



WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks - November 2020

nr 363



Inhoudsopgave

Taboe Lockdown.....	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021	3
Medische artikels.....	8
Rubriek Dagelijkse Praktijk /Gynaecologie	8
Rubriek Gynaecologie	10
Rubriek Cardiovasculair	13
Rubriek Dagelijkse Praktijk / Geriatrie	15
Rubriek Fysiologie / Farmacokinetiek	18
Rubriek Infectieziekten	21
MCH Digest.....	24
Focus.....	33

Taboe lockdown

De keuzes die moeten worden gemaakt door de overheid rond het corona beleid worden nogal eens voorgesteld in een driehoek. In de hoeken van de driehoek staan dan gezondheid, economie en vrijheid. Keuzes maken tussen deze drie heeft in deze voorstelling onvermijdelijk een impact op de rest. Wanneer men bijvoorbeeld de nadruk legt op economie en gezondheid kan de vrijheid daaraan inboeten, zoals in China. Kiest men voor economie en vrijheid dan komt de volksgezondheid in het gedrang, bijvoorbeeld in de USA.

Deze voorstelling maakt meer en meer furore, wat in deze visie natuurlijk ook meebrengt dat kiezen ook verliezen is.

Dat is niet de idee van professor Paul De Grauwe die onomwonden stelt dat het gaat om gezondheid én economie. Hij is niet afkerig van meer doortastende ingrepen en durft zelfs het nieuwe taboewoord lockdown in de mond nemen. Hij citeert een bevraging van Europese economen waarbij twee derden van hen onderschrijft dat een lockdown niet meer schade berokkent dan minder ingrijpende maatregelen.

Het is vooral de angst voor het virus die de economie hypothekeert door een daling van de consumptie. Economen in de Verenigde Staten, die geconfronteerd worden met een daling in de consumptie van 60%, ramen het aandeel van de lockdown daarin op slechts 7%. (Ze hebben dat kunnen nagaan door het verschil in beleid tussen verschillende staten). Het grote deel van de daling in consumptie komt dus door angst voor de werkloosheid en de toekomst.

In die visie van de economen moet dus vooral de vrees van de bevolking voor het virus en de gevolgen ervan worden gestopt om de economie te helpen. Dat kan dan alleen door de verspreiding van het virus zo snel mogelijk te stoppen. Aanmodderen met halve maatregelen zal voor de economie alleen maar helpen op korte termijn, zeggen ze.

Dit is natuurlijk vooral een economisch verhaal dat sociale isolatie niet op de voorgrond plaatst. Maar we moeten toegeven dat economie een zeer grote invloed kan hebben op de welvaart en ook op de gezondheid van een populatie. Wanneer de overheid erin slaagt door economische maatregelen de onzekerheid over de toekomst in de tijd te beperken, zal dat beslist angst reducerend zijn voor een groot deel van de bevolking.

Het beleid uitstippelen is één ding, het doen opvolgen is andere koek. Gedragswetenschappers die daarbij kunnen adviseren zijn onzichtbaar in de beslissingsorganen. Sommige bevolkingsgroepen worden ook onzichtbaar gemaakt in de besluitvorming.

Denk maar aan de bejaarden in de woonzorgcentra, waar het verschil tussen afschermen en afgeschreven zijn al eens in een grijze zone verkeert. Er wordt vaak voor hen beslist, monddood maken is misschien te kort door de bocht. Nochtans zijn er veel kwieke bejaarden die door hun voorgeschiedenis nog verbazend veel veerkracht aan boord hebben. Maar hun mening wordt zelden gevraagd.

De jeugd wordt nog al eens weggezet als een zootje ongeregeld dat met alle zonden van Israël moet worden beladen voor het verspreiden van het virus. Natuurlijk kent iedereen de sensationele televisiebeelden van feestende en eventueel baldadige studenten. Maar de meerderheid van de jeugd leidt een naar hun normen voorbeeldig leven. En ja, zij rebelleren ook. Dat is zowaar de taak van de jeugd. Onduidelijke en steeds veranderende regels, die soms onvoldoende verklaard worden, dragen niet bij tot de volgzzaamheid.

De relatie tussen deskundigen die het meestal weten en politici die zouden moeten beslissen blijkt een moeilijke evenwichtsoefening. Zeker wanneer wordt toegekeken vanuit partijhoofdkwartieren die niet ongevoelig zijn voor opiniepeilingen.

Dr. Karel De Koker

bestuurder MCH

Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021

✓ **IN FUNCTIE VAN DE COVID-19 PANDEMIE KUNNEN ER WIJZIGINGEN AAN HET PROGRAMMA OPTREDEN EN KUNNEN FYSIEKE NASCHOLINGEN VERVANGEN WORDEN DOOR WEBINARS.**

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

- 19.11.2020 Titel: Webinar: Gynaecologische casuïstiek voor de huisarts.
Sprekers: dr. Sileny Han, dr. Els Van Nieuwenhuysen, gynaecologie-oncologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Birgitte Schoenmakers
- 17.12.2020 Titel: Webinar: Borstkanker traject na therapie: hoe gebeurt de opvolging door huisarts en team?
Spreker: Prof. dr. Patrick Neven
Moderator:
- 21.01.2021 Titel: Orgaandonatie.
Sprekers: Prof. dr. Arne Neyrinck, Prof. dr. Em Patrick Ferdinande, Prof. dr. Diethard Monbaliu
Moderator:
- 18.02.2021 Titel: Voedingsintoleranties
Spreker: Prof. dr. Martin Hiele, gastro-enteroloog UZ Leuven
Moderator:
- 18.03.2021 Titel: Euthanasie in de praktijk.
Spreker: dr. Michel Libert, huisarts, LEIF-arts
Moderator:
- 22.04.2021 Titel: Klinische navormingsavond Leuven
- 20.05.2021 Titel: Pediatrische pitfalls.
Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 17.06.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.

Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

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

- 10.11.2020 Titel: Webinar: Pediatrische pitfalls.
Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H. Hartziekenhuis Leuven
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 08.12.2020 Titel: Webinar: Voedingsintoleranties
Spreker: Prof. dr. Martin Hiele, gastro-enteroloog UZ Leuven
Moderator: dr.
- 12.01.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.
Spreker: dr. Katleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 09.02.2021 Titel: Halitose: casuïstiek voor de huisarts.
Spreker: Prof. dr. Marc Quiryne, parodontologie KU Leuven
Moderator: dr.
- 09.03.2021 Titel: De behandeling van cholesterol op basis van casuïstiek: toepassing van de nieuwe richtlijnen in de klinische praktijk.
Spreker: Prof. dr. Ann Mertens, endocrinologie UZ Leuven
Moderator: dr.
- 11.05.2021 Titel: Stapelingsziekten
Spreker: Prof. dr. Wouter Meersseman, internist UZ Leuven
Moderator: dr.
- 08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.
Spreker: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH
Moderator: dr.

KLINISCHE NAVORMINGAVONDEN 2021 SPECIALISTEN - HUISARTSEN MCH

Specialisten stellen hun discipline voor aan de hand van een demonstratie van klinische of technische vaardigheden, een casusbeschrijving,...

01.04.2021 (MCH Wezembeek-Oppem)

22.04.2021 (MCH Leuven)

(Volledige programma van deze klinische navormingsavonden volgt op website MCH).

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

VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND - AANVANG: 21.00U. STIPT

26.11.2020 Titel: Webinar: Technische en juridische aspecten van nieuwe consultatie vormen. (webinar)
Spreker: dhr. Patriek Mistiaen, KCE Senior Expert Health Services Research
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe

17.12.2020 Titel: Webinar: Geestelijke gezondheidszorg kinderen en jongeren: organisatie in de 1ste lijn.
Sprekers: Anja Jacobs, psychotherapeut, Ann Van der Speeten, netwerkcoördinator Yuneco GGZ Vlaams Brabant, Marina Danckaerts, kinder-en jeugdpsychiatrie KU Leuven
Moderator: dr. Noël Mortier

28.01.2021 Titel: Arteriële hypertensie. Huidige richtlijnen: zin en onzin.
Spreker: prof. dr. Thomas Vanassche, UZ Leuven
Moderator: dr. Noël Mortier

25.02.2021 Titel: Courante orthopedische problemen van het bovenste lidmaat.
Spreker: dr. Tom De Baere, orthopedie MCH
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe

25.03.2021 Titel: Dermatologische letsels als teken van onderliggende pathologie.
Sprekers: dr. Heleen Poot, dr. De Wulf Caroline, dermatologie MCH Wezembeek-Oppem
Moderator: dr. Jan Walraet

- 22.04.2021 Titel: Top 5 van de urgenties in de 1ste lijn.
Spreker: prof. dr. Ives Hubloue, UZ Brussel
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.05.2021 Titel: (On)nuttige medicatie bij geriatrische patiënten.
Spreker: dr. Annke Nelden, geriatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 24.06.2021 Titel: TBD –Dagdromen over geneeskunde.
Spreker: prof. Ignaas Devisch, professor in medische filosofie en ethiek, U Gent
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

4. NASCHOLINGSCYCLUS “ RESIDENTIËLE OUDERENZORG”, VERANTWOORDELIJKE DR.URSULA SEGAERT, VOORZITTER INTERVISIEGROEP WZC/CRA LOCATIES: AFWISSELEND IN WOONZORGCENTRA IN DE REGIO

- 2020 Titel:
Spreker:
Moderator:
Locatie:
- 2021 Titel:
Spreker:
Moderator:
Locatie:

5. PENTALFA (VIDEOCONFERENTIES) VERANTWOORDELIJKE LOCATIE LEUVEN, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS – AU- DITORIUM AZK, U.Z. ST. RAFAËL AANVANG: 20.30U. STIPT

6. LEUVENSE EBM-SEMINARIES – A.C.H.G. VERANTWOORDELIJKE DR. BERT AERTGEERTS (CEBAM), DR. JAN DEGRYSE, PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS
WOENSDAGAVOND (2 À 3X/JAAR) – GROTE ZAAL MCH – **AANVANG: 21.00U.**

LEUVENSE DAGEN “

Data: NOG TE BEPALEN

(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat

Academisch Centrum voor HA-Geneskunde, mevr. Monique Smets,

tel. 016/33.74.68).

Uitnodiging volgt.

7. SYMPOSIA REGIONAAL ZIEKENHUIS HEILIG HART IN SAMENWERKING MET MCH EN DE K.G.K.L. VERANTWOORDELIJKE DR. LIEVEN PEPPERSTRAETE – DR. NANCY DE VADDER
VIJFDE DONDERDAG VAN DE MAAND - INLICHTINGEN VIA HEILIG HARTZIEKENHUIS – LEUVEN, NUCLEAIRE GENEESKUNDE -
TEL. 016/209664 - 016 20 96 65

Medische artikels

RUBRIEK DAGELIJKSE PRAKTIJK /GYNAECOLOGIE

ZWANGERSCHAP EN SPORTEN

Kunnen leefstijlveranderingen, zoals sporten, tijdens de unieke periode van de zwangerschap gunstig zijn voor de gezondheid van de zwangere en de foetus?

Vraagstelling vanuit het oog van de patiënte:
Mag ze beginnen sporten of mag ze blijven sporten tijdens en net na de zwangerschap?

Welk sporten zijn geschikt en hoe vaak mag ze sporten?

Wat zijn de gevolgen voor de baby en het herstel na de bevalling?

Er zijn ook vragen over de voor- en nadelen van het sporten, de risico's en of er contra-indicaties zijn om te sporten.

Etiologie en pathogenese:

Er gebeuren tijdens de zwangerschap een aantal anatomisch en fysiologische veranderingen:

- De wijzigingen in het hart, de longen en het bewegingsapparaat zijn hierbij het meest opvallend.
- Door gewichtstoename gebeurt er een verschuiving van het lichaamszwaartepunt, en dat resulteert in een progressieve lordose, waardoor er meer druk staat op gewrichten en ruggenwervels.

- Er is een toename van het bloedvolume, het slagvolume en de cardiale output, terwijl de systemische vasculaire resistentie afneemt.
- Door deze hemodynamische veranderingen is er voldoende cardiale reserve om de zwangere vrouw en haar foetus van bloed te voorzien tijdens rust en inspanning.
- Er is in de longen een opvallende toename van het teugvolume met als gevolg een toename in het ademminuutvolume tot 50%.
- Er ontstaat hierbij een fysiologische respiratoire alkalose, waarbij de zwangere vrouw een subjectief verminderd inspanningsvermogen ervaart.

Er is tevens een toename van de warmteproductie, en dus een verhoogde afgifte van warmte door toegenomen vasodilatatie van de huid, hyperventilatie en transpireren.

Epidemiologie:

Het is niet bekend hoeveel vrouwen er sporten tijdens de zwangerschap, maar er zijn wel algemene cijfers van het CBS:

volgens het CBS voldeed in 2017 van alle vrouwen tussen de 30 en 40 jaar 51,5% aan de bewegingsrichtlijn.

Voor vrouwen tussen de 20 en 30 jaar was dit 54,7%.

De prevalentie van zwangere vrouwen die voldeden aan de richtlijn van 150 minuten/week blijkt volgens internationaal onderzoek te liggen tussen de 15 en 23%:

- Over de verschillende trimesters was er geen verschil te merken.
- Tijdens de zwangerschap lijken vrouwen dus minder te sporten.

Absolute en relatieve contra-indicaties voor sporten tijdens de zwangerschap:

Absolute contra-indicaties:

- Vroegtijdig gebroken vliezen / dreigende vroeggeboorte.
- Persisterende bloedingen tijdens het tweede of derde trimester.
- Placenta praevia na 28 weken zwangerschap.
- Pre-eclampsie of zwangerschap geïnduceerde hypertensie.
- Cervixinsufficiëntie met en zonder cerclage.

- Meerlingzwangerschap, namelijk een drieling of meer, zeker bij het risico op vroeggeboorte.
- Andere ernstige cardiovasculaire of respiratoire aandoening of systeem-aandoening.
- Ernstige anemie.

Relatieve contra-indicaties:

- Anemie.
- Milde/matige cardiovasculaire of respiratoire aandoening zoals hartritme-stoornis die nog niet nader onderzocht is of chronische bronchitis.
- Slecht geregleerde DM type I of slecht geregleerde hypertensie/epilepsie/hyperthyreoïdie.
- Intra-uteriene groeiachterstand in huidige zwangerschap.
- Voorgeschiedenis van extreem sedentaire levensstijl.
- Extreme roker.

Anamnese en onderzoek:

De huisarts vraagt naar amenorroeduur en zwangerschapstermijn en welke sport de patiënte wil beoefenen.

Vraagt of patiënte deze sport al beoefent of eerder beoefend heeft.

Informeert naar de medische voorgeschiedenis, in het bijzonder gericht op bovenstaande contra-indicaties.

Gaat de obstetrische voorgeschiedenis na: miskramen, premature bevallingen, placenta praevia, meerlingzwangerschap, insufficiënte cervix of cerclage, vaginaal bloedverlies of zwangerschapscomplicaties.

Tenslotte een vraag naar medicatiegebruik en leeftijdsfactoren, type roken, alcohol, drugs, gewicht en eerder beoefende sport.

Beleid en voorlichting:

Er zijn patiënten die vrezen dat regelmatige fysieke inspanning tijdens de zwangerschap risico's geeft op miskraam, verminderde foetale groei, musculoskeletaal letsel bij de moeder of vroeggeboorte, maar voor ongecompliceerde zwangerschappen zijn deze zorgen onnodig gebleken.

Sporten heeft meer voor- dan nadelen ondanks de opvallende fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap:

- Zo verkleint sporten de kans op zwangerschapsdiabetes, pre-eclampsie en sectio caesarea.
- Sporten voorkomt tevens excessieve gewichtstoename.
- Er zijn daarnaast, zoals reeds gemeld, de absolute en relatieve contra-indicaties.

Adviezen ter zake:

Bij een normale zwangerschap stimuleert men vrouwen best om matig intensief te bewegen: dit houdt minstens 150 minuten per week in verspreid over minimaal drie dagen per week.

Wanneer ze preconceptioneel al actief waren, kunnen ze hun eigen lichamelijke inspanningen continueren.

Een vrouw mag tijdens de (fysiologische) zwangerschap, en bij afwezigheid van contra-indicaties, blijven hardlopen of andere vormen van cardiofitness doen zolang ze zich daar prettig bij voelt:

men kan gezonde goed getrainde zwangere dames die willen blijven trainen de raad geven om geen maximale inspanningen te leveren (< 90% VO²max blijven).

Zolang de vrouw tijdens het sporten nog in staat is om hele zinnen te praten valt men binnen een veilige intensiteit van bewegen.

Onder andere aerobics, zwemmen, fietsen en hardlopen zijn sporten die tijdens de zwangerschap veilig kunnen beoefend worden.

Het grootste effect op verbetering van het aerobe uithoudingsvermogen bekomt men met de combinatie van aerobics met krachttraining: Zowel bij zwangere vrouwen met een normaal gewicht als met overgewicht laten aerobicsoefeningen een verbetering zien van de aerobe capaciteit.

De kans op DM verkleint door een combinatie van aerobe training en krachttraining.

Men raadt sporten af waarbij fysiek lichamelijk contact plaatsvindt of die risico's met zich meebrengen voor gevaar, vallen of buikcontact:

- Betreft sporten zoals paardrijden, skiën, wielrennen, (ijs)hockey, sky-diven,

boksen, voetballen, basketbal of excessieve krachttraining.

- Ook duiken wordt tijdens de zwangerschap ontraden, o.a. omdat de foetus niet beschermd is tegen decompressieziekte en gasembolieën.

Men moet hyperthermie tijdens het sporten voorkomen: vooral in het eerste trimester van de zwangerschap is het belangrijk om alert te zijn op het voorkomen van oververhitting door voldoende te drinken en ademende kleding te dragen tijdens inspanning.

- Men kan inspanning en training bij hoge temperaturen en hoge vochtigheid best vermijden (o.a. bij hot yoga).
- Voor het kind zijn fysieke activiteiten van matig intensieve intensiteit die beneden de 2500meter hoogte niet schadelijk.
- Als de zwangere vrouw niet geacclimatiseerd is, kan intensief trainen op hoogte (> 1500-2000 meter) beter vermeden worden.

Treden er symptomen op van diastase van de buikspieren, dan kunnen oefeningen van de rechte buikspieren best vermeden worden, maar regelmatig wandelen kan soms helpen tegen het ontstaan van diastase.

Duizeligheid kan ontstaan door hypotensie bij een verminderde veneuze return door langdurige statische belasting, zoals sommige yoga-houdingen, waarbij langdurig op de rug gelegen wordt, en dus is het beter om dit in de tweede helft van de zwangerschap te vermijden.

De ernst van lage rugklachten en bekkenpijn kan afnemen door oefenen in het algemeen (yoga, algemeen oefenprogramma, aerobe training), maar het adviseren van specifieke oefeningen is niet nodig.

De kans op het ontstaan van urine-incontinentie, zowel pre als post partum neemt af door trainen van bekkenbodemspieren, met of zonder aerobics.

Post partum en verwijzen:

Dames die tijdens de zwangerschap lichamelijk actief waren, worden best geadviseerd om dit na de bevalling op te pakken van zodra dit medisch gezien weer veilig kan:

- Het juiste moment om te starten is afhankelijk van het type bevalling.
- Gaat het om een sectio caesarea of om een vaginale geboorte ?

Regelmatig sporten post partum herstelt de maternale fitheid:

- Bij borstvoeding wordt de melkproductie hierbij niet beïnvloed.
- Men raadt voor het comfort van de vrouw wel aan om eerst te kolven of te voeden en pas daarna te gaan sporten.

Geadviseerd wordt om met bekkenbodemoefeningen te starten en dit geleidelijk op te bouwen.

Lichamelijke inspanning kan bij een ongecompliceerde vaginale bevalling in principe na enkele dagen hervat worden. Per vrouw is de snelheid waarmee trainingsomvang en trainingsintensiteit na de bevalling kunnen opgebouwd worden verschillend. Men kan professionele sporters eventueel verwijzen naar een sportarts voor individuele begeleiding bij het opbouwen van trainingsomvang en trainingsintensiteit.

Huisarts & Wetenschap maart 2020 pag. 45-49.

RUBRIEK GYNAECOLOGIE

LAAGRISICO-ZWANGEREN: ELECTIEF INLEIDEN VAN DE BARING BIJ 39 WEKEN OF TOCH MAAR AFWACHTEN ?

In augustus 2018 werd in de NEJM een prospectief gerandomiseerd onderzoek onder 6106 Amerikaanse zwangeren gepubliceerd waaruit blijkt dat het electief inleiden van de baring bij

39 weken zwangerschap tot betere maternale en waarschijnlijk ook tot betere neonatale uitkomsten leidt dan afwachten, maar is dat ook zo ?

Beschouwing:

Enkele hardnekkige verloskundige dogma's worden door deze resultaten ondermijnd:

- Immers, obstetrische zorgverleners zijn in de hippocratische traditie opgeleid van 'primum non nocere'.
- Tenzij de risico's van een afwachtend beleid te groot die van een ingreep overschrijden, leren ze om niet in te grijpen in het natuurlijk proces van een zwangerschap.

Er bestaan observationele studies waarin het effect van het electief inleiden van de baring – onterecht – vergeleken werd met dat van een spontane bevalling.

Deze hebben geresulteerd in de diepgewortelde misvatting dat het electief inleiden van de zwangerschap leidt tot meer complicaties.

Het effect van het electief inleiden van de baring werd in de ARRIVE-trial vergeleken met dat van het reële alternatief, namelijk een afwachtend beleid:

- Inleiding van de baring bij een amenorroeduur van 39 weken gaf bij de zwangeren een lager risico op ernstige complicaties.
- In vergelijking met een afwachtende houding was het relatief risico (RR) voor een keizersnede 0,84; 95%-B1: 0,76-0,93, voor een hypertensieve aandoening was de RR 0,64; 95%-B1: 0,65-0,74 en voor neonatale beademing was de RR 0,71; 95%-B1: 0,55-0,93.

De vrouwen bij wie de baring werd ingeleid rapporteerden bovendien minder pijn en meer controle tijdens de bevalling, in tegenstelling tot wat obstetrische zorgverleners traditioneel beweren.

Logische verklaring van de resultaten van de ARRIVE-trial:

Dat kunstverlossingen en neonatale complicaties zoals asfyxie en meconiumaspiratie vaker voorkomen na 40 weken zwangerschap is al langer bekend.

De resultaten van de ARRIVE-trial ondersteunen bovendien de bevindingen van eerder Nederlands onderzoek naar het inleiden van de baring op medische indicatie.

Bij een groot aantal zwangeren zorgt het electief inleiden van de baring wel voor zowel organisatorische uitdagingen als kansen:

- De opnameduur voor de bevalling is bij zwangeren bij wie de baring ingeleid wordt langer door de inleidingsprocedure, maar dit wordt gecompenseerd door een kortere opnameduur na de bevalling als gevolg van de betere uitkomsten.
- De zorg rondom de bevalling, die gekenmerkt is door pieken en dalen en continue personeelsdruk, wordt door het electief inleiden van de baring mogelijk beter planbaar.

Oorverdovend stil:

In de vakliteratuur werd de ARRIVE-trial uitgebreid geanalyseerd en becommentarieerd. Amerikaanse beroepsgroepen veranderden prompt hun advies over het electief inleiden van de baring, omwille van de bewijskracht en de potentiële voordelen:

- Tevoren werd een electieve inleiding bij een amenorroeduur van 39 weken afgeraden.
- Nu wordt geadviseerd om zwangeren minstens te informeren over de mogelijke positieve effecten ervan.
- Advies geldt ook om een dergelijke inleiding aan te bieden via een model voor gezamenlijke besluitvorming.

Merkwaardig, maar in Nederland bleef het **oorverdovend stil**:

- Er waren wel korte columns in het Nederlands Tijdschrift Obstetrie en Gynaecologie en Medisch Contact.
- Er was ook een summiere reactie op de website van de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen.
- Een merkwaardige houding, rekening houdend met het feit dat het om een onderzoek gaat dat gepubliceerd is in het medische tijdschrift met de hoogste impactfactor.
- Het gaat ook 111.000 zwangeren aan (= circa 62% van de zwangerschappen)

die jaarlijks in Nederland een amenor-
roeduur bereiken van 39 weken.

Algemeen was de teneur dat de resultaten wel
interessant zijn, maar niet toepasbaar voor de
Nederlandse situatie:

- De Nederlandse populatie zwangeren
zou teveel verschillen van de Ameri-
kaanse.
- In het unieke Nederlands verloskundig
zorgmodel zouden zwangeren er toch
al uitstekend voorstaan.

Eigenlijk heeft het meer weg van een subtiele
strategie om een inhoudelijke discussie te ont-
wijken dan van de geroemde open en kritische
Nederlandse blik.

Men kan erkennen dat Nederlanders uniek en
bijzonder zijn, maar ze zijn gelukkig fundamen-
teel niet verschillend van andere mensen:

- De Nederlandse verloskundige zorg po-
sitioneert zich, ondanks een immense
inhaalslag, qua uitkomsten nog steeds
slechts in de Europese middenmoot.
- Er is dus nog altijd ruimte voor verbete-
ring, dicit een geprivilegieerd observa-
tor uit België.

Verklaring hiervoor:

Om welke reden heeft obstetrisch Nederland
het hier dan zo moeilijk mee ?

Komt misschien omdat de electieve inleiding bij
laagrisicozwangeren gepercipieerd wordt als

een aanval op de heersende conservatieve ob-
stetrische ideologie:

- Dit past niet in het Nederlands verlos-
kundig zorgmodel, dat 3 strikt separate
lijnen vertoont, de eerste , tweede en
derde lijn.
- Het model is gebaseerd op een bijna re-
ligieus geloof in risicoselectie en ideali-
sering van de natuurlijk benadering als
beste optie voor laagrisicozwangeren.

Hoe beperkt ook, maar interventies worden
dan ook traditioneel beschouwd als tegenna-
tuurlijk.

Dat geldt zeker als deze interventie volgens de
vigerende afspraken een reden is om de zorg
over te dragen van de eerste naar de tweede
lijn en het grootste deel van de eerstelijnspopu-
latie hiervoor in aanmerking komt.

Beter springen:

Een bevalling is dan wel meestal mooi, intens
en natuurlijk, maar blijft een zeer bepalend
'life-event', zelfs voor laagrisico-zwangeren ,
m.a.w. verrassingen, zowel positieve als nega-
tieve, zijn eigen aan de geboorte:

- Onverwachte ernstige maternale en
neonatale complicaties treden ook in
Nederland dagelijks op bij laagrisico-
zwangerschappen in de à terme-
periode.

- Het gaat dan o.a. om keizersnede, een
totaalruptuur, fluxus, sepsis, intra-
uteriene sterfte en asfyxie.

Essentieel zijn dan een goede organisatie van
de zorg en vaardige obstetrische zorgverleners,
maar deze zijn niet altijd afdoende om onver-
wachte complicaties adequaat op te vangen.

Voorkomen is beter dan genezen:

- In deze context beschouwt men zo veel
mogelijk vaginale baringen met de best
mogelijke maternale en neonatale uit-
komst en tevredenheid als één van de
belangrijkste maatstaven voor goede
verloskundige zorg.
- Bij laagrisico-zwangeren lijkt het elec-
tief inleiden van de baring bij 39 weken
zwangerschap een efficiënte manier om
met een beperkte interventie het ver-
dere natuurlijke beloop en de uitkome-
sten van de zwangerschap substantieel
te verbeteren, naast de tevredenheid
van de zwangeren.

Het komt overeen met het terugzetten van een
kleine stap om nadien beter te kunnen sprin-
gen.

Besluit:

Je mag van obstetrische zorgverleners voldoende openheid verwachten voor wetenschappelijke onderbouwde innovatieve inzichten die de zorg voor moeder en kind verbeteren, ook wanneer deze inzichten niet stroken met de heersende doctrine of het huidige zorgmodel.

De grootste kracht van de Nederlandse zorg schuilt immers in de deskundigheid, het idealisme en de gedrevenheid van alle betrokken

zorgverleners, en niet in de huidige opvattingen over de organisatie van de zorg:

- Daarom is het aangewezen om het zorgmodel aan te passen aan de benodigde zorg, in plaats van de zorg aan het model.
- Op die manier komen de zwangere, haar kind en de zorgverleners centraal te staan.

Blijft er toch twijfel bestaan over de toepasbaarheid van de resultaten van de ARRIVE-trial in de Nederlandse situatie, dan moet men doen waar men in Nederland goed in is, namelijk internationaal onderzoek herhalen in de Nederlandse setting. Ofwel kan men zo aantonen dat ook de Nederlandse zorg voor verbetering vatbaar is, ofwel toont men zo aan dat de Nederlanders toch uniek en bijzonder zijn.

Ned Tijdschr Geneeskd 28 februari 2020 pag. 22-25.

RUBRIEK CARDIOVASCULAIR

JONGVOLWASSENEN EN HET ADVIES VAN CVRM: PROBLEMATISCH OF HAALBAAR ?

De NHG-standaard 'Cardiovasculair risicomangement (CVRM)' adviseert om preventieve interventies in te zetten boven een bepaald 10-jaarsrisico op het optreden van hart- en vaatziekten.

Probleemstelling:

Eerste probleem: bij CVRM van mensen jonger dan 45 jaar is afgaan op het absolute 10-jaarsrisico misleidend, omdat ongeveer de helft van alle cardiovasculaire gebeurtenissen in deze groep plaatsvindt, terwijl hun 10-jaarsrisico vrijwel steeds onder de drempel blijft voor medicamenteuze interventies:

- Men moet jongvolwassenen dus beter informeren over hun verhoogde risico.
- Daarom adviseren Europese richtlijnen alternatieve manieren van risicoberekening.

- Gaat om levenslang ('lifetime') risico, relatief risico en cardiovasculaire risicoleeftijd.

Tweede probleem: het feit dat de risicotabellen in de NHG-standaard CVRM niet geschikt zijn om de impact van preventieve behandeling in maat en getal uit te drukken:

- Recentelijk is hiervoor een methode ontwikkeld.
- Hoogste tijd voor een nieuwe aanpak, of zitten er nog addertjes onder het gras ?

Impact op levenslang risico: twee vliegen in één klap:

Betreft het risico gedurende de overgebleven verwachte levensduur van een individu, waarbij men rekening houdt met risico's op niet-cardiovasculaire ziekte en sterfte.

Er zijn in de afgelopen jaren diverse predictiemodellen ontwikkeld om het levenslange risico van respectievelijk Noord-Amerikaanse en Britse populaties te schatten.

Het gebruik van deze algoritmen bij jongvolwassenen met een relatief hoog risico heeft een belangrijk voordeel:

- De uitkomst kan namelijk aanleiding geven om met de behandeling te beginnen.
- Dat kan dan voordat een formele risicodrempel – bvb. een risico van 10% op sterfte aan HVZ – bereikt wordt.

Er werd daar recentelijk een belangrijk element aan toegevoegd met de ontwikkeling van een model waarmee het effect van behandeling, namelijk BD- en cholesterolverlaging, antitrombotische behandeling en stoppen met roken, op het aantal ziektevrije jaren geschat kan worden. Dit model heet LIFE-CVD en is gebaseerd op grote interventietrials uit het verleden:

- Daarbij werd rekening gehouden met het vervangende sterfterisico ('competing risk') dat steeds relevanter wordt naarmate de leeftijd toeneemt.
- Men hield ook rekening met het feit dat de uitkomst 'HVZ' steeds vaker niet meer bereikt wordt door sterfte aan een andere oorzaak.

Op die manier wordt onnodige overschatting van het risico op HVZ voorkomen.

Er werd ook een calculator beschikbaar gesteld waarmee het levenslange risico en de absolute risicoreductie berekend kunnen worden.

Gaat het om een nieuwe horizon of betreft het een fata morgana?

De voorgestelde methode lijkt op het eerste zicht een waardevolle en betrouwbare oplossing te bieden op twee vlakken:

- Ten eerste voor de onderschatting van het cardiovasculair risico bij jongvolwassenen.
- Anderzijds voor het gebrek aan inzicht hoeveel extra jaren iemand langer of zonder HVZ kan leven bij optimale behandeling.

Er gelden bij deze aanpak echter ook een aantal serieuze beperkingen en dan gaat het in de eerste plaats om de onzekerheid van de schattingen:

- Deze veronderstellen dat het risico dat op enig moment gemeten wordt de rest van het leven onveranderd blijft, net als de leefstijl en de therapietrouw.
- Uit eerdere observaties blijkt juist dat kleine verschuivingen in het cardiovasculair risico op middelbare leeftijd grote impact hebben op het geschatte levenslange risico.
- Het is al langer bekend dat therapietrouw tot een teleurstellend niveau kan afnemen bij chronisch gebruik van medicatie, en dat bij hoog-risicopatiënten.

De analyse van grote databestanden uit het verleden kan daarnaast problematisch zijn omdat er in de afgelopen jaren meer aandacht gekomen is voor preventie, zowel op gebied van leefstijl als medicamenteuze behandeling:

- De voorspellende bijdrage van BD- en cholesterolwaarden kan daardoor in het model afgenomen zijn
- Dat geldt ook voor de overgebleven, realistische speelruimte voor preventie.

De belangrijkste beperking is echter waarschijnlijk dat er nog geen aanvaarde beslisdrempel is waarboven behandeling bij jongvolwassenen aanbevolen wordt:

Zo zijn er sommige auteurs die hiertoe voorlopig een arbitraire waarde voorgesteld hebben:

- Gaat om de 90^e percentiel van het levenslange risico.
- Deze zou overeenkomen met minimaal 50% kans op een HVZ in de rest van het leven.

Er zijn er dan weer anderen die erop wijzen dat ook mensen zonder cardiovasculair risicofactoren op middelbare leeftijd nog een risico vertonen van meer dan 30% op HVZ, wat maakt dat het levenslange risico onvoldoende discrimineert tussen wie wel en wie niet voor een behandeling in aanmerking komt.

De verwachte absolute risicofactor is misschien bruikbaar om te bepalen of het zinvol is om eerder met behandelen te beginnen, maar ook dan blijft de vraag bestaan van hoeveel absolute risicoreductie een levenslange behandeling rechtvaardigt.

Momenteel ontbreekt het nog aan essentiële informatie over 'levenslange schade' ('lifetime-harm') en de kosten en aanvaardbaarheid voor

patiënt en maatschappij om alle voor- en nadelen van vroege interventie te kunnen afwegen.

Nuttig voor risicocommunicatie ?

Mogelijk kan het levenslange risico, ondanks alle beperkingen, wel een nuttige rol vervullen in de communicatie met patiënten:

- Dit wordt in sommige landen al toegepast door schattingen van risico's op de korte en lange termijn te combineren.
- Dit kan aangevuld worden met het relatieve risico en de cardiovasculaire risicoleeftijd.

Recent onderzoek laat zien dat de verwachtingen over welke winst kan worden behaald, sterk verschilt tussen artsen en patiënten en lang niet altijd realistisch is, dus ook op dit punt is er nog werk aan de winkel.

Het blijft tenslotte een uitdaging om de potentiële beïnvloeding van het levenslange risico op HVZ begrijpelijk te houden:

- Verbetering van leefstijl kan immers ook contra-intuïtieve gevolgen hebben.
- Het levenslange risico op HVZ kan toenemen wanneer je stopt met roken vermits de afname van sterfte aan longkanker leidt tot een hogere levensverwachting, waarmee de kans op een cardiovasculaire gebeurtenis toeneemt.

Toekomstvisie:

Toepassen van het levenslange risico, met of zonder berekening van de verwachte gezondheidswinst van interventie is al met al bij jongvolwassenen dus nog onvoldoende onderbouwd voor gebruik in de dagelijkse praktijk:

- De schatting van dit risico kan toch een nuttige indruk geven van de preventieve speelruimte.
- Is ook geldig voor oudere volwassenen, omdat de preventieve winst van leef-

tijdsverandering en medicatie nog steeds potentieel groot is, al neemt het effect hiervan af met opklimmende leeftijd.

Er zijn dus verdere verbeteringen nodig, zowel ten aanzien van betrouwbaarheid van de schattingen als in het onderzoek naar kosteneffectiviteit van behandeling bij verschillende afkappwaarden van het levenslange risico.

Een belangrijk punt, want een verschuiving naar meer populatie-georiënteerde preventie vraagt om grote investeringen van alle betrokkenen.

Een grondige onderbouwing is noodzakelijk als je mensen levenslang preventieve medicatie wil laten slikken.

[Ned Tijdschr Geneeskd 6 maart 2020 pag. 31-34](#)

RUBRIEK DAGELIJKSE PRAKTIJK / GERIATRIE

VERBETEREN VAN DE WIJZE VAN OPLEIDING VAN ARTSEN I.V.M. DE ZORVERLENING AAN OUDEREN

De vraag naar zorg voor ouderen zal de komende jaren stijgen door de vergrijzing en de toegenomen levensverwachting en dat schept zo enkele bedenkingen:

- Zo zou de zorg voor kwetsbare ouderen beter en meer geïntegreerd moeten worden in het basiscurriculum van de geneeskundeopleiding.

- Zo zou een arts die opgeleid wordt tot een klinisch specialisme dat in contact komt met ouderen een korte praktijkstage moeten volgen bij de ouderengeneeskunde in een verpleeghuis of in een geriatrische revalidatiesetting.

Zowel in de eerste als de tweede lijn zal ouderenzorg een steeds groter deel gaan uitmaken van de dagelijkse geneeskundige praktijk. Dat artsen de basiscompetenties voor ouderenzorg beheersen en kennis hebben van het zorglandschap voor ouderen in en buiten het ziekenhuis is daarom essentieel. Volgt daarom in dit artikel een voorstel om de wijze te verbeter-

ren waarop artsen opgeleid worden voor de zorgverlening aan ouderen.

Onbekend maakt onbemind:

Men kan ouderenzorg meer en beter integreren in de geneeskundeopleiding en dat kan via de invoering van een coschap ouderengeneeskunde:

- Deze verplichting gebeurt in Nederland slechts in 3 van de 8 geneeskundeopleidingen.
- Bij de overige 5 geneeskundeopleidingen is dit optioneel.

In de bachelor-fase kan er ook meer aandacht besteed worden aan de ouderenzorg:

- Kan gebeuren door cursorisch onderwijs, maar ook door een praktijkorganisatie in de ouderengeneeskunde.
- Kan ook via een 'student meets patient'-programma, zoals gebeurt aan de Radboud Universiteit.

Zo kunnen ouderengeneeskundigen ook als enthousiast rolmodel dienen:

- Een recent afgestudeerde arts zal op die manier in ieder geval de basiscompetenties van de ouderenzorg beheersen
- Meer bekendheid zal de ouderenzorg naar verwachting meer bemind maken, als tenminste onbekend onbemind maakt.

De toegenomen aandacht voor de zorg van kwetsbare ouderen binnen de medisch-specialistische opleidingen is een positieve ontwikkeling:

- Zo kan men geaccrediteerde onlinecursussen volgen over kwetsbare ouderen.
- De zorg voor ouderen vormt binnen sommige specialisaties inmiddels ook een vast onderdeel van het landelijke opleidingsplan.

Er wordt specifieke aandacht besteed aan complexe vraagstukken rondom ouderen in de opleidingsplannen van neurologen en orthopedische chirurgen, komt ook aan bod in het cursorisch onderwijs en er wordt op getoetst.

De 'Longitudinale leerlijn ouderengeneeskunde' is zelfs opgenomen in het landelijke opleidingsplan van de Nederlandse Internisten Vereniging uit 2019:

- Bedoeling is hier om tijdens de opleiding aandacht te schenken aan de behandeling van kwetsbare ouderen, ongeacht voor welke differentiatie de aios finaal kiest.
- In deze leerlijn is een specifiek leerdoel het vergaren van kennis over de beschikbare zorg buiten het ziekenhuis.
- We spreken dan o.a. van geriatrische revalidatiezorg, eerstelijnsverblijf, somatische en psychogeriatrische ver-

pleeghuiszorg en ondersteunende thuiszorg.

Kennis is echter nog geen competentie:

In het onderwijs voor klinisch medisch specialisten is er desondanks nog altijd onvoldoende aandacht voor de ouderenzorg:

- Het allerlaagste niveau van een competentie is immers kennis.
- Waar het vooral om gaat is het feit dat de opgedane kennis op de juiste wijze in praktijk gebracht wordt.

In hun tweede opleidingsjaar volgen specialisten ouderengeneeskunde daarom een 3 tot 6 maanden durende ziekenhuisstage op de afdeling Interne Geneeskunde, Neurologie of Klinische geriatrie met twee voornamelijk doelstellingen:

- Verdieping van de medische kennis op dit terrein.
- Kennismaking met de protocollen, mogelijkheden en onmogelijkheden binnen het ziekenhuis.

Op hun beurt doen klinisch geriaters in opleiding praktijkervaring op door consulten in het verpleeghuis en daarnaast krijgen ze de mogelijkheid om een keuzestage te doen in het verpleeghuis:

- Voor andere klinisch specialisten in opleiding is een stage buiten het ziekenhuis echter geen gemeengoed.

- De veroudering leidt echter tot een toenemende zorgvraag, meer zorgcomplexiteit en meer multi-morbiditeit, en gezien dit feit acht men deze stage wel wenselijk.

Kinderartsen uitgezonderd krijgen de meeste medisch specialisten immers steeds vaker te maken met ouderen of complexe multi-morbiditeit.

Men stelt in het visiedocument 'Medisch specialist 2025' dat er in de toekomst meer behoefte bestaat aan meer breed opgeleide medisch specialisten:

Dit document benadrukt ook dat de opleiding 'over de grenzen van de individuele specialismen heen' moet plaatsvinden, kwestie van de samenwerking en netwerkvorming te bevorderen. Zo zal de medisch specialist van de toekomst continu de afweging moeten maken door wie en waar de zorg het best geleverd kan worden.

De specialist moet goed op de hoogte zijn van het zorgnetwerk in en om het ziekenhuis om hieraan te kunnen voldoen.

Kennis van en ervaring met de mogelijkheden en beperkingen van het verpleeghuis zijn onontbeerlijk, aangezien het medisch traject van ouderen in het ziekenhuis vaak een vervolg krijgt in het verpleeghuis of op een geriatrische revalidatieafdeling.

Men moet dingen leren laten:

'Niet alles wat kan, hoeft. Passende zorg in de laatste levensfase' is te lezen in een rapport van het KNMG, een Nederlands artsensyndicaat:

- Men signaleert hier dat het moeilijk is om in de klinische praktijk de lessen over communicatie en gedeelde besluitvorming uit de basisopleiding echt toe te passen in de laatste levensfase van een patiënt.
- Artsen in opleiding worden vanaf dag één meegenomen in een sfeer die gericht is op genezen en beter worden, lees: op diagnosticeren en behandelen.

In de ouderenzorg krijgen artsen een unieke kans om zich te leren verhouden tot situaties waarin het niet zozeer gaat om doen als wel om laten.

Doorgaans is er in een verpleeghuissetting meer aandacht voor de laatste levensfase. Artsen in het ziekenhuis worden natuurlijk ook geconfronteerd met de dood:

- Lange tijd was hier in de praktijk echter weinig aandacht voor, omdat artsen in het ziekenhuis meer gericht zijn op genezing.
- Omdat ze voor een breder perspectief zorgt zou een korte praktijkstage in het verpleeghuis een goede aanvulling zijn op de huidige opleidingen tot klinisch medisch specialist.

De medisch specialist kan tijdens de stage juist werken aan competenties die in de toekomst in toenemende mate nodig zullen zijn:

- De zorg voor oudere patiënten zal o.a. vooral gericht zijn op het optimaliseren van de kwaliteit van leven.
- Eén van de belangrijkste uitgangspunten van de specialist ouderengeneeskunde is om daaraan bij te dragen.

In de opleiding tot specialist ouderengeneeskunde zijn er nog andere belangrijke competenties die voor klinisch medisch specialisten relevant zijn:

- Gaat om een holistische benadering van de patiënt, advance care planning, polyfarmacie en palliatieve zorg.
- In het verpleeghuis kan er zo bvb. gewerkt worden aan de zogeheten 'Entrustable professional activities', 'Overdracht en continuïteit van zorg', 'Intercollegiale consultvoering' en 'Polyfarmacie'.

Dat een stage buiten de muren van het ziekenhuis bevorderlijk is voor de samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn is een bijkomend voordeel.

Het visiedocument 'Medisch Specialist 2025' stelt in deze context het volgende: 'Om in de toekomst goed met elkaar samen te werken is het nodig om over de grenzen van de individuele specialismen heen op te leiden.'

Praktische consequenties (voor Nederland):

Sinds 2018 adviseert het Capaciteitsorgaan een jaarlijkse instroom van 186 AIOSSSEN ouderengeneeskunde:

- In het najaar 2019 waren er in totaal 332 artsen in opleiding tot **specialist ouderengeneeskunde**.
- Beroepsgroep Verenso bracht in augustus 2019 een rapport uit waarin werd vastgesteld dat er nog steeds onvoldoende zijn.
- Als men er van uitgaat dat er in 2034 behoefte is aan 2766 specialisten ouderengeneeskunde, dan zal het tekort bij een ongewijzigde instroom opgelopen zijn tot 1230.

Er zijn momenteel 35 artsen in opleiding tot **internist** met specialisatie **ouderengeneeskunde**, van wie 2 voor de meervoudige differentiatie en er zullen in 2020 en 2021 respectievelijk 17 en 12 internisten ouderengeneeskunde uitstromen:

Het opleidingsplan in deze context streeft er naar om in iedere vakgroep Interne Geneeskunde in elk Nederlands ziekenhuis minimaal 1 internist ouderengeneeskunde te hebben.

Deze aantallen zullen onvoldoende zijn om aan de toenemende zorgvraag te voldoen, tenminste zo lijkt het erop.

Er zijn momenteel 184 artsen in opleiding tot **klinische geriater** waarvan er ongeveer 35 dit jaar zullen uitstromen, maar het streefdoel is om 800 werkzame klinische geriaters te hebben in 2030.

Maar wie is nu eigenlijk wie ?

Specialist ouderengeneeskunde:

- Kijken niet alleen naar het ziektebeeld, maar ook naar de gevolgen van de gezondheidsproblemen voor het dagelijks leven van de persoon en diens omgeving.
- Werken doorgaans buiten het ziekenhuis en zijn vaak verbonden aan een verpleeghuisorganisatie.

Internist ouderengeneeskunde:

- Heeft bij uitstek de expertise voor een centrale rol in de medisch-specialistische zorg voor de kwetsbare oudere patiënt.
- Werkt voornamelijk in de tweede lijn.

Klinisch geriater:

- Werkt in het ziekenhuis of in een ggz-instelling, meestal op een eigen afdeling, polikliniek, dagkliniek of consultatief team.
- Vaak behelst de aanpak een combinatie van lichamelijke, psychische en sociale problemen.
- Richt zich primair op diagnostiek en behandeling van ouderen en bekijkt niet alleen de lichamelijke ziekten, maar juist de hele mens.

Ned Tijdschr Geneeskd 13 maart 2020 pag. 30-33.

RUBRIEK FYSIOLOGIE / FARMACOKINETIEK

IS DE OPTIMALE DOSERING VAN MEDICATIE VOOR HARTFALEN VERSCHILLENDE VOOR MAN EN VROUW?

Dat er verschillen zijn tussen mannelijke en vrouwelijke fysiologie is een certitude, maar deze verschillen leiden wellicht ook tot verschillen in farmacokinetiek, die zich dan ook vertalen in verschillen in de gezondheidseffecten van medicatie, waaronder de medicatie voor hartfalen.

Beschouwing:

Vrouwen hebben een hoger vetpercentage:

- Ze vertonen daardoor een langere werkingsduur van lipofiele medicatie.

- Ze vertonen echter ook een lager plasmaplasmavolume met als gevolg hogere plasmaconcentraties van hydrofiele medicatie.

Een tragere darmmotiliteit, een lagere eGFR en een langzamere hepatische klaring zijn bij vrouwen gedocumenteerd.

Bovendien zijn vrouwen 'compacter': ze hebben bij gelijke BMI een lagere lichaamsoppervlakte ('body surface area', BSA) en dus een kleiner volume:

- Met één en dezelfde dosis bètablokker wordt alzo bij vrouwen een twee maal hogere plasmaconcentratie bereikt dan bij mannen.
- Een fraaie uitwerking van de hypothese dat de dosis-effectrelatie van medicatie voor hartfalen bij vrouwen anders is dan bij mannen vind je in de posthocanalyse van **Santema en collega's**.

Vrouwspecifieke doseringen:

Ongeacht het geslacht en vaak zelfs ongeacht het gewicht wordt veel medicatie, zowel binnen als buiten het cardiovasculaire spectrum, nog steeds voorgeschreven in een vaste dosering, terwijl vrouwen gemiddeld lichter zijn dan mannen:

- Zolpidem was in 2014 het enige medicijn op de markt met geslachtsspecifieke aanbevolen doseringen, ondanks aanwijzingen dat dosisaanpassing ook voor andere medicijnen nuttig kan zijn.
- We weten bvb. dat het gebruik van antiaritmica bij vrouwen vaker leidt tot

torsade de pointes, een levensbedreigende ritmestoornis, dan bij mannen.

De DIG-trial uit 1997 is een ander voorbeeld:

- Het aantal ziekenhuisopnames bij patiënten met hartfalen bleek door de inname van digoxine te verminderen.
- Dit leidde tot de aanbeveling om zowel bij mannen als vrouwen met hartfalen digoxine te overwegen.
- Uit een posthoc-analyse van de gegevens bleek echter dat digoxine het absolute risico op sterfte onder vrouwen, maar niet onder mannen, statistisch significant verhoogde.
- Blijkt dat de digoxineklaring bij vrouwen 13% lager ligt, en mogelijk speelde relatieve overdosering dan ook een rol bij deze bevinding.

Dan is er tenslotte ook nog de HEAAL-trial:

- Betrof 3846 patiënten met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF).
- Bleek dat een hoge dosis losartan (150 mg/dag) leidde tot een significant grotere afname in sterfte en ziekenhuisopnames dan een lagere dosis.
- Er was echter een subanalyse die liet zien dat dit voor vrouwen niet opgaat,

want bij hen was de lage dosis net zo effectief als de hoge dosis.

Onderzoekspopulatie versus 'echte' populatie:

Patiënten met HFrEF die om welke reden ook niet optimaal behandeld werden met ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of bètablokkers werden door Santema en collega's geïncludeerd:

- Tijdens de 3 maanden durende 'optimeerder'-fase bereikte slechts een klein deel van de geïncludeerde mannen en vrouwen de streefdosering.
- Bij ACE-remmers of angiotensine-II-receptorblokkers was dat 23% van de mannen en 25% van de vrouwen.
- Bij bètablokkers ging het om 13% van de mannen en 14% van de vrouwen.
- In de meeste gerandomiseerde trials haalt vaak > 60% van de patiënten met HFrEF de streefdosering, een schril contrast dus.

Richtlijnen zijn op deze trials gebaseerd: vrouwen zijn hierin ondervertegenwoordigd en de gemiddelde leeftijd is laag (58-67 jaar):

- Voor een geslachtsspecifieke analyse is er dan ook vaak onvoldoende 'power'.
- In trials met hartfalenmedicatie worden er de laatste jaren wel meer geïncludeerd, maar toch staat dit nog niet in

verhouding tot de prevalentie van hartfalen onder vrouwen.

- Vrouwen zijn bovendien vaak ouder als zij hartfalen ontwikkelen, vertonen meer comorbiditeit en gebruiken gemiddeld meer medicatie.

De trialpopulatie waarin de effectiviteit en verdraagzaamheid van hartfalenmedicatie getest wordt verschilt al bij al fors van de 'echte' populatie van patiënten met hartfalen die de artsen dagelijks in de spreekkamer zien.

Er wordt een realistischere weergave gegeven van de gemiddelde hartfalenpatiënt door de studie van Santema en collega's:

- Het ging om oudere patiënten (70-74 jaar) die voor de aanvang van de studie mogelijk al moeizamer op medicatie in te stellen waren.
- Hun artsen werden aangemoedigd om medicatie op te titreren zonder strikte streefdoseringen in het trialproject, wat beter aansluit bij de medicamenteuze aanpak van hartfalen van alle dag.
- Hierbij wordt de dosis verhoogd tot de maximaal tolereerbare dosering, totdat de patiënt te veel last krijgt van bijwerkingen, o.a. door een te lage BD.

Gemiddeld zijn vrouwen gevoeliger voor bijwerkingen en hebben ze een lagere BD dan mannen:

- Bij het optitreren lijkt men daar in de dagelijkse praktijk geen rekening mee te houden.
- Trouwens in de studie van Santema bereikten ook evenveel mannen als vrouwen de streefdosering en was de mediane dosering voor beide geslachten gelijk.

Bijwerkingen:

Enkel de therapeutische werking van de verschillende doseringen hartfalenmedicatie werden door Santema en collega's geëvalueerd:

- Er werd niet gerapporteerd over het optreden en de ernst van dosisgerelateerde bijwerkingen.
- Vrouwen melden 60% vaker bijwerkingen dan mannen en deze bijwerkingen zijn vaak ernstig, zo blijkt uit eerdere studies.
- Dit sluit aan bij de observatie van Santema dat vrouwen bij 50-60% van de aanbevolen dosering al het maximale therapeutische effect bereiken.

Helaas zijn de serumconcentraties van de verschillende doses niet gemeten, maar eerdere studies suggereren dat vrouwen bij gelijke orale doses een relatieve overdosis krijgen.

Al eerder werd de idee ontkracht dat het vaker optreden van bijwerkingen bij vrouwen een genderartefact is door het feit dat vrouwen simpelweg meer klagen.

Bewijskracht:

De analyse van Santema en collega's is goed doortimmerd en relevant, maar door de posthoc-opzet blijft de bewijskracht beperkt:

- 'Residual confounding' kan niet worden uitgesloten ondanks correctie voor veel factoren, waaronder lichaamsoppervlak, leeftijd en voorgeschiedenis.
- Er bestaat daarnaast ook het risico op overcorrectie of het onterecht corrigeren voor factoren die onderdeel zijn van het oorzakelijk verband tussen determinant en uitkomst.

Gewoonlijk leidt over-correctie van intermediaire factoren tot verhulling van het daadwerkelijke effect, maar kan ook een schijneffect creëren.

Hoe valt er nu te handelen bij vrouwen met HFrEF?

In het verbeteren van de prognose zijn er weinig farmacologische interventies zo succesvol geweest als cardiovasculaire medicatie bij HFrEF.

Dat vroegtijdig staken van medicamenteuze therapie voor hartfalen bij patiënten met HFrEF, zelfs als de ejectiefractie hersteld is, zeer nadelige gevolgen heeft, is ook aangetoond:

- Daarom zou men liefst zien dat er solide 'dose-finding' trials komen van deze alom gebruikte medicatie, voor vrouwen en mannen apart.

- Deze trials zullen er waarschijnlijk niet komen, immers de werkzaamheid van de middelen is tenslotte al aangetoond en het vinden van vrouwspecifieke doseringen heeft onvoldoende prioriteit, zeker vanuit economisch standpunt.

Onder vrouwen zijn er uiteraard relevante subpopulaties voor wie de aanbevolen doseringen wel geschikt zijn, net zoals er ook mannen zijn voor wie aanbevolen doseringen niet geschikt zijn. Immers, het dosiseffect ligt als een 'Gauss-kromme' rond het gemiddelde. Men kan bij vrouwen die aan ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of bètablok-

kers beginnen wel bewuster zijn van het feit dat lagere doseringen over het algemeen volstaan, tenminste zolang de ware precisiegeneeskunde nog buiten ons bereik ligt.

Klachten die verband houden met de voorgeschreven medicatie zijn dan ook echt wel redenen om niet verder op te titreren.

Ned Tijdschr Geneesk 20 maart 2020 pag. 39-41.

RUBRIEK INFECTIEZIEKTEN

OVER COVID-19 ZAL HET LAATSTE WOORD NOG NIET GEZEGD ZIJN, INTEGENDEEL.....

Over het SARS-CoV-2-virus en het ziektebeeld COVID-19 bestaat er nog heel veel onduidelijkheid en de gegevens die er zijn, komen vanuit de omgeving Wuhan in China: als eerste verschijnselen vertoonden patiënten die daar zijn opgenomen koorts, hoesten en dyspneu. Op de CT-scan of de RX thorax werden bij 65% van de patiënten matglasafwijkingen gezien en de meeste patiënten hadden lymfocytopenie.

Beschouwing:

In NEJM en de The Lancet verschenen twee artikelen die twee verschillende populaties beschrijven:

- In NEJM gaat het over positief geteste mensen en in The Lancet betreft het mensen die opgenomen zijn.
- De mediane leeftijd van de patiënten die in Wuhan werden opgenomen was respectievelijk 47 jaar (NEJM) en 56

jaar (The Lancet) en respectievelijk 42% en 38% was vrouwelijk.

- 26% hiervan werd in het cohort van patiënten in de tweede lijn overgeplaatst naar een IC en 17% had intensieve beademing nodig.
- 1,4% van de positief geteste patiënten (NEJM) overleed uiteindelijk.

Het kan zijn dat de mortaliteit lager ligt wegens een mogelijke onderschatting van het aantal positieve patiënten, want het kan zijn dat een groep patiënten niet getest is omdat de klachten zeer mild waren.

Kan ook zijn dat niet alle sterfgevallen als gevolg van COVID-19 onderkend worden door een gebrek aan testcapaciteit en een gebrek aan klinische herkenning.

Mortaliteit en morbiditeit t.g.v. COVID-19:

Zoals nu bekend ligt de mortaliteit hoger dan die van influenza. Ze ligt echter beduidend lager dan die van andere ernstige virale ziektebeelden, zoals 'severe acute respiratory syndrome' (SARS, 2002) en 'middle east respiratory syndrome' (MERS, 2012), waarbij de mortaliteit respectievelijk 9-10% en 36% was.

De efficiënte transmissie van het virus, de pulmonale toxiciteit en de mortaliteit vormen het gevaar van COVID-19:

- In China was het gemiddelde productiegetal (R_0) 2,2.
- Betekent dat wanneer nog niemand beschermd is tegen het virus, een geïnfecteerd persoon gemiddeld 2,2 andere personen besmet.

Het virus zal zich minder goed kunnen verspreiden wanneer steeds meer mensen immuun

worden na een doorgemaakte infectie, immers de effectieve reproductie wordt dan lager. Er is aanhoudende verspreiding zolang het effectieve reproductiegetal boven de 1 blijft. Op de website van het RIVM kan men in Nederland de huidige verspreiding van het virus volgen:

- Het creëren van voldoende capaciteit is voor de Nederlandse gezondheidszorg de grootste uitdaging.
- Zo kan men immers de nodige zorg leveren wanneer het aantal besmettingen toeneemt, en cruciaal hierbij zijn beademingscapaciteit en IC-bedden.

Medicamenteuze behandeling:

COVID-19-patiënten werden in China voornamelijk behandeld met AB (58%) en oseltamivir (36%), en er zijn geen gegevens bekend van patiënten die met chloroquine behandeld zijn. Als beleid hier kan men zich baseren op het advies van het RIVM en wel in de volgende stappen:

- SARS-CoV-2-positieve patiënten die zijn opgenomen kan men vooralsnog behandelen met chloroquine.
- Is beademing nodig, dan kan men starten met lopinavir/ritonavir.

Geldt voor beide middelen dat het gebruik off-label is en dient besproken te worden met de

patiënt, na zorgvuldige afweging van de indicatie en de mogelijk toxiciteit en interacties.

In het RIVM-advies wordt bij een ernstig beloop het antivirale middel remdesivir ook ter overweging genomen:

- In vitro heeft het antivirale activiteit tegen ebola en coronavirussen en in vivo wordt het in trialverband onderzocht.
- Dit middel komt beschikbaar via een 'compassionate use'-programma.

Chloroquine:

Gaat om een medicijn dat gebruikt wordt bij de behandeling van malaria, reumatoïde artritis en lupus erythematoses.

Chloroquine heeft in vitro antivirale activiteit, zoveel is bekend sinds 1960:

- Het is in staat om de groei van meerdere virussen te remmen, inclusief het SARS-virus.
- Dat chloroquine een virale infectie kan voorkomen is echter niet gebleken in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek.

Chloroquine zou volgens recente publicaties een positieve bijdrage kunnen leveren aan de behandeling van COVID-19: in een groep van > 100 patiënten heeft men aannemelijk gemaakt dat chloroquine een verbetering geeft van de afwijkingen die gezien

worden bij beeldvormen onderzoek, een verlaging van de virale load en verkorting van de ziekteduur.

- Betreft de resultaten van een prospectieve studie, uitgevoerd in 10 ziekenhuizen in China.
- Toxiciteit, waaronder hartritmestoornissen, psychische stoornissen en oogafwijkingen, kan zich manifesteren.
- Bij patiënten die chloroquine gebruiken is controle van de QT-tijd aangewezen en bij tekens van virale myocarditis is voorzichtigheid geboden.

Lopinavir/ritonavir:

Betreft een antiretroviraal medicijn dat bij de SARS-epidemie gebruikt werd:

- Een lager aantal patiënten kreeg een ARDS-beeld in vergelijking met historische controles en er overleden er minder als zij deze middelen gebruikten.
- Klinische gegevens van lopinavir/ritonavir bij COVID-19 zijn niet bekend.

Het gaat om zeer sterke CYP₃A-remmers, en dus moet men bij gebruik ervan rekening houden met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen.

Besluit:

COVID-19 wordt aldus veroorzaakt door het inmiddels wereldwijd verspreide virus SARS-COV-2:

- Bij besmetting met dit virus ziet men meestal milde klachten.

- Van de patiënten die in het ziekenhuis opgenomen worden ontwikkelt ongeveer 65% matglasafwijkingen.
- Ongeveer 26% van de opgenomen patiënten moet vroeg of laat op de IC opgenomen worden.

De grootste uitdaging ligt in het verlagen van de transmissiegraad, want hoe minder besmettingen er zijn, hoe minder beroep er gedaan wordt op de IC-capaciteit van de ziekenhuizen.

Ned Tijdschr Geneeskd 3 april 2020 pag. 8-14.

Met dank aan dr. Willy Storms

MCH Digest

Normaal neem ik geen teksten over corona over in Digest omdat ze toch gratis beschikbaar zijn, maar ik maak een uitzondering voor een overweging in BMJ betreffende de relevantie en de betrouwbaarheid van serologische testen voor Covid-19.

SGLT2 inhibitoren, gekend in de behandeling van diabetes zijn nuttig volgens een artikel in LANCET voor patiënten met hartfalen en verminderde ejection fractie: lagere cardiovasculaire en totale mortaliteit.

Insuline icodec (nooit van gehoord) is bij patiënten met type II diabetes even werkzaam als insuline glargine: het voordeel : 1 injectie per week!(NEJM).

Prescrire: patiënten onder PPI's lopen kans op ernstigere Covid-19 ziekte.

Prescrire waarschuwt voor gewinning en misbruik van Lyrica.

Prescrire: patiënten met Covid-19 thuis verzorgd moeten meestal niet geanticoaguleerd worden met LMW heparines.

Uit Annals of Internal Medicine: patiënten met RA en onder DMARDs en een lage dosis corticoïden lopen hoger risico op ernstige infecties.

Gabapentine is geen goed idee voor vrouwen met chronische pelvische pijn, leest men in LANCET.

CORONA

Welke testen zijn relevant voor antistoffen?

Are we underestimating seroprevalence of SARS-CoV-2? Current antibody tests fail to identify people who had mild infections

Testing for severe acute respiratory coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes covid-19, is complex and politically sensitive. Seroprevalence studies use antibodies as markers of pathogen exposure to estimate the proportion of the population that has been infected.

Considerable variation has been observed in the results of SARS-CoV-2 seroprevalence studies. A recent survey in Spain suggested that a small fraction of the population was seropositive, despite the country being severely affected by the virus. However, within-individual variation has been observed in immune responses to viral exposure, particularly in those with mild or

asymptomatic disease. For example, a pilot study from the Karolinska Institute found the percentage of people mounting T cell responses after mild covid-19, asymptomatic disease, or exposure to infected family members, consistently exceeded the percentage mounting detectable IgG serological responses against the virus. Such discordant results could have major implications for epidemiological modeling of disease transmission and herd immunity.

Seroepidemiological studies may underestimate the true seroprevalence of SARS-CoV-2 for several reasons. Accuracy demands the use of an assay sensitive enough to reliably detect

antibody responses to mild infection across different post-exposure scenarios. The selection of target antigen is critical, with recent data showing that the trimeric spike glycoprotein offers superior detection to the nucleocapsid in people with low level antibody responses. Of the 24 serological diagnostic tests that the FDA initially authorized for emergency use, six consider only the nucleocapsid, including high throughput tests in widespread use.

The nature of the pandemic means that tests have been evaluated mostly on people who experienced severe covid-19 symptoms. Recent evidence describes a clear link between the magnitude of serological responses and severity

of illness. This implies that unless assay performance is also assessed in mild and convalescent cases, the threshold for a positive result may be too high, resulting in missed community cases.

Other problems with test calibration include the effect of demographic factors such as age, sex, and ethnicity on antibody responses and hence assay results, and the effect of timing, since early testing before seroconversion may result in false negative results. Preliminary reports showing rapid decline in virus specific IgG levels suggest that testing too late may also miss cases.

Test performance is also influenced by the choice of antibody. Of the FDA authorized tests, most detect only IgG and IgM antibodies, the dominant components of the blood borne antibody response. But IgA also has an important role in the immune response to respiratory tract infections and seems immunologically relevant in covid-19, particularly in asymptomatic people.

Look for IgA:

SARS-CoV-2 enters cells by interacting with host proteins expressed in the respiratory tract, cornea, and gastrointestinal tract. IgA is the predominant immunoglobulin expressed at these mucosal surfaces,¹² and IgA responses with neutralising capability are described for several viral pathogens. IgA antibodies specific to SARS-CoV-2 have now been detected in various biological specimens, including serum, saliva, and breast milk.

Serum IgA antibody responses may be detectable earlier than IgG and IgM responses^{16,17} and can persist for at least 38 days in hospital patients recovering from covid-19.¹⁸ This is consistent with a recent Cochrane review, which found that IgA based serological testing had greater sensitivity than other methods. A recent seroprevalence survey of 1473 residents (79% of the local population) in Ischgl, Austria, using a combined IgG and IgA approach found SARS-CoV-2 antibodies in 42.4% of those tested, far higher than rates in previous population based surveys of other infection hotspots. Similarly, IgA antibodies were detected in 11% of 1862 people sampled from the general population in Luxembourg, whereas IgG antibodies were found in only 1.9%.

Finally, mucosal and bloodborne immune responses may provide complementary information crucial for accurate assessment of viral exposure in both individuals and populations. In a cross sectional study of UK healthcare workers, combined IgG, IgA, and IgM testing for SARS-CoV-2 spike protein in saliva samples identified 15% of participants as positive despite a negative serum test result.

In conclusion, current seroprevalence studies may fail to detect people who have had mild covid-19. Standardised approaches are required so seroprevalence estimates are comparable. Specific consideration should be given to the selection of the SARS-CoV-2 antigen in diagnostic assays, calibration of assay thresholds, the

breadth of the antibody response, and the role of mucosal antibody responses.

Application of these principles in future seroprevalence surveys may offer more accurate insight into the population dynamics of covid-19 and help inform epidemiological modelling strategies and public health policy.

<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3364>

CARDIOVASCULAR

SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials

Background:

Both DAPA-HF (assessing dapagliflozin) and EMPEROR-Reduced (assessing empagliflozin) trials showed that sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibition reduced the combined risk of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) with or without diabetes.

However, neither trial was powered to assess effects on cardiovascular death or all-cause death or to characterise effects in clinically important subgroups. Using study-level published data from DAPA-HF and patient-level data from EMPEROR-Reduced, we aimed to estimate the effect of SGLT2 inhibition on fatal and non-fatal heart failure events and renal outcomes in all randomly assigned patients with HFrEF and in relevant subgroups from DAPA-HF and EMPEROR-Reduced trials.

Methods:

We did a prespecified meta-analysis of the two single large-scale trials assessing the effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with HFrEF with or without diabetes: DAPA-HF (assessing dapagliflozin) and EMPEROR-Reduced (assessing empagliflozin).

The primary endpoint was time to all-cause death. Additionally, we assessed the effects of treatment in prespecified subgroups on the

combined risk of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure. These subgroups were based on type 2 diabetes status, age, sex, angiotensin receptor neprilysin inhibitor (ARNI) treatment, New York Heart Association (NYHA) functional class, race, history of hospitalisation for heart failure, estimated glomerular filtration rate (eGFR), body-mass index, and region (post-hoc). We used hazard ratios (HRs) derived from Cox proportional hazard models for time-to-first event endpoints and Cochran's Q test for treatment interactions; the analysis of recurrent events was based on rate ratios derived from the Lin-Wei-Yang-Ying model.

Findings:

Among 8474 patients combined from both trials, the estimated treatment effect was a 13% reduction in all-cause death (pooled HR 0.87, 95% CI 0.77–0.98; $p=0.018$) and 14% reduction in cardiovascular death (0.86, 0.76–0.98; $p=0.027$). SGLT2 inhibition was accompanied by a 26% relative reduction in the combined risk of cardiovascular death or first hospitalisation for

heart failure (0.74, 0.68–0.82; $p<0.0001$), and by a 25% decrease in the composite of recurrent hospitalisations for heart failure or cardiovascular death (0.75, 0.68–0.84; $p<0.0001$).

The risk of the composite renal endpoint was also reduced (0.62, 0.43–0.90; $p=0.013$). All tests for heterogeneity of effect size between trials were not significant. The pooled treatment effects showed consistent benefits for subgroups based on age, sex, diabetes, treatment with an ARNI and baseline eGFR, but suggested treatment-by-subgroup interactions for subgroups based on NYHA functional class and race.

Interpretation:

The effects of empagliflozin and dapagliflozin on hospitalisations for heart failure were consistent in the two independent trials and suggest that these agents also improve renal outcomes and reduce all-cause and cardiovascular death in patients with HFrEF.

Funding:

Boehringer Ingelheim.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31824-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31824-9/fulltext)

ENDOCRINOLOGIE

Weer nieuws van het diabetes front?

Background:

It is thought that a reduction in the frequency of basal insulin injections might facilitate treatment acceptance and adherence among patients with type 2 diabetes.

Insulin icodec is a basal insulin analogue designed for once-weekly administration that is in development for the treatment of diabetes.

Methods:

We conducted a 26-week, randomized, double-blind, double-dummy, phase 2 trial to investigate the efficacy and safety of once-weekly insulin icodec as compared with once-daily insulin glargine U100 in patients who had not previously received long-term insulin treatment and whose type 2 diabetes was inadequately controlled (glycated hemoglobin level, 7.0 to 9.5%) while taking metformin with or without a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor.

The primary end point was the change in glycated hemoglobin level from baseline to

week 26. Safety end points, including episodes of hypoglycemia and insulin-related adverse events, were also evaluated.

Results:

A total of 247 participants were randomly assigned (1:1) to receive icodec or glargine. Baseline characteristics were similar in the two

groups; the mean baseline glycated hemoglobin level was 8.09% in the icodec group and 7.96% in the glargine group. The estimated mean change from baseline in the glycated hemoglobin level was -1.33 percentage points in the icodec group and -1.15 percentage points in the glargine group, to estimated means of 6.69% and 6.87%, respectively, at week 26; the estimated between-group difference in the change from baseline was -0.18 percentage points (95% CI, -0.38 to 0.02 , $P=0.08$). The observed rates of hypoglycemia with severity of level 2 (blood glucose level, <54 mg per deciliter) or level 3 (severe cognitive impairment) were low (icodec group, 0.53

events per patient-year; glargine group, 0.46 events per patient-year; estimated rate ratio, 1.09; 95% CI, 0.45 to 2.65).

There was no between-group difference in insulin-related key adverse events, and rates of hypersensitivity and injection-site reactions were low. Most adverse events were mild, and no serious events were deemed to be related to the trial medications.

Conclusion:

Once-weekly treatment with insulin icodec had glucose-lowering efficacy and a safety profile similar to those of once-daily insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes.

(Funded by Novo Nordisk; NN1436-4383 ClinicalTrials.gov number, NCT03751657. opens in new tab.)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022474?query=featured_home

FARMACOLOGIE

Inhibiteurs de la pompe à protons : risque plus grand de covid-19 grave

Dans l'actualité un risque plus grand de diverses infections chez les patients sous inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est connu, dont pneumonies, colites pseudomembraneuses. Qu'en est-il de l'infection covid-19 ? Une étude apporte des informations utiles. En 2020, une équipe sud-coréenne a étudié le lien entre l'exposition à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et la gravité de la maladie covid-19 dans une cohorte de patients adultes testés positifs au Sars-CoV-2 (> ICI).

132 316 patients âgés en moyenne de 48 ans et ayant eu un test PCR pour le Sars-CoV-2 ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 14 163 patients prenaient un IPP au moment du test et 6 242 avaient arrêté un traitement par IPP plus de 30 jours avant (utilisateurs anciens). Sur l'ensemble des tests PCR réalisés, 4 785 se sont révélés positifs pour le Sars-CoV-2 (3,6 %).

L'utilisation d'un IPP, en cours ou ancienne, n'a pas été associée à une proportion plus élevée

de tests PCR positifs. Cependant, le risque de covid-19 grave, défini selon un critère combiné associant oxygénothérapie, admission en service de soins intensifs, ventilation invasive et mort, a paru environ 1,5 fois plus grand chez les patients qui prenaient un IPP (risque relatif estimé de 1,63 avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95) de 1,03 à 2,53), alors qu'une telle association n'a pas été observée chez les utilisateurs anciens. Ces résultats ont pris en compte divers facteurs de risque connus de gravité du covid-19 dont l'âge, le diabète, les affections cardiovasculaires, la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypertension artérielle, les maladies rénales chroniques, mais pas l'indice de masse corporelle. Les patients ayant pris des antihistaminiques H2 dans l'année précédente ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le mois précédent ont été exclus, les

AINS augmentant eux-mêmes le risque d'infections.

Un risque plus grand de diverses infections chez les patients sous IPP est déjà connu, notamment pour les pneumonies, les colites pseudomembraneuses, les listérioses et les infections de liquide d'ascite. Les mécanismes évoqués sont des effets directs sur certaines cellules du système immunitaire et la diminution de l'acidité gastrique facilitant la contamination par voie digestive.

En pratique Malgré la fragilité de ces résultats, ce signal est une raison de plus de ne pas banaliser l'utilisation des IPP, surtout en période d'épidémie de covid-19, et de prendre en compte le risque infectieux dans l'évaluation de leur balance bénéfices-risques avant de les conseiller ou de les prescrire.

©Prescrire 16 septembre 2020

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60070/0/PositionDetails.aspx>

Prégabaline (Lyrica° ou autre) : abus et dépendances en hausse

L'augmentation des cas d'abus et de dépendance à la Prégabaline (Lyrica° ou autre) justifie de réévaluer régulièrement son indication et son association parfois dangereuse avec d'autres médicaments.

La Prégabaline est autorisée dans certaines épilepsies, certaines douleurs et l'anxiété généralisée, sans que son mode d'action soit

très clair. Le risque d'abus et de dépendance est connu depuis le milieu des années 2000. Les usagers décrivent une euphorie, avec des effets

proches de ceux de l'alcool et des benzodiazépines.

En France, entre 2014 et 2018, 181 cas d'abus ont été rapportés, dont 106 cas en 2018. Cette année-là, la Prégabaline était au 4e rang des

médicaments les plus cités dans les ordonnances falsifiées, alors que, en 2017, elle était

au 15e rang. Dans une étude portant sur un échantillon représentatif des personnes couvertes par le régime d'assurance maladie obligatoire français, la prescription à une posologie dépassant celle préconisée a concerné, au moins une fois en deux ans, 13 % des patients avec la Prégabaline. Cette augmentation des cas d'abus et de dépendance est également constatée dans l'Union européenne et aux États-Unis d'Amérique.

Patients atteints de covid-19 restant à domicile : anticoagulant rarement justifié

Dans l'actualité Le risque thromboembolique chez les patients atteints d'une forme légère à modérée de covid-19 est mal connu, probablement très variable selon les patients. Une prévention par anticoagulant des thromboses veineuses profondes est-elle justifiée chez les patients atteints de covid-19 restant à domicile ?

Chez les patients hospitalisés dans un service de soins intensifs en raison d'une forme grave de covid-19, les thromboses artérielles ou veineuses sont des complications fréquentes. Dans cette situation, la fréquence des embolies pulmonaires est d'environ 20 %, avec de grandes variations selon les études.. Chez ceux hospitalisés sans justifier des soins intensifs, une embolie pulmonaire a été rapportée en moyenne chez environ 4 % des patients

Le risque thromboembolique chez les patients restant à domicile est probablement encore moins élevé, notamment en raison d'une plus grande mobilité des patients. Cependant, cer-

Le Comité technique des centres d'évaluation et d'information des pharmacodépendances (CEIP) a recommandé la prescription de Prégabaline sur ordonnance sécurisée avec limitation à 12 semaines, mais cette mesure n'est toujours pas effective en France en septembre 2020. Au Royaume-Uni, l'accès à la Prégabaline a été restreint en 2019.

Les patients exposés, voire leur entourage, sont à informer du risque d'abus et de dépendance à

tains patients traités à domicile restent alités longtemps en raison de l'intensité de leur fatigue ou d'un autre problème de santé Une prévention par anticoagulant des thromboses veineuses profondes est-elle justifiée chez les patients atteints de covid-19 restant à domicile ? Notre recherche documentaire n'a pas recensé de résultats d'essai comparatif randomisé d'une anticoagulation préventive chez des patients atteints de covid-19, qu'ils soient hospitalisés ou non. Des essais sont en cours chez des patients hospitalisés. À défaut de données chez des patients non hospitalisés, nous avons analysé des résultats d'études de moindre niveau de preuves chez des patients hospitalisés.

Une équipe de New York a publié deux études rétrospectives portant sur quelques milliers de patients hospitalisés en raison d'une maladie covid-19 . Dans l'étude la plus détaillée, la mortalité à l'hôpital a globalement été de 24 %. Après prise en compte des facteurs de risque thromboembolique et des circonstances cli-

la Prégabaline. Il est utile que les professionnels de santé soient attentifs aux demandes exagérées, avec une réponse adaptée au contexte : refuser ou limiter l'approvisionnement, ou savoir aborder l'éventualité d'une dépendance par le dialogue.

©Prescrire 1er octobre 2020

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/60085/0/NewsDetails.aspx>

niques ayant motivé l'anticoagulation, le risque estimé de mort à l'hôpital a semblé environ 2 fois plus grand en l'absence

d'anticoagulation . La comparaison de posologies curative ou préventive d'anticoagulant n'a pas montré de grandes différences d'efficacité sur la mortalité (5). Par ailleurs, le risque hémorragique des anticoagulants est connu pour être dose-dépendant : la fréquence des hémorragies graves avec une dose curative a été d'environ 3 % dans les études . Les grandes différences entre les groupes comparés et la publication incomplète des données rendent ces résultats fragiles.

Malgré la fragilité de ces données, le risque élevé d'accident thromboembolique a conduit à adopter des stratégies d'anticoagulation systématique chez les patients atteints de covid-19 en soins intensifs, et plus généralement chez tous ceux hospitalisés. Dans un service belge de soins intensifs, l'adoption de cette stratégie a

semblé un facteur important de diminution de la mortalité .

Divers guides de pratique clinique ont recommandé une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour tous les patients hospitalisés en raison d'une maladie covid-19, y compris chez les patients qui n'ont pas d'antécédent montrant un risque thromboembolique accru .

Par contre, chez les patients non hospitalisés sans facteur de risque thromboembolique autre que la maladie covid-19, plusieurs guides de pratique clinique (belge, britannique, étatsunien, français) ne recommandent pas d'anticoagulation prophylactique .

Au 16 septembre 2020, sur le site de la Société française de médecine vasculaire figurent des "Propositions pour la prévention, le diagnostic et le traitement de la maladie thromboembolique veineuse des patients avec covid-19 non hospitalisés", avec une position similaire à celle d'autres sociétés de spécialistes

Chez ces patients non hospitalisés, ces spécialistes déconseillent d'effectuer des dépistages par dosage des D-dimères ou par doppler veineux en l'absence de signes évocateurs de thrombose. En l'absence de donnée solide sur le risque de thrombose chez des patients atteints de covid-19 non hospitalisés, ils proposent

d'utiliser des critères similaires à ceux utilisés chez les patients hospitalisés souffrant d'une autre maladie aiguë sévère pour décider de l'éventualité d'une prophylaxie par HBPM malgré l'absence d'hospitalisation : réduction importante de la mobilité chez un patient qui a un autre facteur de risque important de thrombose veineuse, tel qu'une obésité, un âge supérieur à 70 ans, un cancer en cours de traitement, un antécédent personnel de thromboembolie veineuse, une chirurgie majeure datant de moins de 3 mois. Le Centre belge d'information pharmaco thérapeutique (CBIP) a commenté ces critères en rappelant que « ces facteurs de risque ne sont pas spécifiques aux patients covid-19 (...) ils sont basés sur des données concernant le risque de thrombose chez les patients hospitalisés souffrant d'une maladie aiguë sévère, car il n'existe pratiquement pas de données sur le risque de thrombose chez les patients en ambulatoire » .

L'association néerlandaise de médecine générale (NHG) recommande d'inciter les patients atteints de covid-19 alités à domicile à bouger régulièrement, par exemple en sortant du lit. Et propose de discuter avec les patients à risque thromboembolique accru et alités d'une éventuelle prophylaxie par HBPM, en abordant les avantages et les inconvénients d'un tel traitement. Chez les autres patients, la NHG estime que les avantages d'une anticoagulation prophy-

lactique n'est pas démontré alors que « le risque accru de saignement est bien connu lors de l'utilisation d'HBPM, en particulier chez les personnes âgées fragiles » .

Outre un risque accru de saignements, les héparines exposent à des thrombopénies, dont certaines sont graves et augmentent le risque de thrombose (IAM). Elles exposent aussi à : des thrombocytoses; de rares nécroses cutanées au lieu d'injection ; de rares manifestations d'hypersensibilité ; etc. .

En pratique, fin septembre 2020, on ne dispose pas d'évaluation solide chez des patients atteints de covid-19 restant à domicile. En l'absence d'alitement prolongé, une anticoagulation préventive ne semble pas justifiée. À partir de données de faible niveau de preuves chez des patients hospitalisés, on peut déduire qu'il semble raisonnable de proposer une prophylaxie par HBPM chez les patients traités à domicile pour un covid-19 quand ils cumulent un facteur de risque thromboembolique et une nette réduction de la mobilité. Le recul d'utilisation incite à choisir une HBPM en l'absence d'insuffisance rénale sévère.

©Prescrire 24 septembre 2020

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60096/0/PositionDetails.aspx>

Lage dosis glucocorticoïden voor patiënten met RA: hoe veilig?

Background:

Low-dose glucocorticoids are frequently used for the management of rheumatoid arthritis (RA) and other chronic conditions, but the safety of long-term use remains uncertain.

Objective:

To quantify the risk for hospitalized infection with long-term use of low-dose glucocorticoids in patients with RA receiving stable disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy.

Design:

Retrospective cohort study.

Setting:

Medicare claims data and Optum's de-identified Clinformatics Data Mart database from 2006 to 2015.

Patients:

Adults with RA receiving a stable DMARD regimen for more than 6 months.

Measurements:

Associations between glucocorticoid dose (none, ≤ 5 mg/d, >5 to 10 mg/d, and >10 mg/d) and hospitalized infection were evaluated using inverse probability-weighted analyses, with 1-year cumulative incidence predicted from weighted models.

Results:

247 297 observations were identified among

172 041 patients in Medicare and 58 279 observations among 44 118 patients in Optum. After 6 months of stable DMARD use, 47.1% of Medicare patients and 39.5% of Optum patients were receiving glucocorticoids.

The 1-year cumulative incidence of hospitalized infection in Medicare patients not receiving glucocorticoids was 8.6% versus 11.0% (95% CI, 10.6% to 11.5%) for glucocorticoid dose of 5 mg or less per day, 14.4% (CI, 13.8% to 15.1%) for greater than 5 to 10 mg/d, and 17.7% (CI, 16.5% to 19.1%) for greater than 10 mg/d (all $P < 0.001$ vs. no glucocorticoids).

The 1-year cumulative incidence of hospitalized infection in Optum patients not receiving glucocorticoids was 4.0% versus 5.2% (CI, 4.7%

to 5.8%) for glucocorticoid dose of 5 mg or less per day, 8.1% (CI, 7.0% to 9.3%) for greater than 5 to 10 mg/d, and 10.6% (CI, 8.5% to 13.2%) for greater than 10 mg/d (all $P < 0.001$ vs. no glucocorticoids).

Limitation:

Potential for residual confounding and misclassification of glucocorticoid dose.

Conclusion:

In patients with RA receiving stable DMARD therapy, glucocorticoids were associated with a dose-dependent increase in the risk for serious infection, with small but significant risks even at doses of 5 mg or less per day. Clinicians should

balance the benefits of low-dose glucocorticoids with this potential risk.

Primary

Funding

Source:

National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1594>

GYNAECOLOGIE

Gabapentine voor chronische pelvische pijn bij vrouwen

Background

Chronic pelvic pain affects 2–24% of women worldwide and evidence for medical treatments is scarce. Gabapentin is effective in treating some chronic pain conditions. We aimed to measure the efficacy and safety of gabapentin in women with chronic pelvic pain and no obvious pelvic pathology.

Methods:

We performed a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled randomized trial in 39 UK hospital centers. Eligible participants were women with chronic pelvic pain (with or without dysmenorrhea or dyspareunia) of at least 3 months duration. Inclusion criteria were 18–50 years of age, use or willingness to use contraception to avoid pregnancy, and no obvious pelvic pathology at laparoscopy, which must have taken place at least 2 weeks before consent but less than 36 months previously.

Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive Gabapentin (titrated to a maximum dose of 2700 mg daily) or matching placebo for 16 weeks. The online randomization system minimized allocations by presence or absence of dysmenorrhea, psychological distress, current use of hormonal contraceptives, and hospital center. The appearance, route, and administration of the

assigned intervention were identical in both groups. Patients, clinicians, and research staff were unaware of the trial group assignments throughout the trial. Participants were unmasked once they had provided all outcome data at week 16–17, or sooner if a serious adverse event requiring knowledge of the study drug occurred. The dual primary outcome measures were worst and average pain scores assessed separately on a numerical rating scale in weeks 13–16 after randomization, in the intention-to-treat population. Self-reported adverse events were assessed according to intention-to-treat principles. This trial is registered with the ISRCTN registry, ISRCTN77451762.

Findings:

Participants were screened between Nov 30, 2015, and March 6, 2019, and 306 were randomly assigned (153 to Gabapentin and 153 to placebo). There were no significant between-group differences in both worst and average numerical rating scale (NRS) pain scores at 13–16 weeks after randomization.

The mean worst NRS pain score was 7·1 (standard deviation [SD] 2·6) in the Gabapentin group and 7·4 (SD 2·2) in the placebo group. Mean change from baseline was –1·4 (SD 2·3) in the Gabapentin group and –1·2 (SD 2·1) in the placebo group (adjusted mean difference –0·20

[97·5% CI –0·81 to 0·42]; $p=0·47$). The mean average NRS pain score was 4·3 (SD 2·3) in the Gabapentin group and 4·5 (SD 2·2) in the placebo group. Mean change from baseline was –1·1 (SD 2·0) in the Gabapentin group and –0·9 (SD 1·8) in the placebo group (adjusted mean difference –0·18 [97·5% CI –0·71 to 0·35]; $p=0·45$). More women had a serious adverse event in the Gabapentin group than in the placebo group (10 [7%] of 153 in the Gabapentin group compared with 3 [2%] of 153 in the placebo group; $p=0·04$). Dizziness, drowsiness, and visual disturbances were more common in the Gabapentin group.

Interpretation:

This study was adequately powered, but treatment with Gabapentin did not result in significantly lower pain scores in women with chronic pelvic pain, and was associated with higher rates of side-effects than placebo. Given the increasing reports of abuse and evidence of potential harms associated with Gabapentin use, it is important that clinicians consider alternative treatment options to off-label Gabapentin for the management of chronic pelvic pain and no obvious pelvic pathology.

Funding:

National Institute for Health Research.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31693-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31693-7/fulltext)

Focus

RUBRIEK INFO KORT

ENKELE TOELICHTINGEN BIJ DE ACTIVITEITEN VAN ONZE COMMISSIES MCH FOCUS:

Commissie Permanente Vorming – prof. dr. Birgitte Schoenmakers

De nieuwe nascholingskalender MCH 2020-2021 vindt u op de website van het MCH (cfr. link: www.medischcentrumhuisartsen.be).

Graag informeren wij hierbij dat de middagnascholing MCH van 10 november en de avondnascholing MCH van 19 november beiden online zullen doorgaan via webinar, gezien de huidige Covid-maatregelen.

WEBINAR – HAIO-dag – dinsdag, 27 oktober 2020 – PRIMEUR!

Gezien de stijgende Corona cijfers werd er dit jaar beslist om deze groep jonge huisartsen niet fysiek te verwelkomen in MCH.

De digitale HAIO-dag werd onder de vorm van een webinar georganiseerd op dinsdag 27 oktober.

Zo'n 38 HAIO's werden gecontacteerd van deze primeur!