chronische stress reageerden met een toename van angst en depressieve gevoelens anders dan bij diegenen die deze toenameniet vertoonden.
  - Degenen met angst en lichte depressie bij examenstress werden door een vervroegde veroudering van hun T-cellen gekenmerkt.
- De conclusie uit dit experimentele onderzoek is dat chronische stress een effect heeft op het immuunsysteem:
  - Dit effect is echter afhankelijk van de omstandigheden en niet iedereen reageert op dezelfde manier.
  - De immuunstatus vertoont kenmerken van een vroege veroudering bij individuen die door een depressie-achtige emotieverwerking op stress gekenmerkt worden.

Vroegtijdige veroudering van het immuunsysteem:

- Hierbij neemt de productie van het aantal maagdelijke T-cellen te snel af en neemt het aantal geheugen-T-cellen toe:
  - Maagdelijke T-cellen zijn T-cellen die nog in staat zijn om op nieuwe antigenen te reageren.
  - Geheugen-T-cellen zijn al op een antigeen gericht en vertonen ook tekens van uitputting.
- Verder uit een vroegtijdige veroudering van het immuunsysteem zich als volgt:
  - Een slechter functioneren van T-cellen en monocyten (voorlopers van macrofagen en microgliacellen).
  - Een staat van milde chronische ontsteking die ‘inflammaging’ genoemd wordt.
- De concentraties van allerlei ontstekingsstoffen, zoals hsCRP, IL-6 en TNR in het bloed zijn bij inflammaging continu licht verhoogd.
- Wat de belangrijke erfelijke en endogene factoren zijn die aan vroegtijdige immunologische veroudering bijdragen, is nog grotendeels onbekend:
  - In elk geval is het hebben van een chronische infectie met cytomegalievirus (CMV) er één van.
  - Actueel is er wetenschappelijke aandacht voor de gedachte dat inflammaging en vroegtijdige immunologische veroudering door een verkeerde balans in de bacteriële flora (het microbioom) van o.a. de darm uitgelokt kunnen worden.

Immuunstatus bij ernstige recidiverende depressie:

- Een groot Europees onderzoeksproject waarin de immuunstatus van circa 150 patiënten met een ernstige recidiverende depressie (‘major depressive disorder’, MDD) in kaart gebracht is, werd recent afgesloten:

    - Bevinding van het project op www.moodstratification.eu.
    - Hierbij wordt MDD gedefinieerd volgens de DSM-5-criteria.
    - Het ging bij vrijwel alle patiënten om ernstige recidiefepisodes.
- Deze patiënten vertoonden als groep kenmerken van een te vroeg verouderend immuunsysteem:
- Ongeveer de helft van de onderzochte MDD-patiënten scoorden verhoogd op de Childhood Adversity Questionnaire (CTQ) , een opvallend gegeven:
    - De CTQ is een vragenlijst voor het bepalen van een trauma in de kindertijd.
    - De inflammaging was bij deze patiënten meer uitgesproken: er waren hogere spiegels van ontstekingsstoffen in het bloed en een hogere ontstekingsstaat van immuuncellen.
    - Hun depressiescore wasgemiddeld ook hoger.

Het immuunsysteem van het brein:

- Met de term 'microglia' duidt men de macrofagen in het brein aan: deze hebben meerdere functies:
    - Het bevorderen van de groei van zenuwcellen en het vormen van adequate zenuwuitlopers.
    - Het contact maken met andere zenuwcellen.
    - Het regelen van de transmitterproductie in de zenuwuitlopers.
    - Het afvoeren van schadelijke bijproducten van zenuwactiviteit en het afvoeren van afgewerkte neuronen.
- Ze worden daarom wel de 'tuinmannen van het brein' genoemd.
- Uit recente bevindingen blijkt dat een afwijkende immuunstatus een direct effect op de ontwikkeling en functie van het brein kan hebben:
    - Er is de laatste decennia een stroom van publicaties verschenen die een regulerende functie van microglia en T-cellen op de ontwikkeling en functie van het corticolimbische systeem beschrijven.
    - Staan deze cellen in de ontstekingstand, dan verwaarlozen ze hun opbouwende functies voor het corticolimbische systeem.
- De prefrontale cortex, amygdala en hippocampus behoren tot dit systeem, dat belangrijk is voor een adequate emotieverwerking.

Opbouw van een theoretisch model:

- Het onderzoeksconsortium heeft op basis van al deze bevindingen en overwegingen die uit het Europees zoekproject voortkwamen een theoretisch model opgebouwd voor de immunologische component van MDD.
- De vroegtijdige veroudering van het immuunsysteem en de verhoogde staat van ontsteking zijn volgens dit model niet enkel het gevolg van afwijkingen in het corticolimbische systeem, maar ook een oorzaak daarvan:
    - Immuuncellen veroorzaken in dit model morfologische en functionele veranderingen in het corticolimbische systeem die het brein gevoelig maken voor onaangepaste emotionele reacties op stress.
    - Dit gebeurt niet alleen op basis van chronische stress, maar ook op basis van erfelijkheid en chronische infectie.

Toetsing van dit theoretisch model:

- In het EU-project zijn hiervoor experimentele interventies uitgevoerd bij patiënten met MDD om de vervroegde veroudering en de inflammaging te corrigeren.
    - Er is vervolgens nagegaan of de depressie daarna inderdaad in ernst afnam.
    - Er is van twee benaderingen 'proof of principle' dat correctie van de immunologische afwijking de depressie in ernst doet verminderen.
- Betreft behandeling met anti-inflammatoire middelen en behandeling met interleukine-2 (IL-2) en een T-celgroeifactor.

Anti-inflammatoire factor en lage dosis IL-2:

- Naast de genoemde studies in Europees verband zijn er in de afgelopen decennia ettelijke studies uitgevoerd om het effect van een scala van anti-inflammatoire middelen te bestuderen en van deze studies bestaan er verschillende meta-analyses.
- Een meta-analyse van 36 RCT's met in totaal bijna 10.000 patiënten toont het volgende aan:
  - Het zijn vooral kortdurende behandelingen met NSAID's, minocycline, anti-cytokinen en glucocorticoïden die het antidepressieve effect van reguliere therapie versterken.
  - De effectgroottes zijn gelijk aan die van antidepressiva alleen, zonder noemenswaardige bijwerkingen.
- Een Italiaanse onderzoeksgroep onderzocht het effect van IL-2 bij patiënten met MDD:
  - 18 deelnemers kregen in een periode van 5 weken een lage dosis IL-2 bovenop de reguliere behandeling en de controlegroep kreeg een placebo.
  - Aan het eind van de studie – na 2 maanden – was er in de interventiegroep een significante stijging van het aantal regulerende T-cellen en een significante verbetering van de depressiescore.
- Deze bevindingen geven 'proof of principle' voor de volgende vaststellingen:
  - T-celafwijkingen en inflammaging spelen een oorzakelijke rol bij de complexe ontwikkeling van symptomen van depressie bij een substantieel deel van de bevolking.
  - Deze vicieuze cirkel kan dus onderbroken worden.

Besluit:

- Bij het complexe ontstaan van ernstige recidiverende depressie (MDD) spelen stress en een afwijkend immuunsysteem in onderlinge interactie een rol:
  - Er zijn ook andere somatische afwijkingen die meespelen, zoals neurotransmittertekorten, neuronale groei en plasticiteitstoornissen.
  - De genoemde interventies geven 'proof of principle' dat de vicieuze cirkel vanT-celafwijkingen en inflammaging onderbroken kan worden.
- Deze notie zal in de toekomst hopelijk leiden tot nieuwe mogelijkheden voor immuundiagnostiek en - therapie van dit heterogene ziektebeeld.

Ned Tijdschr Geneeskd januari 2024 pag. 68-70.

Met dank aan dr. Willy Storms

Samenvatting

Bestaande medicamenteuze therapieën voor de ziekte van Alzheimer (cholinesteraseremmers en memantine) veranderen het ziekteverloop niet en bieden slechts een bescheiden klinisch voordeel.
Biomarkermetingen van amyloïde, tau en neurodegeneratie zijn integraal onderdeel van klinische proeven voor biologische geneesmiddelen bij de ziekte van Alzheimer, voor patiëntenselectie en voor het monitoren van de werkzaamheid.
Op het moment van schrijven zijn er in de VS twee monoklonale antilichamen goedgekeurd die gericht zijn op het amyloid-bèta-eiwit (aducanumab en lecanemab). Twee middelen (lecanemab en donanemab) worden momenteel geëvalueerd door de Therapeutic Goods Administration in Australië.
Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat monoklonale antilichamen effectief zijn bij het verwijderen van amyloïde uit de hersenen bij mensen met vroege Alzheimer. Cognitieve voordelen zijn statistisch significant, maar bereiken niet het minimale klinisch belangrijke verschil. Amyloïde-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen van vasogeen oedeem en microbloedingen komen vaker voor bij behandeling; hoewel deze meestal asymptomatisch of voorbijgaand zijn, zijn ze bij sommige mensen ernstig of fataal.
Het is onwaarschijnlijk dat het richten op amyloïde als unimodale strategie voldoende zal zijn. Toekomstige therapieën zullen mogelijk multimodaal moeten zijn en zich op meerdere pathogene routes moeten richten.
De last van dementie is het grootst bij de oudere bevolking, waar gemengde dementiepathologie domineert; de relatie tussen biomarkers, klinisch fenotype en pathologie verzwakt; en fragiliteit en comorbiditeit hebben invloed op cognitie. Dit creëert uitdagingen bij het identificeren van effectieve therapieën voor de groep waar dementie het meest voorkomt.

Invoering

Dementie is nu de tweede belangrijkste doodsoorzaak in Australië en de belangrijkste oorzaak van ziektelast bij mensen ouder dan 65 jaar. De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie. Cholinesteraseremmers en memantine zijn al meer dan 20 jaar de enige goedgekeurde geneesmiddelentherapieën voor de ziekte van Alzheimer, en deze bieden slechts een bescheiden symptomatische verlichting. Recente onderzoeken die aantonen dat monoklonale antilichamen amyloïde-eiwitten uit de hersenen kunnen verwijderen, hebben optimisme gegenereerd dat ziektemodificatie mogelijk is, maar klinisch betekenisvolle cognitieve en functionele voordelen zijn nog niet aangetoond. Op het moment van schrijven zijn twee monoklonale antilichamen (aducanumab en lecanemab) in de VS goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA), en twee middelen (lecanemab en donanemab) worden geëvalueerd door de Therapeutic Goods Administration in Australië.

Vastgestelde medicamenteuze therapieën

Drie cholinesteraseremmers zijn goedgekeurd voor gebruik bij milde tot matige Alzheimer: donepezil, galantamine en rivastigmine. Ze zijn even effectief, met gepoolde onderzoeken die een verbetering van 1,4 punten (op een schaal van 30 punten) aantonen in het Mini Mental State Examination gedurende 6 maanden. De respons varieert echter aanzienlijk, waarbij slechts een derde van de deelnemers aan het onderzoek een klinisch meetbaar voordeel laat zien. Bijwerkingen worden gemeld bij maximaal een derde van de patiënten en omvatten misselijkheid, braken, diarree, spierkrampen, syncope en slapeloosheid.
Postmarketingonderzoeken geven aan dat

maximaal 35% van de patiënten stopt met cholinesteraseremmers vanwege bijwerkingen. Relatieve contra-indicaties omvatten hartgeleidingsvertragingen, bradyaritmieën, actieve maagzweerziekte en obstructieve urinewegaandoening.
Memantine, een N-methyl-D-aspartaat receptor antagonist, is goedgekeurd voor matige tot ernstige Alzheimer. Het biedt een klein voordeel voor cognitie, gedrag en het vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren; er is geen bewijs voor voordeel bij milde ziekte. Een vermindering van agitatie werd vastgesteld in sommige maar niet alle onderzoeken.
Kosten-batenstudies voor cholinesteraseremmers en memantine hebben geen economisch voordeel kunnen identificeren, en er is ook geen bewijs dat cholinesteraseremmers de overgang naar residentiële zorg vertragen. Hoewel deze geneesmiddelen de belangrijkste pijler van de farmacologische behandeling van de ziekte van Alzheimer blijven, bieden ze dus geen substantieel symptomatisch voordeel en modificeren ze de progressie van de ziekte niet.

Nieuwe en opkomende therapieën

Onderzoek naar nieuwe therapieën voor de ziekte van Alzheimer wordt grotendeels gedomineerd door de amyloïde cascadehypothese, waarbij abnormale verwerking van het amyloïde precursor-eiwit resulteert in pathologische aggregatie van het amyloïde-bèta-eiwit in amyloïde plaques en hyperfosforylering van het eiwit tau, waardoor neurofibrillaire kluwens in de hersenen ontstaan.
Biomarkermetingen zijn integraal geweest voor patiëntselectie en effectiviteitsbewaking in klinische proeven met de ziekte van Alzheimer. Amyloïde, tau en andere biomarkers van neurodegeneratie worden gemeten via cerebrospinale vloeistof, magnetic resonance imaging (MRI) en positronemissietomografie (PET) biomarkerstudies. Plasmabiomarkers zijn nog in ontwikkeling.

Anti-amyloïde monoklonale antilichamen

De amyloïdehypothese heeft de ontwikkeling van monoklonale antilichamen die zich richten op specifieke epitopen van het amyloïde-bèta-eiwit aangestuurd, waarbij bijna 30 monoklonale antilichamen zijn getest. De overgrote meerderheid van de monoklonale antilichamen verwijdert amyloïde effectief, maar verbeteringen in cognitieve functies zijn beperkt en proeven hebben een verhoogd risico op amyloïde-gerelateerde beeldafwijkingen (ARIA) geïdentificeerd (zie hieronder).
In respectievelijk 2021 en 2023 kregen de anti-amyloïde monoklonale antilichamen aducanumab en lecanemab FDA-goedkeuring voor de behandeling van milde cognitieve stoornissen en milde ziekte van Alzheimer. Aducanumab werd onlangs door de fabrikant stopgezet om commerciële redenen. Donanemab wordt momenteel overwogen voor goedkeuring door de FDA.

Aducanumab en lecanemab

Aducanumab werd door de FDA goedgekeurd op basis van een vermindering van amyloïde in de hersenen in klinische onderzoeken van 76 weken (EMERGE en ENGAGE). De primaire uitkomst, een 18-punts geïntegreerde schaal van cognitie en functie, de Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SOB), kon geen enkele verbetering identificeren bij een lage dosis, terwijl er bij een hoge dosis een statistisch significant verschil was.
Uit het 76 weken durende lecanemab-onderzoek (CLARITY AD) bleek een statistisch significante vermindering van de CDR-SOB, met een verminderde amyloïdebelasting in de hersenen.
Opmerkelijk is dat noch aducanumab noch lecanemab het minimale klinisch belangrijke verschil (MCID) bereikte in cognitieve of functionele eindpunten. De MCID verwijst naar de kleinste verandering in cognitieve of functionele eindpunten die een klinisch betekenisvol behandeleffect vormt. De MCID voor het CDR-SOB-eindpunt is een reductie van 0,98 punten bij mensen met milde cognitieve stoornissen en 1,63 punten bij mensen met de ziekte van Alzheimer. In de groep met een hoge

dosis aducanumab was de gemiddelde reductie in CDR-SOB 0,39 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,09 tot 0,69), terwijl lecanemab een gemiddelde reductie van 0,45 bereikte (95% BI 0,23 tot 0,67). Dat wil zeggen dat hoewel de verschillen statistisch significant waren, ze niet een niveau bereikten dat als klinisch betekenisvol wordt beschouwd. Hoewel er enige controverse bestaat over de definitie van klinisch betekenisvolle eindpunten, met name vanuit het perspectief van patiënten en verzorgers, blijven alternatieve benaderingen ongevalideerd.

Donanemab

In een 76 weken durende fase 3 klinische studie van donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2) was er een significant verschil in de primaire uitkomstmaat, de geïntegreerde Alzheimer's disease rating scale (iADRS), een schaal van 144 punten die cognitie en functie omvat. Er werd een significante vermindering van hersenamyloïde aangetoond. De verandering in de iADRS van 2,92 (95% BI 1,51 tot 4,33) bereikte echter niet de MCID van 5 punten voor milde cognitieve stoornis en 9 voor de ziekte van Alzheimer. In tegenstelling tot aducanumab en lecanemab, waarbij de therapie werd voortgezet tenzij gecontra-indiceerd, werd donanemab overgezet op placebo toen de niveaus van hersen-PET-amyloïde daalden tot onder een aangewezen drempelwaarde, met een gemiddelde tijd hiervoor van 47 weken.
Bij de 3 monoklonale antilichamen die het eerst werden goedgekeurd, werd het amyloïde in de hersenen weliswaar effectief verwijderd, maar de cognitieve en functionele verbetering leverde geen MCID's op.

Amyloïde-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen (ARIA)

ARIA wordt gedetecteerd op MRI, wat regelmatige controlescans noodzakelijk maakt. Er zijn twee subtypen van ARIA, die vaak gelijktijdig voorkomen: ARIA-E (vasogeen oedeem) en ARIA-H (microbloeding). ARIA trad op bij 42 tot 44%% van de patiënten die een hoge dosis aducanumab kregen, vergeleken met 9% die placebo kregen. In de lecanemab-studie trad ARIA op bij 21,5% van de behandelde patiënten versus 9,5% bij placebo. ARIA trad op bij 36,8% van de met donanemab behandelde patiënten versus 14,9% in de placebogroep.
De meeste ARIA zijn asymptomatisch of mild met symptomen zoals hoofdpijn, delirium en loopstoornissen. Voortzetting of tijdelijke stopzetting van het monoklonale antilichaam, met MRI-monitoring, wordt aanbevolen bij milde of asymptomatische gevallen. Ernstige ARIA zijn echter levensbedreigend en vereisen het staken van het monoklonale antilichaam en het starten van immunosuppressieve therapie.
Het risico op ARIA wordt geassocieerd met een hogere leeftijd, een hogere dosis monoklonale antilichamen en apolipoproteïne E ε4-homozygotie (de sterkste genetische risicofactor voor sporadische Alzheimer).

Is een eerdere behandeling met anti-amyloïde monoklonale antilichamen effectiever?

De TRAILBLAZER-ALZ 2 donanemab-studie stratificeerde patiënten volgens biomarker tau-belasting en identificeerde dat degenen met lage of gemiddelde tau-niveaus een betere respons hadden, wat suggereert dat eerder behandelen effectiever was. Er zijn studies in ontwikkeling voor lecanemab en donanemab bij deelnemers met positieve Alzheimer-biomarkers en intacte cognitie.
In 2 recent gepubliceerde artikelen die preklinische Alzheimer en milde cognitieve stoornissen onderzochten, verminderde solanezumab de ophoping van amyloïde in een 240 weken durende proef, maar had geen invloed op de cognitie, terwijl gantenerumab amyloïde effectief verminderde, maar geen invloed had op de cognitieve achteruitgang gedurende 116 weken. Daarom was amyloïdeverwijdering effectief bij prodromale ziekte, maar had het geen invloed op de cognitie. Een alternatieve, optimistischere visie is dat er mogelijk een vertraagd voordeel is van amyloïdeverwijdering bij prodromale ziekte,

maar bij gebrek aan ondersteunende gegevens worden de voordelen niet bevestigd.

Andere onbeantwoorde vragen over amyloïde verwijdering

Wanneer amyloïdeverwijdering wordt bevestigd, is er sprake van een gelijktijdige vermindering van het hersenvolume en een toename van de ventriculaire grootte, pseudoatrofie genoemd. Hoewel wordt verondersteld dat dit wijst op amyloïdeverwijdering, zijn de relevantie en de lange termijn effecten van vermindering van de hersengrootte onbekend.
De mogelijke impact van ARIA op de natuurlijke progressie van de ziekte van Alzheimer is onbekend. Uit één onderzoek is gebleken dat microbloedingen, hoewel vaak asymptomatisch, tot een snellere achteruitgang leidden.
Verdere onbeantwoorde vragen zijn onder meer de snelheid en impact van amyloïde-heraccumulatie en veranderingen in symptoomtraject na de duur van de trials. Post-trialgegevens met 3-jaars follow-up worden verwacht en zullen helpen bij het identificeren of er een vertraagd voordeel is van amyloïdeverwijdering.

Uitdagingen met anti-amyloïde monoklonale antilichamen

Er zullen uitdagingen zijn bij het toedienen van anti-amyloïde monoklonale antilichamen. Onderzoeken suggereren dat minder dan 10% van de patiënten met bevestigde milde cognitieve stoornissen of de ziekte van Alzheimer in aanmerking komt voor monoklonale antilichaamtherapie, waarbij de jongste en minst comorbiditeit waarschijnlijk het meest geschikt zijn. Degenen bij wie MRI gecontra-indiceerd is, worden uitgesloten, evenals degenen met significante comorbiditeiten, andere immuunaandoeningen, een voorgeschiedenis van aanvallen of beroertes en bloedingsstoornissen of gebruik van anticoagulantia gezien het risico op ARIA-H.
Bij degenen die de eerste medische screening doorstaan, zijn MRI-scans vereist om ervoor te zorgen dat er geen ARIA aanwezig is en PET-scans om de op biomarkers gebaseerde geschiktheid te bevestigen. De complexiteit van screening, personeel en infrastructuur die nodig zijn om monoklonale antilichaamtherapie mogelijk te maken, heeft aanzienlijke capaciteitsimplicaties met een gelijktijdige behoefte aan counseling en zorg voor degenen die niet in aanmerking komen.
Er is een lagere respons op monoklonale antilichaamtherapieën in de setting van apolipoproteïne E ε4-homozygotie, en verhoogd risico op ARIA. Daarom zal apolipoproteïne E-genotypering vereist zijn om risicostratificatie en respons te voorspellen bij mensen die als geschikt voor behandeling en zonder contra-indicaties worden beoordeeld.
Lecanemab en donanemab worden toegediend via intraveneuze infusie, respectievelijk met tussenpozen van 2 en 4 weken. Dit zorgt voor een aanzienlijke belasting voor patiënt en verzorger. De infrastructuurvereisten zijn aanzienlijk, inclusief gespecialiseerde infusieservices en voortdurende toegang tot MRI en amyloïde en tau PET-beeldvorming om de respons en bijwerkingen te monitoren. In het geval van symptomen die wijzen op ARIA, zijn aanvullende MRI-scans vereist naast de aanbevolen monitoringscans.
Er zijn multidisciplinaire teams van deskundige clinici, verpleegkundigen, radiologen en nucleair geneeskundigen nodig om monoklonale antilichamen te beoordelen, voor te schrijven, toe te dienen en te beheren. Het gebruik ervan moet beperkt blijven tot tertiaire instellingen, waardoor de bestaande ongelijkheden op het gebied van sociaaleconomische status, culturele achtergrond en de kloof tussen stad en platteland worden verergerd.
Hoewel de ontwikkeling van subcutaan toegediende monoklonale antilichamen en plasma-gebaseerde biomarkers een deel van deze ongelijkheden kan wegnemen, zullen de behoeften aan personeel en infrastructuur blijven bestaan.
Uit economische studies is gebleken dat de ongunstige kosteneffectiviteit van therapieën met amyloïde monoklonale antilichamen een aanzienlijke druk op de gezondheidszorgkosten

legt. De economische vraag moet worden gesteld hoe essentiële diensten om veilig leven in de gemeenschap te vergemakkelijken, kunnen worden bekostigd voor de overgrote meerderheid die niet in aanmerking komt voor monoklonale antilichamen of voor degenen die cognitief en functioneel blijven achteruitgaan ondanks het ontvangen van een monoklonaal antilichaam.

Toekomstige richtingen

De huidige wetenschappelijke consensus is dat op amyloïde gebaseerde strategieën waarschijnlijk niet voldoende zijn voor het behandelen van de ziekte van Alzheimer, en dat er meerdere pathogene paden moeten worden aangepakt. De locatie en het volume van tau correleert met het klinische fenotype en de ernst; echter, proeven met monoklonale antilichamen die op tau zijn gericht, zijn stopgezet vanwege gebrek aan werkzaamheid, of ze bevinden zich in een vroeg stadium. Andere processen zoals ontsteking, vasculaire ziekte en metabole paden worden erkend als sleutel in de pathogenese. Tyrosinekinaseremmers die op ontstekingscellen zijn gericht, hebben gemengde resultaten laten zien en zijn beperkt door het ontbreken van biomarkermetingen. Proeven met metformine, semaglutide, insuline en empagliflozine zijn gaande, gericht op insulinesignalering, insulineresistentie en metabole en ontstekingspaden.
Een van de grootste uitdagingen is de epidemiologie van dementie. In Australië is 43% van de mensen met dementie ouder dan 85 jaar. Pathologische series bevestigen een hoge prevalentie van gemengde dementiepathologie in deze leeftijdsgroep, waarbij de ziekte van Alzheimer slechts een van de vele aanwezige pathologieën is. Met het ouder worden neemt de correlatie tussen biomarkers, klinisch fenotype en pathologie af, waardoor zowel de interpretatie als de monitoring van biomarkers uitdagender wordt. Fragiliteit neemt toe met de leeftijd en de last van neuropathologie die nodig is om dementie te ontwikkelen, is minder in de setting van fractuur. Comorbiditeiten correleren met leeftijd en voorspellen biomarkerpositiviteit, waarbij slecht gecontroleerde comorbiditeiten een snellere cognitieve achteruitgang voorspellen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat therapieën voor één ziekte in de leeftijdsgroep waar de last van dementie het grootst is, zullen resulteren in een 'genezing', en kan het richten op comorbiditeiten en fractuur even effectief of effectiever zijn.

Is preventie het antwoord?

Het Lancet Commission 2020-rapport identificeerde 12 levensloop risicofactoren voor dementie, waarbij de aanpassing van deze sociaaleconomische, levensstijl- en omgevingsrisicofactoren werd berekend als potentieel om tot 40% van de dementieën te voorkomen of uit te stellen. De gegevens zijn echter afkomstig van observationele studies en leveren beperkt bewijs dat aanpassing van risicofactoren de berekende vermindering van dementie zal opleveren. Desondanks wordt de implementatie van preventieve strategieën ondersteund, omdat ze de gezondheid van de bevolking zullen verbeteren en geen schade zullen veroorzaken.

Conclusie

Hoewel proeven met anti-amyloïde monoklonale antilichamen veel opwinding hebben gegenereerd over een mogelijke remedie voor de ziekte van Alzheimer, heeft de verwijdering van amyloïde niet geleid tot klinisch betekenisvolle cognitieve of functionele voordelen. Proeven met therapieën voor de ziekte van Alzheimer die gericht zijn op meerdere pathogene paden zijn gaande, waarbij wordt erkend dat multimodale therapieën nodig kunnen zijn.

Totdat ziektemodificerende therapieën effectief en breed beschikbaar zijn, blijft multidisciplinaire zorg de hoeksteen van dementiemanagement, inclusief verzorger- en patiënteducatie, postdiagnostische zorg, optimalisatie van comorbiditeiten en implementatie van diensten.

https://australianprescriber.tg.org.au/articles/new-and-emerging-drug-therapies-for-Alzheimer-disease.htm

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

ORL

DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN OBSTRUCTIEVE SLAAPAPNEU BIJ VOLWASSENEN

Samenvatting

Obstructieve slaapapneu is de meest voorkomende vorm van slaapgestoorde ademhaling. Het wordt gekenmerkt door herhaalde afsluiting van de luchtwegen tijdens de slaap. De daaruit voortvloeiende apneus eindigen in het ontwaken uit de slaap en leiden tot niet-herstellende slaap, overmatige slaperigheid overdag en nadelige cardiovasculaire en neurocognitieve effecten.

Er moet een slaaponderzoek worden aangeboden aan patiënten die melding maken van apneus of symptomen die verband houden met niet-herstellende slaap. Het moet ook worden overwogen in de aanwezigheid van predisponerende factoren voor obstructieve slaapapneu (bijv. obesitas, tonsillaire hypertrofie, retrognathie, refractaire hypertensie).

De behandeling moet gericht zijn op het verbeteren van de symptomen en het verminderen van het cardiovasculaire en neurocognitieve risico. Bij de behandelaanpak moet rekening worden gehouden met de symptoomlast, de ernst, anatomische factoren en de voorkeur van de patiënt.

Positieve luchtwegdruk is de meest effectieve behandelingsoptie, hoewel intolerantie en therapieontrouw vaak voorkomen. Andere opties zijn onder meer positietherapie, orale apparaten en operaties aan de bovenste luchtwegen.

Gewichtsverlies en optimalisatie van het risico op hart- en vaatziekten moeten bij geselecteerde patiënten worden overwogen.

Invoering

Obstructieve slaapapneu (OSA) is een veel voorkomende aandoening, met een prevalentie onder volwassenen wereldwijd tussen 9 en 38%. Het wordt gekenmerkt door herhaalde collaps van de bovenste luchtwegen, waardoor verhoogde ademhalingsinspanningen, voorbijgaande afwezigheid van spontane ademhaling (apneu) en zuurstofdesaturaties ontstaan, die eindigen in gedeeltelijke of volledige ontwaken uit de slaap. De resulterende slaapfragmentatie leidt tot niet-herstellende slaap en slaperigheid overdag.

OSA is het gevolg van een complex samenspel van anatomische factoren die verstopping van de bovenste luchtwegen veroorzaken, naast fysiologische predisponerende factoren, waaronder een verminderde spiertonus van de keelholte en abnormale luchtwegreflexreacties. Het komt het meest voor bij personen met obesitas of structurele vernauwing van de bovenste luchtwegen. Aangenomen wordt dat niet-anatomische factoren, waaronder opwindings- en ademhalingsreacties op apneus, de aandoening propageren. Alcohol en sommige medicijnen (bijv. hypnotica, opioïden, myorelaxantia, testosteronsupplementen en antipsychotica) kunnen OSA verergeren, meestal door de ademhaling te onderdrukken of de inklapbaarheid van de spieren van de bovenste luchtwegen te vergroten.

OSA is gekoppeld aan cardiovasculaire, metabolische en neurocognitieve gevolgen. Deze omvatten een hartinfarct, atriumfibrilleren, beroerte, hypertensie, insulineresistentie, stemmingsstoornis en verminderde cognitie. Er is een verhoogd risico op motorvoertuigongevallen, wat gevolgen heeft voor de openbare veiligheid.

De behandeling van OSA vermindert de slaperigheid overdag en verbetert de geestelijke gezondheid, cognitie, levenskwaliteit en de veiligheid van motorvoertuigen. Ondanks het verband met hart- en vaatziekten en cognitieve

achteruitgang, hebben onderzoeken die gericht zijn op het aantonen van betere gezondheidsresultaten op langere termijn door de behandeling van OSA geen positief effect geïdentificeerd.

Screening

Bevolkingsonderzoek naar OSA wordt momenteel niet aanbevolen. Screening moet plaatsvinden bij groepen met een hoger risico, waaronder mensen met predisponerende factoren of medische aandoeningen die verband houden met OSA (Box 1). Symptomen worden mogelijk te weinig gerapporteerd, dus artsen moeten de mogelijkheid van OSA overwegen bij afwezigheid van symptomen in deze groepen met een hoger risico. Veelgebruikte gevalideerde screeninginstrumenten zijn onder meer de STOP-BANG , OSA-50 en de Berlin Questionnaire. Alle instrumenten hebben een vergelijkbare hoge gevoeligheid en lage specificiteit voor OSA. Er is enige overlap in elke vragenlijst; specifieke items in elk hulpmiddel kunnen echter resulteren in een hogere score bij een bepaalde patiënt.

Kader 1

Predisponerende factoren en medische aandoeningen die verband houden met obstructieve slaapapneu:

Anatomisch
- zwaarlijvigheid
- adenoïde/tonsillaire hypertrofie
- retrognathie

Metabolisch
- polycysteus ovariumsyndroom
- trisomie 21
- hypothyreoïdie
- acromegalie

Neuropsychiatrisch
- depressie
- cognitieve beperking

Vasculair
- refractaire hypertensie
- atriale fibrillatie
- type 2 diabetes
- hartinfarct
- ischemische beroerte
- hartfalen (behouden en verminderde ejectiefractie)

Ander
- zwangerschap
- chronische longziekte
- floppy eyelid-syndroom

Klinische beoordeling

Bij een klinische beoordeling van vermoedelijke OSA moeten de zelfgerapporteerde slaapkwaliteit en het symptoomprofiel overdag worden vastgesteld. De geschiedenis van beschikbare getuigen vormt de basis voor de beoordeling. Getuigen moeten worden gevraagd naar de frequentie en ernst van het snurken, de aanwezigheid van apneus, snuiven, hijgen en motorische rusteloosheid. Andere nachtelijke symptomen zijn onder meer gefragmenteerde slaap en nocturie. Veel voorkomende symptomen overdag zijn onder meer een droge keel en slaperigheid overdag, vermoeidheid en slechte concentratie en waakzaamheid als gevolg van niet-herstellende slaap. De Epworth Sleepiness Scale is een hulpmiddel dat kan helpen bij het kwantificeren van symptomen van subjectieve slaperigheid. Velen die aan OSA lijden, zullen geen slaperigheid melden. Slaperigheid kan ook voortvloeien uit afzonderlijke slaapomstandigheden of stemmingsstoornissen.

Het is belangrijk om de veiligheidsrisico's met betrekking tot het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van machines te bepalen. Eerdere ongevallen of bijna-ongelukken die verband houden met slaperigheid voorspellen toekomstige gebeurtenissen. Mensen met een rijbewijs voor commerciële voertuigen of zware voertuigen stellen hogere eisen aan de openbare veiligheid en specialistische input kan nodig zijn om hun

risicoprofiel te evalueren. Het is de verantwoordelijkheid van de bestuurder om de relevante autoriteiten op de hoogte te stellen van een OSA-diagnose.

Bij onderzoek bij vermoedelijke OSA wordt gekeken naar predisponerende anatomische factoren. Dit omvat de body mass index en de taille- en nekomtrek. Onderzoek van de bovenste luchtwegen moet de aanwezigheid van retrognathie, verstopping van de keelholte en vergroting van de amandelen beoordelen. De Friedman Tongpositie (FTP) is een veelgebruikte schaal om luchtwegvernauwing te beoordelen. Het verschilt van de Mallampati-score omdat de tong in de neutrale positie wordt beoordeeld.

Onderzoeken

Een nachtelijk slaaponderzoek wordt gebruikt om de diagnose OSA te bevestigen. Laboratorium- of thuistesten zijn beide acceptabele opties; De keuze is gebaseerd op logistieke en patiëntcapaciteiten en -voorkeuren. Beide vormen van slaaponderzoek verzamelen meerdere kanalen met fysiologische gegevens, waaronder elektro-encefalogram, ademhalingsstroom en -inspanning, oximetrie, spiertonus en hartritme. Dit zijn de meest gevalideerde tests voor de diagnose van OSA.

Bij een slaaponderzoek thuis moet de patiënt naar een slaapcentrum gaan om sensoren te plaatsen, thuis slapen en de apparatuur de volgende dag terugbrengen voor analyse. Het kan de voorkeur hebben bij mensen die moeite hebben om te slapen in een onbekende omgeving of onregelmatige slaapuren hebben. Voor een slaaponderzoek in een laboratorium moet een patiënt naar een slaapcentrum gaan, waar hij/zij wordt uitgerust met soortgelijke maar aanvullende sensoren (inclusief videobewaking). Het kan de aanwezigheid van andere slaapstoornissen identificeren die verband houden met waargenomen bewegingen, zoals parasomnieën. Slaaponderzoek in een laboratorium kan praktischer zijn voor mensen die lange afstanden afleggen, voor wie het ophalen en terugbrengen van apparatuur lastig kan zijn (bijvoorbeeld regionale patiënten).

- STOP-BANG-score groter dan of gelijk aan 3
- OSA-50-score groter dan of gelijk aan 5
- Berlijnse vragenlijst – hoog risico.

Er zijn andere in de handel verkrijgbare slaaptests die minder kanalen gebruiken om slaapgegevens vast te leggen. In sommige gevallen kunt u deze online of via een openbare apotheek kopen zonder dat u een verwijzing van een arts nodig heeft. Veel hiervan zijn gevalideerd bij de diagnose van OSA; het ontbreken van een gepersonaliseerd behandelplan is echter een beperking van deze klinische trajecten.

Medisch verwezen slaaponderzoeken worden gerapporteerd door een slaapspecialist, en het rapport schetst de aanwezigheid en ernst van OSA en eventuele andere relevante bevindingen of aanbevelingen.

De ernst van OSA wordt beoordeeld aan de hand van de frequentie van ademhalingsgebeurtenissen, zoals weergegeven door de apneu-hypopneu-index (AHI) (Tabel 1). De mate van symptomen correleert vaak slecht met de ernst van OSA. Het kwantificeren van de hypoxische belasting is een andere belangrijke factor voor het voorspellen van cardiovasculaire uitkomsten.

Tabel 1: Ernst van obstructieve slaapapneu

Ernst	Apneu-hypopneu-index (gebeurtenissen per uur)
Niet aanwezig	minder dan 5
Mild	5 tot 14
Gematigd	15 tot 29
Streng	30 en hoger

Behandelingsopties

Behandelingsdoelen omvatten het verbeteren van de symptomen en het verminderen van risico's voor de gezondheid en veiligheid. Het stellen van doelen moet geïndividualiseerd worden, waarbij opgemerkt moet worden dat doelstellingen rond het verminderen van het risico op hart- en vaatziekten op de langere termijn vermoedelijk zijn.

Een huisarts kan een behandeling voor symptomatische OSA starten. Positieve luchtwegdruk (PAP) is doorgaans de eerstelijnstherapie voor matige tot ernstige OSA, zoals hieronder uiteengezet, hoewel therapietrouw op lange termijn niet optimaal kan zijn. Verwijzing naar een specialist kan worden overwogen als de voordelen van de behandeling onduidelijk zijn, of als verdere beoordeling van de behandelkeuzes nodig is. Aanpasbare predisponerende factoren moeten worden aangepakt.

Gewichtsverlies en medicatiebeoordeling
Obesitas is een factor in veel OSA-gevallen. Hoewel gewichtsverlies OSA zelden oplost, kan het de ernst ervan verminderen en de symptomen verbeteren. Er is aangetoond dat een gewichtsvermindering van 10% een afname van de AHI met 26% veroorzaakt. Gewichtsverlies heeft ook cardiovasculaire voordelen.

Het is belangrijk om de alcoholinname te minimaliseren en het gebruik van medicijnen die OSA kunnen verergeren of tot gewichtstoename kunnen bijdragen, te rationaliseren.

Positieve luchtwegdruktherapie

PAP-therapie is effectief bij alle ernst van OSA en wordt als eerstelijnsbehandeling aanbevolen voor matige en ernstige gevallen. Het uitoefenen van positieve druk op de bovenste luchtwegen, via een neus- of volgelaatsmasker, voorkomt het inklappen van de luchtwegen tijdens de slaap. Druk kan worden geleverd op een vooraf ingesteld, continu, vast niveau (continue positieve luchtwegdruk; CPAP) of met automatisch aanpassende positieve luchtwegdruk (APAP). APAP maakt gebruik van technologie die snurken en beperking van de luchtstroom waarneemt en de druk verhoogt om de luchtwegen open te houden. CPAP met vaste druk vereist doorgaans een eerste laboratoriumtitratieonderzoek om de minimale druk te identificeren die nodig is om OSA onder controle te houden. APAP-apparaatgegevens kunnen indien gewenst worden gebruikt om een optimale vaste druk te selecteren. APAP-machines worden net zo goed getolereerd als CPAP, en het verschil in kosten wordt steeds kleiner, waardoor APAP in de meeste omstandigheden de eerste keuze is.
Een minimum van 4 uur per nacht gebruik wordt voldoende geacht, hoewel verdere symptoomverbetering optreedt bij maximaal 6 uur gebruik. De meeste apparaten registreren nauwkeurig de resterende AHI om het succes van de behandeling te bevestigen en verder slaaponderzoek is vaak niet nodig. Aanvullend laboratoriumonderzoek kan nog steeds geïndiceerd zijn voor mensen met comorbiditeiten (zoals ernstige chronische obstructieve longziekte, hypoventilatie of gemengde slaapgestoorde ademhaling).

PAP brengt een minimaal risico met zich mee en contra-indicaties zijn zeldzaam. Bijwerkingen zijn onder meer slaapverstoring, maskerlekken, aerofagie, huidirritatie en soms decubitus. De therapietrouw wordt beperkt door comfort, kosten en waargenomen sociaal stigma. De meeste PAP-apparaten kunnen het nachtelijke gebruik nauwkeurig registreren, waardoor de naleving gemakkelijk kan worden gevolgd. Voorbeelden van mensen die mogelijk een bewijs van therapietrouw nodig hebben, zijn houders van een rijbewijs voor commerciële voertuigen of zware voertuigen.
Bij ongecompliceerde OSA is het aangewezen dat een huisarts de behandeling start. Dit kan worden gerealiseerd via een ervaren CPAP-leverancier, die patiëntenvoorlichting en training zal geven over de technische aspecten van de bediening van het apparaat. Veel slaapafdelingen van openbare ziekenhuizen bieden gesubsidieerde PAP-apparaten aan mensen die in financiële problemen verkeren. Patiënten zullen af en toe zelfstandig een PAP-apparaat aanschaffen zonder voorafgaand medisch consult. Het wordt geadviseerd om advies in te winnen bij een slaapspecialist om er zeker van te zijn dat PAP medisch geschikt is en correct is geconfigureerd.

Wanneer een patiënt PAP-therapie begint, is vroegtijdige betrokkenheid belangrijk om een comfortabele omgeving te creëren. Dit kan op afstand worden gedaan als het apparaat internetmogelijkheden heeft, en veel

leveranciers zullen deze dienst vóór aankoop aanbieden met een proefperiode. Ongeveer 50% van de patiënten die met PAP-therapie beginnen, kan langdurig gebruik niet verdragen. Het ongemak kan worden verminderd door een optimale aanpassing van de interface, gebruik van de hellingsinstelling van het apparaat (om de druk elke nacht geleidelijk te verhogen tot het voorgeschreven niveau) en voldoende bevochtiging. In sommige gevallen kan het afdekken van de maximale druk de verdraagbaarheid verbeteren. Aanpassingen kunnen worden uitgevoerd met input van een ervaren leverancier of slaapspecialist. Een laboratorium-PAP-titratieonderzoek kan worden overwogen in gevallen waarin intolerantie van de ene op de andere dag een probleem is. Op deze manier kan realtime hulp worden geboden bij het passen van het masker en een nauwkeurige drukbeoordeling.

Positieve therapie

Draagbare apparaten die slaap in rugligging voorkomen, zijn nuttig bij gevallen van liggende OSA. Opties zijn onder meer semi-stijve kussens over de bovenrug, vastgemaakt met banden, of lichaamspositiesensoren die een trilling afgeven wanneer u op de rug ligt. Het vermijden van slaap in rugligging wordt met deze apparaten op betrouwbare wijze bereikt, hoewel therapietrouw op de lange termijn niet goed is aangetoond.

Orale apparaattherapie

Mandibulaire voortbewegingsapparaten worden op het bovenste en onderste gebit aangebracht. Door de onderkaak naar voren te bewegen wordt de dwarsdoorsnede van de bovenste luchtwegen vergroot. Deze apparaten variëren van goedkope, niet-verstelbare 'kook- en bijt'-apparaten tot op maat gemaakte opties die doorgaans door tandartsen worden aangeboden. Ze zijn het meest effectief bij milde en matige OSA. Behandeling met orale apparaten kan worden overwogen in combinatie met gewichtsverlies of lichaamsherpositionering bij ernstige OSA, wanneer PAP slecht wordt verdragen.
Voor een succesvolle aanpassing zijn een gunstige tandgezondheid en het behoud van enkele inheemse tanden vereist. Hulpmiddelen voor mandibulaire vooruitgang worden over het algemeen goed verdragen en ernstige complicaties komen niet vaak voor. Sommige mensen ervaren aanhoudende kaakherpositionering en tandverschuiving, wat de uitlijning van de beet tijdelijk kan beïnvloeden. Kaak- en temporomandibulaire gewrichtspijn kan zich ontwikkelen, wat leidt tot stopzetting van het gebruik. Hoewel een grote tandwisseling ongebruikelijk is, is regelmatige tandheelkundige follow-up essentieel om mogelijke complicaties op te sporen.

Chirurgie van de bovenste luchtwegen

Chirurgische behandeling van OSA richt zich op de anatomische kenmerken van de bovenste luchtwegen. Er zijn meerdere procedures beschikbaar, soms in combinatie om de beste resultaten te bereiken. Specialistische beoordeling en nasendoscopie kunnen helpen bij het identificeren van mensen met een anatomie die de voorkeur geeft aan chirurgische interventie. Deze zijn het meest effectief bij niet-obese mensen en mensen met milde of matige OSA, hoewel ze kunnen worden overwogen bij zorgvuldig geselecteerde patiënten met ernstige OSA.

Nasale CPAP-therapie kan slecht worden verdragen als er sprake is van een verstopte neuspassage. Er is aangetoond dat septo-turbinoplastiek de CPAP-adhesie verbetert zonder de onderliggende OSA-ernst significant te veranderen. OSA kan bij geselecteerde patiënten met tonsilvergroting worden behandeld met tonsillectomie. Uvulopalatopharyngoplastiek kan het snurken verbeteren en de ernst van OSA verminderen bij adequaat geselecteerde patiënten. Postoperatieve symptomen na een farynxoperatie kunnen weken of soms maanden duren. Dit omvat pijn, dysfagie, odynofagie, globusgevoel en velofaryngeale incompetentie.

Orthognatische chirurgie omvat chirurgische vooruitgang van zowel de onderkaak als de bovenkaak. Het wordt meestal uitgevoerd bij mensen met craniofaciale afwijkingen. Deze procedures kunnen zelfs bij ernstige OSA effectief zijn. Er bestaat een risico op

gevoelloosheid in het gezicht en de postoperatieve herstelperiode duurt lang.

Conclusie

OSA is een veel voorkomende aandoening, met een variabele klinische presentatie. Evaluatie van OSA moet worden aangeboden aan mensen met relevante symptomen of die een hoog risico lopen. Er zijn meerdere behandelingsopties beschikbaar, waardoor een gepersonaliseerde aanpak mogelijk is die aansluit bij de doelstellingen van de patiënt en de ernst van de ziekte. Bij complexe dossiers kan specialistische of multidisciplinaire inbreng nodig zijn. Behandeling van geassocieerde obesitas en de metabolische complicaties ervan wordt geadviseerd.

https://australianprescriber.tg.org.au/articles/diagnosis-and-management-of-obstructive-sleep-apnoea-in-adults.html

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

Seksualiteit

JE STELT SEKSUEEL GRENSOVERSCHRIJDEND GEDRAG VAST BIJ EEN COLLEGA: WAT DOE JE ?

Seksueel grensoverschrijdend gedrag kan in de zorg plaatsvinden met of zonder wederzijdse instemming tussen collega's, patiënten, van patiënt naar zorgverlener, maar ook van de zorgverlener naar de patiënt:

- Dit gedrag is seksueel (getint) van aard en er worden hierbij iemands grenzen overschreden.
- Het kan hierbij zowel om sociale als fysieke grenzen gaan.

- Soms begint seksueel overschrijdend gedrag subtiel met ongewenste opmerkingen en aanrakingen:
  - Dit gedrag kan ook – deels of uitsluitend – online plaatsvinden.
  - Dit kan gebeuren door seksueel getinte berichten en foto's naar patiënten te sturen.
- Soms kunnen artsen die dit gedrag vertonen dit jaren lang volhouden , totdat ze gestopt worden door bvb. de gevolgen van een klacht.
- In het NTvG werd enkele jaren terug – in de nasleep van #Me Too – opgeroepen om seksueel grensoverschrijdend gedrag in de zorg professioneel aan te pakken als een beroepsrisico:
  - Er is ondanks verschillende acties nog werk aan de winkel.
  - Op zichzelf heeft het bestaan van de richtlijnen en imperatieven slechts een beperkte preventieve werking.
- Er wordt hier nu verder ingegaan op de mogelijkheden en moeilijkheden voor de arts die als zorgverlener in direct contact komt met een patiënt met misbruik-ervaringen, maar ook als omstander signalen opvangt over grensoverschrijdend gedrag van een collega richting een patiënt.

Confrontatie met seksueel grensoverschrijdend gedrag door een collega:

- Vaak weten artsen die hiermee geconfronteerd worden niet adequaat te reageren:
  - Bij de arts kan zo'n onthulling emoties uitlokken, zowel in het directe contact met de patiënt als in de hoedanigheid van omstander.
  - Er kan ook ongeloof en onbegrip zijn.
- Voor velen lijkt het moeilijk te aanvaarden dat ook artsen kunnen overgaan tot seksueel geweld:
  - Dat is zeker het geval als dit in de eigen directe omgeving plaatsvindt.
  - Maar ook als het een onbekende collega betreft, zal dit ongetwijfeld zijn impact hebben.
- Door de onthulling wordt het geloof in een mooi en veilig mens- en wereldbeeld, waarvan ook de arts deel uitmaakt, aangetast:
  - Voor de hand liggende afwerende reacties zijn dan negeren of ontkennen.
  - Er bestaat dan ook de neiging om de schuld bij het slachtoffer te leggen, het zogeheten 'victim blaming'.
- Het valt aan te raden om deze negatieve of ambivalente gevoelens te bespreken met een collega of vertrouwenspersoon.
- Krijgt men als arts een vermoeden over seksueel geweld door een collega-arts, rechtstreeks via een patiënt of indirect in de professionele omgeving,, dan staat men in de praktijk voor enkele dilemma's:
  - Je wilt aan de ene kant als goed hulpverlener de patiënt beschermen en adviseren.
  - Aan de andere kant bestaat er twijfel over wat je zelf geacht wordt te doen en kan er sprake zijn van loyaliteit jegens beroepsgenoten.
- Het is bovendien zeker niet meteen duidelijk wat de patiënt wenst:
  - Wenst hij alleen te delen, hulp te vragen, of wenst hij ook actie.

    - In ieder geval is enige vorm van handelen al gauw beter dan alleen aanhoren, zeker uit preventief oogpunt.

Zorg voor de patiënt:

- In de afgelopen jaren is de opvang van en nazorg voor slachtoffers van seksueel geweld geprofessionaliseerd:
    - Een oordeelloos luisterend oor bieden aan de patiënt is een eerste stap.
    - Vaak zijn slachtoffers angstig en beschaamd om hun verhaal te delen en soms geven ze zichzelf de schuld van het misbruik.
- De arts kan dan de worsteling van de patiënt verminderen door te benadrukken dat een arts nooit seksueel contact mag hebben met een patiënt, zelfs niet als er wederzijdse toestemming is.
- De mogelijkheden voor verdere hulp kunnen in contact met een patiënt besproken worden:
    - Daarbij kan men een verwijzing naar het Centrum Seksueel Geweld (CSG) overwegen.
    - Artsen – waaronder forensische artsen – werken daar samen met psychologen, verpleegkundigen, advocaten en politie.
- Een forensische arts is bevoegd en bekwaam om de sporen van de verdachte op of in het lichaam van het slachtoffer veilig te stellen en eventueel letsel te duiden.
- Verspreid over Nederland heeft het CSG 16 locaties met een integrale aanpak van medische, forensische, juridische en psychologische zorg:
    - Deze organisatie heeft een video op YouTube.
    - Deze laat zien wat patiënten kunnen doen als hun hulpverlener over de grens gegaan is.
- De patiënt kan daarnaast geattendeerd worden op het Landelijk Meldpunt Zorg en de tuchtklachtfunctionaris voor het indienen van een eventuele klacht.

De arts als omstander:

- Er is minder houvast voor artsen die getuige zijn van seksueel grensoverschrijdend gedrag van een collega richting een patiënt, of die daarover signalen opvangen:
    - Over hoe je in de praktijk met de beschreven situatie moet omgaan geeft de KNMG-Gedragscode voor artsen geen duidelijkheid.
    - In 1984 al stelde de KNMG dat indien een arts overtuigd was dat een collega handelde in strijd met de Gedragscode, hij deze collega moest aanspreken.
    - Het bleef echter overwegend stil in de professionele richtlijnen.
- De opeenvolgende versies van deze Gedragscode beperkten zich tot een vrijblijvende aanmoediging: is er kritiek op een collega, spreek deze daar dan op aan.
- De weg naar iets meer stelligheid werd in de meest recente KNMG-Gedragscode ingeslagen:
    - Over onderling collegiaal verkeer noteert men echter als eerste een respectvol en anderzijds welwillend optreden.
    - Er is pas in de toelichting een bescheiden passage opgenomen over actie die je kan ondernemen bij gedrag van een collega dat schade of risico's voor patiënten veroorzaakt.
- Diverse beroepsorganisaties hebben daarnaast praktische reglementen of protocollen rond het vermeend disfunctioneren van een collega.
- Als algemene aanbeveling geldt om de betreffende arts de kans te geven om zich te verbeteren.

Onderneem actie, ook als omstander:

- Dat adviezen voor een meer concrete reactie op grensoverschrijdend gedrag geen prominente plaats gekregen hebben in de regulering van onderling professioneel gedrag is een gemiste kans.
- Een blik op de overzijde van het kanaal kan meer informatie geven:
    - Er is in het Verenigd Koninkrijk een herziening van de beroepscode van artsen.
    - Deze benadrukt nu wél het ondernemen van actie, zoals direct

aanspreken bij grensoverschrijdend gedrag.
    - De positie van de 'omstanders' krijgt hierbij in het bijzonder ruimere aandacht.
- Volgt hier nog één voorbeeld dat – hoewel het geen arts-patiëntrelatie, maar het gedrag van een opleider betreft – uitstekend illustreert wat de rol en de impact van omstanders bij seksueel overschrijdend gedrag zijn:
    - Betreft het laakbaar optreden van een oncoloog t.o.v. ondergeschikte collega's.
    - Lange tijd alvorens werd ingegrepen was het grensoverschrijdend gedrag van deze oncoloog in het ziekenhuis een publiek geheim.
    - Het is te danken aan het doortastend optreden van één collega dat er ingegrepen werd.
    - Gevolg is dat de registratie van de betreffende oncoloog in het BIG-register recentelijk doorgehaald is.
- Overigens is deze oncoloog niet de enige die grensoverschrijdend gehandeld heeft:
    - Voor omstanders is er dus nog veel ruimte om collegiale grensoverschrijding metterdaad te bestrijden.
    - Dit is echter geen eenvoudige opgave, zeker niet in hiërarchische organisaties.
- De preventieve en kwalitatieve opbrengsten liggen immers wel voor de hand:
    - Men kan echter ook begrip hebben voor de kennelijke aarzelingen om de benodigde confrontaties aan te gaan.
    - In een werksituatie voelen positieve intercollegiale verhoudingen nu eenmaal heel wat prettiger aan dan conflicten.
- Er zijn veilige externe plaatsen om de toepassing van de professionele moraal aan uit te besteden voor wie geen eigen verantwoordelijkheid wil dragen:
    - Kan bij een vertrouwenspersoon, de IGJ (Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd), klachtenprocedures en tuchtrechtspraak.
    - Vraag is wel of hiermee de beste dienst bewezen wordt aan getroffen patiënten en aan het vertrouwen in de beroepsgroep.
- De handreikingen en protocollen blijven immers een papieren werkelijkheid zolang als collega's niet rechtstreeks aangesproken worden en er geen concrete actie ondernomen wordt waar dit mogelijk is.

Besluit:

- In de zorg mag seksueel grensoverschrijdend gedrag nooit plaatsvinden, maar zoals in het begin van dit artikel beschreven, gebeurt het toch.
- Hierom volgt de aanbeveling aan de artsen om de volgende 3 stappen te nemen:

<u>1. Bewustwording:</u>

- Aanvaarden dat deze gedragingen van collega's zich echt kunnen voordoen.
- Tevens aanvaarden dat dit onder de titel 'seksueel geweld' valt.

<u>2. Preventie:</u>

- Men moet in deze context een open, professionele cultuur creëren.
- Hierin moet gewenst en gestimuleerd worden dat men elkaar direct aanspreekt aangaande grensoverschrijdend gedrag.
- Er moet daarvan ook geleerd worden.

<u>3. Interventie:</u>

- Eerst en vooral, indien mogelijk, bespreking met de patiënt en hulp bieden of regelen.
- Vervolgens, indien mogelijk, bespreking met de betreffende collega.
- Als daartoe na de twee voorgaande interventies aanleiding gezien wordt, moet men melden en maatregelen treffen.
- Ten slotte zorgvuldig communiceren, nazorg verlenen en evalueren.

- Hierbij moet men ervoor waken dat niet de persoon maar diens gedrag afgewezen wordt:
    - Elkaar aanspreken op dergelijk gedrag zou hierbij binnen een open cultuur moeten prevaleren.
    - En hopelijk kan dit artikel artsen steunen in de omgang met seksueel grensoverschrijdend gedrag door een collega naar patiënten toe.

- Dit is en blijft een lastige en delicate kwestie, maar hopelijk inspireert dit artikel om binnen de eigen professionele omgeving voor bewustwording, preventie en interventie te pleiten.

Ned Tijdschr Geneeskd 4 januari 2024 pag. 54-57.

Met dank aan dr. Willy Storms

Bronnen

THE LANCET JAMA The Journal of the American Medical Association ACP thebmj Prescrire

MCH WEBSITE

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

REACTIES

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

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be
Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres
Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH
Copyright © 2024