

# Medisch Centrum Huisartsen



Verschijnt maandelijks  
Nummer 355

Januari 2020

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

# Inhoudsopgave

Inhoudsopgave .....	1
Gelukkig nieuwjaar!.....	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2019-2020 .....	3
Labomailing: Bof.....	7
Medische artikels .....	9
Orthopedie .....	9
Oogaandoeningen / Dagelijkse Praktijk .....	11
Oncologie .....	14
Neurologie / Multidisciplinaire aanpak .....	16
Neurologie .....	18
Dagelijkse Praktijk .....	19
MCH Digest .....	21
Een persoonlijke keuze.....	21
Cardiovasculair .....	21
Farmacologie.....	23
Gastroenterologie .....	24
Orthopedie .....	27
Reumatologie .....	28
Urologie .....	29
Focus .....	31

Gelukkig nieuwjaar!



## Nascholingsprogramma academiejaar 2019-2020

### 1. Werkgroep Huisartsen Nascholingscyclus (verantwoordelijke Prof. dr. Birgitte Schoenmakers) - Derde donderdag van de maand - Grote vergaderzaal MCH Leuven - Aanvang: 20.00u.

16.01.2020 Titel: Rationeel aanvragen van abdominale en gynaecologische MRI: een casuïstische state of the art.

Spreker: Prof. dr. Vincent Vandecaveye, radioloog UZ Leuven

Moderator: dr. Annelies Van Raemdonck, UGP Leuven

20.02.2020 Titel: Casussen uit de diabetologie en schildklierpathologie: aanpak en behandeling conform de terugbetalingsvoorwaarden en de richtlijnen.

Sprekers: dr. Katrin Mortelmans, endocrinologie MCH Wezembeek, H. Hart Leuven en dr. Els Delaunay, endocrinologie MCH Leuven, H. Hart Leuven

Moderator: dr. Nele Van Pee

19.03.2020 Titel: Gynaecologie: update in de anticonceptiva.

Spreker: dr. Ann Poppe, gynaecologie MCH Leuven

Moderator: dr. Karel De Koker

23.04.2020 Titel: Klinische navormingsavond MCH Leuven.

Spreker:

Moderator:

18.06.2020 Titel: Zorgprogramma's COPD en Hartfalen in eerste lijn: screening, vroege diagnostiek en praktische toepassingen.

Spreker: dr. Stephanie Everaerts, pneumologie, UZ Leuven, dr. Bert Vaes, huisarts, ACHG

Moderator: dr. Gijs van Pottelbergh, onderzoeker Intego-project ACHG

---

### 2. Werkgroep Huisartsen MIDDAGNASCHOLING M.C.H. (verantwoordelijke dr. Hendrik De Vis) - Tweede dinsdag van de maand - Aanvang: 12.00u.

14.01.2020 Titel: Prostaatcancer anno 2019: kritische update en tips voor de huisarts.

Sprekers: Prof. dr. Wouter Everaerts, urologie MCH

Moderator: dr. Hendrik De Vis

11.02.2020 Titel: Neurologisch basisonderzoek en verwijzing voor technisch onderzoek.

Spreker: dr. Liesbeth Vanderwegen, neurologie H. Hart Leuven

Moderator: dr. Hendrik De Vis

- 10.03.2020 Titel: KIK: postpartum en zevendedagsonderzoek.  
Sprekers: dr. Roland Van Dijck, gynaecologie MCH, H. Hart Leuven en dr. Inge Van Wambeke, kinderarts H. Hart Leuven  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 12.05.2020 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. Hendrik De Vis
- 09.06.2020 Titel: De juiste laboratoriumtest voor de juiste patiënt: hoe kunnen we overbodige laboratoriumtesten vermijden en welke invloed heeft dit op diagnostiek?  
Sprekers: dr. Nicolas Delvaux, ACHG en Christophe Indevuyst, klinisch bioloog MCH  
Moderator: dr. Hendrik De Vis
- 

#### **Klinische navormingavonden 2020 Specialisten - Huisartsen MCH**

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

02.04.2020 (MCH Wezembeek-Oppem)

23.04.2020 (MCH Leuven)

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

#### ***NIEUW! Workshops voor huisartsen - Microscopie en EKG-trainingen***

*Microscopie-trainingen vonden plaats in het labo MCH Leuven op woensdag 13/11 en 20/11/2019.*

*EKG-training in MCH Wezembeek-Oppem: sessie 'Advanced EKG's' - donderdag, 9 januari 2019-20u. (zie website MCH)*

---

### **3. P.U.K. Wezembeek-Oppem (verantwoordelijke dr. Noël Mortier) - Vierde donderdag van de maand - **Aanvang: 21.00u. stipt.****

- 23.01.2020 Titel: Nieuwe trends en evoluties in de voetchirurgie.  
Spreker: dr. Lucas Luyckx, orthopedie MCH Wezembeek  
Moderator: dr. Veerle Fonteyn
- 27.02.2020 Titel: Top 5 van de urgenties in de eerstelijns.  
Sprekers: Prof. dr. Ives Hubloue, urgentiegeneeskunde VUB  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 26.03.2020 Titel: Geestelijke gezondheidszorg kinderen en jongeren: organisatie in de 1<sup>e</sup> lijn.  
Spreker: Nathalie Jacquet, zorgtrajectpromotor LMN Druivenstreek  
Moderator: dr. Noël Mortier

- 23.04.2020 Titel: Nefrologie: praktische aanpak bij problemen.  
Spreker: dr. Smets Liesbeth en dr. Laetitia Kubasiewicz, nefrologie MCH Wezembeek  
Moderator: dr. Veerle Fonteyn
- 28.05.2020 Titel: Arteriële hypertensie. Huidige richtlijnen: zin en onzin.  
Spreker: dr. Hendrik Celen, cardioloog H. Hartziekenhuis Leuven  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 25.06.2020 Titel: (On)nuttige medicatie bij geriatrische patiënten.  
Spreker: dr. Annke Nelde, geriater H. Hartziekenhuis Leuven  
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 

**4. Nascholing te Neerijse (verantwoordelijke dr. Paul Corty) - Eerste donderdag om de twee maand - cafeteria R.V.T. Ter Meeren -  
Aanvang: 21.00u.**

- 06.02.2020 Titel: Overactief blaaslijden: is er iets aan te doen?  
Spreker: Prof. dr. Frank Van der Aa, uroloog UZ Leuven  
Moderator: dr. Paul Corty
- 04.06.2020 Titel: Burn-out: vroegtijdige signalen.  
Spreker: Lieve Becaus, psychotherapeut, Actief Stilstaan bvba  
Moderator: dr. Paul Corty
- 

**5. NASCHOLINGSCYCLUS “Residentiële ouderenzorg (verantwoordelijke dr. Johan Vliers, voorzitter commissie Ouderenzorg) - Locaties: afwisselend in WoonZorgCentra in de regio**

- 13.02.2020: Titel: *te bepalen*.  
Spreker:  
Moderator:  
Locatie:
- 30.04.2020: Titel: *te bepalen*  
Spreker:  
Moderator:  
Locatie:

6. PENTALFA (videoconferenties) - Verantwoordelijke locatie Leuven, Prof. dr. Birgitte Schoenmakers - Tweede donderdag van de maand - Auditorium AZK, U.Z. St. Rafaël - **Aanvang: 20.30u.**

---

7. Leuvense EBM-seminaries - A.C.H.G (verantwoordelijken Prof. dr. Bert Aertgeerts (CEBAM), dr. Jan Degryse, Prof. dr. Birgitte Schoenmakers) - Woensdagavond (2 à 3x/jaar) - Grote vergaderzaal MCH Leuven - **Aanvang: 21.00u.**  
(Data worden tijdig meegedeeld).

*LEUVENSE DAGEN “...*

**Data:**

(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat).

Academisch Centrum voor HA-Geneeskunde, mevr. Monique Smets, tel. 016/33.74.68

Uitnodiging volgt

---

8. Navormingsaanbod Regionaal Ziekenhuis Heilig Hart - Leuven

link: <https://www.hhleuven.be/nl/evenementen/zorgverleners/navormingsaanbod-huisartsen-2019-2020/6/>

### Epidemiologie

Bof is een infectieziekte veroorzaakt door het bofvirus. Vaccinatie tegen bof is sinds 1967 beschikbaar in Vlaanderen, maar werd pas op grote schaal ingevoerd na de introductie van het trivalente vaccin tegen mazelen, bof en rubella (MBR) in 1985. Pas in 1995 werd een tweede dosis toegevoegd aan het vaccinatieschema. Momenteel wordt een eerste dosis van het MBR-vaccin aanbevolen voor kinderen van 12 maanden oud en een tweede dosis op 10-jarige leeftijd (1). Sinds 2004 worden er echter wereldwijd grote uitbraken van bof gerapporteerd. Onder andere in Canada, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten werden epidemieën beschreven, waarbij vooral gevaccineerde personen werden getroffen (1,3). Ook in België worden uitbraken gerapporteerd: in 2011 in de Antwerpse Kempen, in 2012 aan de universiteit van Gent (met verspreiding over het hele land), in 2019 op de UCL site te Woluwe (en aansluitend in meerdere scholen in het Waalse gewest). Ook in het Leuvense werden recent verschillende gevallen gediagnosticeerd. De oorzaak van deze outbreaks is

waarschijnlijk multifactorieel: een ontoereikende vaccinatiegraad, primair vaccinfalen, afnemende immuniteit na vaccinatie, intense sociale contacten binnen bepaalde populaties en mogelijk ook de introductie van nieuwe en/of variante bofvirusstammen met onvoldoende kruisimmuniteit (1,3).

### Klinisch beeld

Bof is zeer besmettelijk en wordt meestal overgedragen via respiratoire druppelinfecties (hoesten, niezen) of via direct contact. De incubatieperiode voor bof bedraagt gemiddeld 16 tot 18 dagen (range 2 tot 4 weken) (3). Bof is besmettelijk vanaf 1 tot 2 dagen vóór het optreden van de symptomen tot 5 dagen erna (er zijn gevallen beschreven waar het virus in het speeksel is geïsoleerd vanaf 5 dagen vóór tot 9 dagen na het ontstaan van parotitis) (1). Ook subklinische of asymptomatische patiënten zijn besmettelijk. Ongeveer één derde van de infecties verloopt subklinisch of asymptomatisch. Bij symptomatische patiënten zijn de symptomen bovendien vaak specifiek: griepale klachten zoals koorts, anorexie, malaise, spier- en hoofdpijn. De meest klassieke presentatie

van bof is een acute en gevoelige zwelling van de parotisklier, soms vergezeld van oorpijn. De zwelling kan uni- of bilateraal zijn en kan de oorlel doen oplichten. De submandibulaire en sublinguale klieren kunnen ook gezwollen zijn. Complicaties treden zelden op. De meest frequente zijn orchitis/oöforitis en meningitis/encefalitis. Deze complicaties zijn ook mogelijk in het geval van voorafgaandelijke vaccinatie of in afwezigheid van een parotitis. Zie figuur 1 voor een overzicht van de meest voorkomende klinische manifestaties.

### Diagnose

De diagnose van bof is klinisch eenvoudig te stellen wanneer deze zich presenteert in de klassieke vorm tijdens een epidemie. Echter, bij een solitaire parotitis of atypische bof, leunt de diagnose op laboratoriumonderzoek (1).

#### IgM en IgG antistoffen

### Bof IgM

- Bij ongevaccineerde personen is het aantomen van bof IgM antistoffen in het serum een goede test om de diagnose te bevestigen. De IgM antistoffen zijn meestal detecteerbaar 3



tot 5 dagen na de eerste symptomen en blijven gemiddeld 4 weken positief (1-2). De specificiteit van IgM is hoog doch vals positieve resultaten zijn mogelijk tgv. andere virale infecties die zich bovendien ook soms presenteren met een vergelijkbare kliniek als bof (oa. EBV, adenovirus, parainfluenza).

- Bij personen die in het verleden reeds geïmmuniseerd werden, is de sensitiviteit van IgM echter veel lager, wat dit tot een minder betrouwbare test maakt. IgM is bij ongeveer de helft van de geïmmuniseerde personen met een acute infectie negatief (2)!

## Bof IgG

IgG antistoffen kunnen geen onderscheid maken tussen vroegere vaccinatie en een actieve infectie. - Een positieve IgG na vaccinatie is niet bewijzend voor immuniteit.

- Bij klinisch vermoeden van bof is een tweede IgG bepaling na 1 à 2 weken met daarbij een significante IgG titerstijging (tot 4x) diagnostisch maar dit kan slechts zelden worden aangetoond.

### Bof PCR

- Rechtstreekse detectie van het bofvirus door middel van PCR gebeurt idealiter binnen de drie dagen (en niet later dan 8 dagen) na het begin van de infectie. Zeker bij patiënten die in het verleden geïmmuniseerd werden, is dit

de test met de hoogste gevoeligheid. Aanvaardbare recipiënten zijn UTM (voorkeur) en eSwab. Een buccale wisser verdient de voorkeur (voor instructies: zie <https://www.youtube.com/watch?v=ThvoJBjsUvQ>). Een keelwisser is ook acceptabel. De test wordt uitgevoerd in het UZ Gasthuisberg en heeft op datum van schrijven een kostprijs van 53 euro (geen RIZIV terugbetaling).

Overige (niet-specifieke) testen zoals witte bloedcellen en formule zijn vaak normaal, of er kan een milde leukopenie zijn met een relatieve lymfocytose. Serum amylase is meestal gestegen en kan verhoogd blijven gedurende 2 à 3 weken (2-3).

## Maatregelen

Er bestaat geen specifieke antivirale therapie voor de behandeling van bof. Behandeling is louter symptomatisch. In het Draaiboek infectieziekten voor de CLB's wordt aangeraden een kind met bof minstens 5 dagen te weren van school. In een instelling (bv. school, kinderdagverblijf of gezondheidsinstelling) is het aan te raden vaccinatie aan te bieden aan contacten die nooit eerder (een volledige serie) MBR vaccinatie hebben gehad, noch klinisch bof hebben doorgemaakt. Vervroegd vaccineren van kinderen onder de 12 maanden

wordt niet aanbevolen. Bof wordt bij deze leeftijd zelden gezien, waarschijnlijk omdat zij nog over maternale antistoffen beschikken. Bof hoort (momenteel) niet tot de meldingsplichtige infectieziekten.

MANIFESTATION	FREQUENCY (%)
<b>Glandular</b>	
Parotitis	60-70
Submandibular and/or sublingual sialadenitis	10
Epididymo-orchitis <sup>a</sup>	25 (postpubertal men)
Oophoritis <sup>a</sup>	5 (postpubertal women)
<b>Neural</b>	
Cerebrospinal fluid pleocytosis	50
Meningitis	1-10
Encephalitis	0.1
Transient high-frequency deafness	4
<b>Other</b>	
Electrocardiographic abnormalities	5-15
Renal function abnormalities (mild)	>60

Figuur 1: 'Frequency of Common Clinical Manifestations of Mumps' (3)

## Referenties

1. Agentschap Zorg en Gezondheid. Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen – Parotitis epidemica. Vlaamse versie: april 2013.
2. Uptodate <https://www.uptodate.com/home>
3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9<sup>th</sup> edition, chapter 157. Mumps virus.

*Britt Van Meensel, Ilja Depoortere*

### Orthopedie

#### ***Patellofemorale pijn: waar gaat het om en wat te doen?***

Het patellofemorale pijnsyndroom wordt ook wel chondromalacie of 'theaterknie' genoemd en is een aandoening die vooral vrouwelijke adolescenten en jongvolwassenen treft.

#### *Maar wat is patellofemorale pijn (PFP)?*

- PFP wordt door de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten omschreven als een complex van klachten en symptomen.
- Wordt gekenmerkt door kniepijn achter, onder of rondom de patella of symptomen zoals crepitaties, stijfheid, zwelling of een instabiliteitsgevoel.

#### *Pathogenese: multifactorieel:*

- Onlangs werd er ter zake een internationaal consensusartikel gepubliceerd dat de complexiteit van deze knieklacht beschrijft in een model waarin diverse processen tot PFP zouden leiden.
- In dit model zijn de belangrijkste factoren het contactoppervlak van het patellofemorale gewricht, malalignement, kinematica van het gewricht, spierspanning en -kracht.

#### *Etiologie: oorsprong en oorzaak van de pijn blijven in het ongewisse:*

- Onlangs deed een onderzoeksgroep van de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC een patiënt-controleonderzoek naar de pathofysiologie van PFP.
- Er werden daarbij geavanceerde MRI-technieken gebruikt bij patiënten met PFP na verwijzing door de huisarts:

- Er waren op de MRI's relatief veel structurele afwijkingen te zien zoals kraakbeendefecten, patellaire beenmerglaesies en hoge signaalintensiteit van Hoffa's vetlichaam.
- Deze afwijkingen zag men echter bij gezonde controlepersonen zonder knieklachten even vaak.
- Tussen beide groepen was er verder ook geen verschil in de samenstelling van het kraakbeen.
- Dat retropatellaire kraakbeenschade een belangrijke factor zou zijn in de pathogenese van PFP wordt door deze resultaten niet geargumenteerd:
  - De resultaten lijken er eerder op te wijzen dat structurele afwijkingen op de MRI niet samenhangen met PFP.
  - Dus zijn beeldvormende technieken zoals MRI dan ook niet zinvol bij het stellen van de diagnose PFP.
- De aandacht is de laatste tijd verschoven naar pijnmechanismen en de psychosociale en sociale aspecten van de pathofysiologie van PFP:
  - Diverse onderzoeken hebben tevens aangetoond dat vooral vrouwen met PFP vaak lokale en gegeneraliseerde hyperalgesie vertonen.
  - In een patiënt-controleonderzoek zag men dat patiënten met PFP lokale, distale en gegeneraliseerde drukhyperalgesie

vertonen, en dat zou wijzen op perifere en centrale pijnmechanismen.

- Mogelijk heeft de onzekerheid die er nog steeds heerst rond de pathogenese te maken met de aanwezigheid van subgroepen binnen de PFP-patiëntenpopulatie:
  - Sommigen van de patiënten zijn jong en zeer actief, maar er zijn ook relatief oudere inactieve patiënten bij.
  - Moest men meer te weten komen over de verschillen tussen de subgroepen, dan zou men de pathofysiologie van PFP beter begrijpen en nadien ook de behandeling van PFP kunnen aanpassen.

#### *Incidentie en prevalentie:*

- In een gemiddelde praktijk in Nederland ziet een huisarts volgens schattingen ongeveer vijf tot zes nieuwe patiënten met PFP.
- Volgens de literatuur bestaat er een grote incidentie- en prevalentiespreiding:
  - Een jaarlijkse prevalentie van 22,7% in de algemene bevolking en van 28,9% onder adolescenten was de bevinding van een recente review.
  - Vrouwen hebben er vaker last van en dat is vooral duidelijk in de adolescentenpopulatie (69% vrouwen versus 31% mannen).

#### *Prognose:*

- Er is de stelling van de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten, en die zegt dat

PFP een langdurig beloop kan hebben, iets wat door recente literatuur bevestigd wordt:

- Uit langetermijnonderzoeken blijkt dat tot wel 50% van de patiënten met PFP na vijf tot twintig jaar nog klachten rapporteert.
- Mogelijk is de prognose van adolescente patiënten nog slechter dan die van volwassen patiënten, want in deze subpopulatie ziet men percentages aanhoudende klachten van 78%.
- Patiënten bij wie de klachten lange tijd aanhouden (>6 maanden) hebben vooral een grote kans op langdurige klachten na één tot vijf jaar.
- Er verschijnen steeds vaker artikels die er lijken op te wijzen dat PFP voorafgaat aan (patellofemorale) artrose:
  - Dit verband werd echter nooit aange-toond door longitudinaal onderzoek.
  - Berust hoofdzakelijk op overlappende kenmerken en risicofactoren, zoals crepitations, vrouwelijk geslacht en pijn rond de patella.
  - Daarom is er meer onderzoek nodig naar dit veronderstelde verband.

#### *Behandeling in de praktijk:*

- Oefentherapie valt volgens de NHG-Standaard Niet-traumatische knieklachten te overwegen.
- Oefentherapie kan echter resulteren in een klinisch relevante afname van de pijn, een verbetering van de kniefunctie en leidt ook tot meer herstel op de lange termijn, en daarvoor bestaat er consistent bewijs:
  - Zo is er een Nederlands gerandomiseerd onderzoek dat oefentherapie vergeleek met een afwachtend beleid, en waar men

voor de uitkomstmaat volledig herstel een number needed to treat vond van 3,6.

- In hetzelfde onderzoek was er een significante en relevante afname (>1 punt op een 0-10 schaal) op de uitkomstmaat pijn na zowel drie als twaalf maanden follow-up.
- Er is een recente consensusstatement, die kennis vanuit de literatuur combineert met 'expert based opinions', en die adviseert om alle patiënten oefentherapie te geven:
  - Voor een optimaal resultaat is het hier zinvol om heup- en knieoefeningen te combineren.
  - Er zijn op [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) enkele oefeningen te vinden om de bovenbeenspier te versterken.
  - Vraag is echter of deze voldoende resultaat zullen geven en of patiënt niet steeds een verwijzing naar de fysiotherapeut moet krijgen:
    - Op die manier kunnen ze onder begeleiding oefenen.
    - Komt er nog bij dat therapietrouw vooral bij deze populatie een uitdaging vormt.
- De huisarts wordt door de NHG-Standaard geadviseerd om patiënten te informeren over het beloop van de aandoening en adviezen te geven over sportactiviteiten en beweegalternatieven:
  - Educatie vormt volgens de literatuur steeds meer een essentieel onderdeel van het behandeltraject van PFP en kan op die manier de therapietrouw van oefentherapie verhogen.
  - In ieder geval moet de patiënt voorlichting krijgen over belasting, de rol van

(over)gewicht, indien van toepassing, en de waarde van oefentherapie.

- Bewegingsangst moet dan ook aan de orde komen, immers patiënten met PFP hebben die vaak.
- Over de rol en de effectiviteit van educatie bij deze patiëntenpopulatie is echter nog maar weinig geweten:
  - Op basis van literatuur en expert opinions hebben onderzoekers een folder samengesteld die klinici en patiënten kan ondersteunen.
  - In het Nederlands is deze helaas nog niet beschikbaar.
- Centrale pijnmechanismen spelen dus een rol bij een aanzienlijk deel van de PFP-patiënten:
  - Deze zijn in een klinische setting te herkennen aan de aanwezigheid van disproportionele pijn, diffuse pijn en hyperalgesie.
  - Vooral pijneducatie is in deze subgroep van patiënten belangrijk en de revalidatie zal hier waarschijnlijk een langere tijd in beslag nemen.
- Op dit ogenblik doet men met het oog op educatie ook veel onderzoek naar een specifieke vorm van looptraining:
  - Vermits het kniegewricht tijdens het lopen steeds repeterend belast wordt, komt PFP vaak voor bij hardlopers.
  - Onderzoek toont aan dat het verhogen van de stapfrequentie, en dus in feite het verkleinen van de staplengte, een positief effect heeft op de belasting van het kniegewricht tijdens het hardlopen.
  - Een 'dynamische valgus' van de knie tijdens het hardlopen zou daarnaast ook klachten kunnen veroorzaken, waarbij

het lopen met zogenoemde O-benen en het aanspannen van de bilspieren de dynamische valgus zouden kunnen verminderen.

- Specifieke looptraining kan dus voor de groep hardlopers met patellofemorale klachten een veelbelovende behandeling zijn, het bewijs van de effectiviteit ervan ontbreekt tot nu toe.
- Behandelingen zoals taping en steunzolen worden door Nederlandse richtlijnen niet aanbevolen:
  - Er bestaat nochtans literatuur die erop wijst dat inlegzolen effectief zijn.
  - Combinatie met oefentherapie zou dan kunnen of ze kunnen als alternatief aangeboden worden als therapietrouw van oefentherapie een probleem vormt.

- Huisartsen moeten hun patiënten dus goed voorlichten over de aandoening en ze verwijzen naar een fysiotherapeut voor een oefenprogramma, kwestie dat ze daar erna zelfstandig mee aan de slag kunnen.

#### *Aanbevelingen:*

- Bij adolescenten en jongvolwassenen ziet men patellofemorale pijn relatief vaak en de klachten kunnen lange tijd aanhouden.
- Het zijn vooral de patiënten die al langer klachten vertonen en bij wie de pijnintensiteit groot is, die een groot risico lopen op een slechte afloop.
- Kern van de behandeling zou steeds oefentherapie moeten zijn omdat bewezen is dat deze effectief is en klinisch relevante effecten heeft.

- Er moet daarnaast aandacht bestaan voor subgroepen van patiënten bij wie verstoorde pijnmechanismen en/of bewegingsangst een rol spelen.
- Juiste voorlichting is tenslotte essentieel voor een gunstig beloop van de klachten:
  - Gaat om voorlichting over het verwachte beloop, manieren om met de pijnklachten om te gaan, belasting en belastbaarheid, en het belang van therapietrouw.
  - Huisartsen kunnen op die manier een adequaat behandeltraject uitzetten, rekeninghoudend met de wensen van de patiënt.

Huisarts & Wetenschap juli 2019 pag. 33-35.

---

## Oogaandoeningen / Dagelijkse Praktijk

### *Natte LMD en (acute) metamorfopsie*

Boven de leeftijd van 50 jaar is leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) een veelvoorkomende aandoening.

#### *Incidentie:*

- Bedraagt in Nederland ongeveer 1,8 per 1000 persoonsjaren.
- De prevalentie van LMD in een beginstadium is in Europa 13,2% bij personen boven de 70 jaar.

*Casus:* wegens acuut ontstane klachten van slecht zien contacteert een man, 75 jaar oud, de huisartsenpraktijk:

- Anamnese:
  - Gisteren wilde hij de boodschappen afrekenen in de supermarkt, maar hij merkte een vlek in het midden van zijn blikveld en de cijfers van het pinapparaat stonden schuin.
  - Omdat de klachten na 1 nacht slapen nog steeds bestaan, baart dit hem zorgen.
  - Hij heeft een blanco oogheelkundige voorgeschiedenis.
- Tussenkomen van de huisarts:
  - Zijn eerste advies is om zijn bril te laten nakijken, maar op uitdrukkelijk verzoek van de patiënt mag hij nog dezelfde dag langskomen.
  - Hij bepaalt de visus van beide ogen met als resultaat 0,5 voor rechteroog en 1.0 links.
  - Verder toont de Amsler-test - een rooster met verticale en horizontale lijnen - beeldvervalsing (*metamorfopsie*) van het rechteroog en een wazige vlek in het centrale deel van het gezichtsveld (= relatief centraal *scotoom*).
  - Wat het linkeroog betreft, is er geen sprake van metamorfopsie.
- Verdere aanpak:
  - Er volgt een verwijzing van de huisarts de volgende werkdag naar een oogarts met verdenking op de natte vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

- De diagnose wordt door de oogarts bevestigd en men start dezelfde week met een behandeling met vaatgroeiremmende injecties in het rechteroog.
- Bij een reguliere controle een jaar na dien, en na 2 keer 3 ooginjecties, bedraagt de visus rechts 0,8 en vertelt patiënt dat hij blij is dat hij nog goed kan zien.

#### *Symptomatologie:*

- Meestal verloopt het beginstadium van LMD asymptomatisch en wordt gekenmerkt door drusen:
  - Gaat om ophopingen onder het retinale pigmentepitheel.
  - Ze zijn zichtbaar als gelige vlekjes in de retina.
- Er kunnen twee vormen onderscheiden worden naarmate de ziekte vordert:
  - Er is de atrofische ('droge') vorm en een exsudatieve ('natte') vorm waarbij choroïdale neovascularisaties ontstaan.
  - De twee vormen kunnen tot ernstige slechtziendheid leiden, maar het beloop is verschillend.
- De **droge** vorm:
  - Kenmerkend hier is de geleidelijke, meestal bilaterale afname van de centrale visus.
  - Er zijn leesproblemen, de herkenning van gezichten valt moeilijk en in schemerige omstandigheden is het zicht minder goed.
- De **natte** vorm:
  - Kenmerkend hier is een meestal eenzijdige visusdaling die ontstaat binnen enkele dagen, naast een metamorfopsie (beeldvervorming).

- Rechte lijnen staan hierbij schijnbaar krom en vaak is metamorfopsie een van de eerste klachten bij natte LMD.

#### *Belang van vroegtijdige signalisatie van metamorfopsie:*

- Geldt zowel voor de patiënt als voor de arts:
  - In de dagelijkse praktijk gebeurt het nogal eens dat de patiënt de metamorfopsie zelf niet vermeldt.
  - Wordt er expliciet naar gevraagd, dan zal hij het wel bevestigen.
- In 1953 schreef de Zwitserse oogarts Marc Amsler (1891-1968) hierover en introduceerde hierom de Amsler-kaart:
  - In het geval van de casus was er wel een klacht over minder goed zien, maar niet over beeldvervorming.
  - De metamorfopsie kwam met behulp van de Amsler-test naar voren, en patiënt werd direct doorverwezen met een verdenking op neovascularisatie.
- Bij visusklachten bij ouderen moet je dus altijd expliciet informeren naar vervorming van het beeld:
  - Vraag bvb.: 'Ziet u de deurpost als een rechte lijn?'
  - Voer een test op visusklachten uit met behulp van de Amsler-kaart.
- Als zelfcontrole is de Amsler-test ook zeer geschikt voor de patiënt en het verdient aanbeveling dat zowel de oogarts als de huisarts dit bespreekt met de patiënt.
- Uiteindelijk ontstaat er ook bij droge LMD metamorfopsie, maar het beloop ervan is geleidelijk en bilateraal.

#### *Behandeling van natte LMD:*

- In de macula is er sprake van neovascularisatie met fragiele vaatwanden, en daaruit

kunnen gemakkelijk lekkage en bloedingen ontstaan die een acute daling van de visus veroorzaken.

- Het is sinds 2007 mogelijk om de visus te stabiliseren of te verbeteren bij middel van intravitreale injecties met vaatgroeiremmende medicatie, bekend als antiVRGF-medicatie:
  - Bevacizumab, ranibizumab en aflibercept zijn de belangrijkste anti-VEGF-medicijnen.
  - Ze vertonen een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid, maar in verband met het grote verschil in kosten is bevacizumab in Nederland het middel van eerste keus.
- Naar de effectiviteit van deze vaatgroeiremmers is er veel onderzoek gedaan.
- Onafhankelijk van het soort vaatgroeiremmer zijn er verschillende factoren gerelateerd aan een betere uitkomst van de behandeling:
  - Betreft de duur van de klachten, de visus bij aanvang van de behandeling en de uitgebreidheid van de neovascularisatie.
  - Een kortere klachtenduur, een kleinere vaatnieuwvorming en een betere visus bij aanvang van de behandeling verhogen namelijk de kans op een betere visus 1 jaar na de start van de behandeling.
- Snel handelen door alle betrokkenen (de patiënt, de huisarts én de oogarts) is van het grootste belang omwille van de grotere kans op een betere visus bij een hogere uitgangsvisus:
  - Op die manier kan er zo vroeg mogelijk begonnen worden met behandelen.

- De behandeling was in het geval van de casus succesvol mede dankzij de snelle interventie van alle betrokkenen.
- Gevolg van de behandeling met vaatgroeiremmers is een sterke afname van het aantal ernstig slechtzienden:
  - Door LMD en visusverlies door LMD kunnen moeilijkheden ontstaan bij het uitvoeren van dagelijkse activiteiten, naast verhoogde emotionele stress en depressie.
  - Ook op de kwaliteit van leven heeft visusverlies door LMD een negatieve invloed, en dat geldt niet alleen voor de patiënt zelf, maar ook voor de naaste omgeving.
- De kwaliteit van leven kan dus gunstig beïnvloed worden door tijdige herkenning van LMD en de daarmee samenhangende vroege behandeling.
- Ook heeft vroege herkenning een bewezen gunstig effect op de zorgkosten.
- Tenslotte is er tot op heden geen curatieve behandeling mogelijk voor de droge vorm van LMD.

#### *Voorlichting en leefstijladvies:*

- Beiden kunnen het beloop van LMD positief beïnvloeden en progressie naar een gevorderd stadium afremmen.
- Eén van de belangrijkste maatregelen daarbij is stoppen met roken, en dat geldt dus ook op hoge leeftijd!
- Daarnaast moet men zorgen voor een gezond lichaamsgewicht en voldoende beweging.

- Verder wordt een voedingspatroon geadviseerd met veel groenten en fruit (antioxidanten!):
  - Volgens een toonaangevende studie in de V.S. kan het gebruik van speciale voedingssupplementen leiden tot een lichte verlaging van het risico op progressie van de ziekte.
  - Gaat om de zogenaamde AREDS<sub>2</sub>-formule-voedingssupplementen bestaande uit een hoge dosering zink (25-80 mg), luteïne (10 mg), zeaxanthine (2 mg), vitamine C (500 mg) en vitamine E (400 IE) per dag.
  - Voor LMD-patiënten met droge of natte LMD in een gevorderd stadium aan één of beide ogen worden deze voedingssupplementen geadviseerd.
  - Omwille van een verhoogd risico op longkanker mogen LMD-patiënten die roken of de afgelopen 5 jaar gerookt hebben geen voedingssupplementen gebruiken met bètacaroteen.
- Er bestaat nog altijd een aanzienlijke ‘patient’s delay’ en ‘doctor’s delay’, hoewel er voor natte LMD een goede behandeling voorhanden is.
- Vaak zien ouderen slechter dan ze zelf denken:
  - Ze lijken vaak te veronderstellen dat ‘het wel bij de leeftijd zal horen’.
  - Vaak is er daarnaast sprake van comorbiditeit of verminderde mobiliteit, waardoor men afhankelijk is van anderen om een bezoek aan de oogarts te brengen.
- Het patient’s delay wordt groter naarmate de leeftijd toeneemt:

- Komt er nog bij dat voor vele mensen LMD een onbekende oogaandoening is.
- Immers slechts 4-30% van de mensen in westerse landen is in minder of meerdere mate bekend met LMD, en dus is voorlichting dan ook erg belangrijk.

#### *Besluit:*

- Natte LMD komt in de westerse wereld veel voor.
- Hoewel er een adequate behandeling voorhanden is, laat de vroege diagnosestelling nog te wensen over en dit wringt een beetje:
  - Komt ook omdat ouderen metamorfopsie vaak zelf niet aangeven.
  - Men weet ook dat de resultaten van de kosteneffectieve behandeling beter zijn bij een hogere uitgangsvizus.
  - Tenslotte is de kwaliteit van leven van ouderen sterk gerelateerd aan een goede visus.
- Er is dus een belangrijke rol toegewezen aan actieve voorlichting aan zowel ouderen als huisartsen, want op die manier kan de kwetsbaarheid van ouderen structureel afnemen.
- Het valt dus aan te bevelen om bij ouderen met visusklachten expliciet te vragen naar metamorfopsie en dit te testen met behulp van een Amsler-kaart.
- Het is dan ook wenselijk om bij acute metamorfopsie binnen enkele werkdagen door te verwijzen naar een oogarts.

Ned Tijdschr Geneeskd 12 juli 2019 pag. 18-23.



## Oncologie

### *Immuuntherapie en pseudoprogressie*

Steeds meer patiënten met een melanoom, of een blaas-, niercel- of longcarcinoom krijgen sinds enkele jaren **immuuntherapie** met een **checkpointremmer**, zoals nivolumab en pembrolizumab (anti-PD-1), atezolizumab en avelumab (anti-PD-L1) en ipilimumab (anti-CTLA-4).

Deze remmers zijn gericht tegen cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4), 'programmed death receptor 1' (PD-1) of de ligand van PD-1 (PD-L1).

*Casus:* een dame, 53 jaar oud, is sinds enkele jaren bekend met een adenocarcinoom van de bovenkwab van linkerlong:

- Klinisch beeld en evolutie:
  - Ze vertoont supraclaviculaire lymfekliermetastasen en thoracale wervelmetastasen.
  - Hiervoor werd ze aanvankelijk palliatief behandeld met chemo- en radiotherapie.
  - Een jaar nadat de ziekte was vastgesteld had zij echter nivolumab gekregen.
  - Deze immuuntherapie had gedurende 1,5 jaar geleid tot een stabiele ziekte.
- Verdere poliklinische controle:
  - Op de CT-scan van de thorax en de FDG-PET-scan zag men een groot, sterk metabool actief proces in de bovenkwab van de linkerlong, verdacht voor een lokaal tumorrecidief.
  - Elders was er geen ziekteprogressie en patiënte had geen klachten.

- Histopathologisch onderzoek:
  - Meerdere malen werden er longbiopten afgenomen omwille van de discrepantie tussen het klinisch beeld en de bevindingen bij het beeldvormend onderzoek.
  - De histopathologie toonde enkel maar ontstekingscellen.
- Beeld nadien:
  - Op de CT-scan van de thorax was er na enkele maanden spontane regressie zichtbaar van het proces in de bovenkwab van de linkerlong.
  - Tot op heden zijn er geen nieuwe laesies en de nivolumab wordt verder gezet.
  - Er is waarschijnlijk sprake geweest van **pseudoprogressie**, mogelijk op basis van een organiserende pneumonie.

#### *Werkingsmechanisme van immuuntherapie:*

- De respons van tumoren is anders dan die op conventionele chemotherapie.
- Bovengenoemde immunologische checkpoints zorgen er normaliter voor dat immuunreacties gedempt worden.
- Hierdoor worden gezonde cellen niet vernietigd door geactiveerde T-cellen, maar idem checkpoints kunnen er ook voor zorgen dat een adequate immunologische anti-tumorrespons uitblijft:
  - De 'rem' van het immuunsysteem wordt door het inhiberen van de checkpoints afgehaald en zo kan er wel een anti-tumorrespons optreden.
  - Bij immuuntherapie met een checkpointremmer varieert de respons van tumoren tussen 20 en 40%.

- Ipilimumab en nivolumab kunnen bij patiënten met een melanoom ook gecombineerd gegeven worden om de respons te vergroten.
- Naast checkpointremmers zijn er ook andere vormen van immuuntherapie beschikbaar, type dendritische celvaccinatie en behandeling met tumor-infiltrerende lymfocyten, oncolytische virussen of IL-2, maar we beperken ons hier tot de geregistreerde checkpointremmers.

#### *Evaluatie van de respons:*

- Vanzelfsprekend hangt het al of niet verder zetten van deze aanpak af van de respons van de tumor en van de conditie van de patiënt.
- Men weet dat de respons op immuuntherapie anders is dan die op conventionele chemotherapie:
  - Waarschijnlijk komt dit omdat het immuunsysteem bij immuuntherapie eerst geactiveerd moet worden en er geen direct anti-tumoreffect van het medicijn aanwezig is.
  - Daarom kan het bij beeldvormend onderzoek langer duren alvorens respons zichtbaar is.
  - Tumoren of metastasen kunnen na aanvang van immuuntherapie ook tijdelijk in grootte of zelfs in aantal toenemen (= pseudoprogressie).
- Om de respons van solide tumoren op therapie te meten bestaan er specifieke criteria:
  - Betreft de 'Response evaluation criteria in solid tumors' (RECIST).

- De traditionele RECIST-criteria houden echter geen rekening met het optreden van pseudoprogressie, en dat is een nadeel.
- Strikte handhaving van deze criteria kan er immers toe leiden dat de immuuntherapie ten onrechte gestopt wordt.
- Sinds de intrede van immuuntherapie zijn er daarom nieuwe responscriteria opgesteld:
  - Gaat in eerste instantie om de 'immune-related response criteria (irRC) en later de 'immune-related' RECIST (iRECIST)
  - Men maakt bij de iRECIST-criteria onderscheid tussen 'immune *unconfirmed* progressive disease' (iUPD) en 'immune *confirmed* progressive disease' (iCPD).
  - Er is sprake van iCPD als er bij herhaald beeldvormend onderzoek na minstens 4 weken na vaststelling van iUPD opnieuw ziekteprogressie van de betreffende afwijking te zien is.
  - Men kan op die manier pseudoprogressie uitsluiten.

*Maar wat is pseudoprogressie:*

- Er is sprake van als er bij beeldvormend onderzoek ziekteprogressie zichtbaar is, d.w.z. dat er een toename is van afwijkingen in grootte en aantal.
- Ondertussen is er echter bij herhaald beeldvormend onderzoek regressie te zien:
  - Pseudoprogressie trad in het verleden vooral op bij patiënten die omwille van

een tumor in het C.Z.S. behandeld werden met chemo- of radiotherapie.

- Pseudoprogressie wordt waargenomen bij circa 10% van de patiënten die immuuntherapie krijgen.
- Het onderscheid tussen ziekteprogressie en pseudoprogressie is op basis van beeldvormend onderzoek moeizaam te maken, maar soms kan dit wel met behulp van histopathologisch onderzoek van een biopst:
  - In geval van pseudoprogressie zijn er hier geen maligne cellen te zien, maar wel een inflammatoir beeld met T-cellen en soms necrose.
  - Bij patiënten met pseudoprogressie lijkt er ook sprake te zijn van een verhoogde vasculaire permeabiliteit, oedeemvorming en infiltratie van het tumorweefsel.
- Een biopsie wordt in de praktijk echter zelden verricht, en dat is vaak om praktische redenen, o.a. het feit dat het niet duidelijk is welke de beste timing is voor afname.
- Men gaat momenteel na of men beter onderscheid kan maken tussen ziekteprogressie en pseudoprogressie via de combinatie van 2 beeldvormende technieken (= hybride beeldvormend onderzoek).
- Men onderzoekt actueel ook of men met tumormarkers onderscheid kan maken tussen de twee vormen van progressie en of de immuuntherapie met biomarkers gemonitord kan worden.

*Klinisch beeld bij pseudoprogressie:*

- Meestal ziet men niet de typische klachten van ziekteprogressie, zoals gewichtsverlies, koorts en malaise, integendeel, vaak verbetert juist het klinisch beeld.
- Pseudoprogressie kan als gevolg van massawerking of oedeemvorming bij sommige patiënten echter wel klachten geven.

*Behandeling van pseudoprogressie:*

- Bestaat uit ondersteunende zorg en behandeling van het onderliggende probleem.
- Behandeling met glucocorticoiden kan ook effectief zijn, maar het is niet geweten of deze de werking van immuuntherapie verminderen.

*Besluit:*

- Men moet rekening houden met de kans op pseudoprogressie bij oncologische patiënten die met immuuntherapie behandeld worden.
- Vroegtijdig stoppen met immuuntherapie bij patiënten die klinisch geen tekens meer vertonen van ziekteprogressie moet men voorkomen.
- Herhaal na minimaal 4 weken het beeldvormend onderzoek om vast te stellen of er sprake is van ziekteprogressie of pseudoprogressie.
- Men kan dan bij twijfel een biopsie uitvoeren.

Ned Tijdschr Geneeskd 19 juli 2019 pag. 20-25.



## Neurologie / Multidisciplinaire aanpak

### Tijdig signaleren en multidisciplinair handelen bij wervelmetastasen

Omwille van het risico op een dwarslaesie of caudasyndroom is herkenning van wervelmetastasen belangrijk, maar tijdige herkenning kan lastig zijn omdat rugpijn een veelvoorkomend probleem is in de bevolking, maar het kan toch de eerste klacht zijn bij symptomatische wervelmetastasen.

*Casus:* 10 jaar geleden werd een dame, thans 55 jaar oud, in opzet curatief behandeld voor een mammacarcinoom, stadium T<sub>3</sub>N<sub>1</sub> (oestrogenreceptor positief en progesteronreceptor en HER<sub>2</sub>-status negatief).

- Voorgeschiedenis:
  - Ze is getrouwd en heeft 3 studerende kinderen.
  - De behandeling gebeurde destijds via chirurgie, chemotherapie en hormoontherapie.
- Actuele situatie:
  - In verband met nieuw ontstane rugpijn verwijst haar huisarts ze 4 weken na het ontstaan van de pijn naar haar medische oncoloog.
  - Men kan de rugpijn duidelijk aanwijzen in het midden van de rug, t.h.v. de onderkant van de schouderbladen.
  - De pijn gaat samen met een bandgevoel rondom de borstkas, maar er is geen neurologische uitval.
- Laboratoriumonderzoek: er is een anemisch beeld aanwezig.
- FDG-PET-CT toont afwijkingen verdacht voor diffuus ossale metastasen in de wervelkolom en het beenmerg.

- Wervelbiopt bevestigt de diagnose van een hormoongevoelig adenocarcinoom, passend bij het eerder gediagnosticeerde mammacarcinoom.
- Verder verloop:
  - Twee weken later verwijst men patiënte naar de medische oncoloog van een academisch ziekenhuis voor een second opinion.
  - Bij MRI-onderzoek van de wervelkolom ziet men een pathologische inzakkingsfractuur van wervellichaam Th<sub>9</sub> met een relatieve versmalling van het spinale kanaal op dit niveau, maar zonder myelopathie.
- Orthopedisch advies in het academisch ziekenhuis:
  - Hij schat het risico op instabiliteit van de wervelzuil relatief hoog in met een 'spinale instabiliteit neoplastische score' (SINS) van 12.
  - Hij stelt een operatie voor en na enige tijd gaat patiënte akkoord.
- 10 weken na het ontstaan van de rugpijn wordt de wervelkolom gestabiliseerd met een spondylodese van de wervels Th<sub>7</sub>-Th<sub>11</sub>.
- 3 weken later bestraalt de radiotherapeut het traject Th<sub>8</sub>- Th<sub>10</sub> met een dosis van 10 x 3 Gy.
- Op basis van een sterk positieve oestrogenreceptor-expressie start de medisch oncoloog een behandeling met Tamoxifen.
- Verdere opvolging:
  - Ze wordt een jaar na de operatie teruggezien op de polikliniek Orthopedie.

- Ze loopt zelfstandig zonder hulpmiddelen, heeft nog enige pijn in de onderrug, maar geen pijn meer op het niveau waar ze geopereerd is.
- Neurologische uitval is er niet, waarop ze terug verwezen wordt naar de behandelende medische oncoloog van het verwijzende ziekenhuis.

#### Beschouwing:

- Uit de casus blijkt dat nieuwe, progressieve rugpijn reden is tot ernstige bezorgdheid bij zorgverleners in geval van een maligniteit in de voorgeschiedenis:
  - Vroege herkenning van wervelmetastasen is dus erg belangrijk.
  - Als patiënt door vertraging in diagnose en behandeling niet meer ambulante is, dan is de kans op volledig herstel klein.
  - De kwaliteit van leven van patiënten lijkt vooral bepaald te worden door restklachten zoals pijn en neurologische uitval.
  - Overigens ontbreekt goed onderzoek naar voorspellers van kwaliteit van leven.
- Bij 90% van de patiënten met wervelmetastasen is rugpijn de eerste klacht:
  - Maakt het lastig in de huisartsenpraktijk om dit vroeg te herkennen, gewoon omdat rugpijn zo'n frequente klacht is.
  - Maligniteit in de voorgeschiedenis is het belangrijkste alarmsignaal bij een patiënt met rugpijn.
  - Dat geldt zeker voor patiënten met een mamma-, long- of prostaatcarcinoom in de voorgeschiedenis, want hier verdienen

wervelmetastasen een prominente plaats in de differentiaaldiagnose.

- Immers meer dan de helft van de wervelmetastasen vindt haar oorsprong in deze vormen van kanker.
- Zowel voor artsen als voor hoogrisicopatiënten is er schriftelijk voorlichtingsmateriaal beschikbaar over alarmsymptomen en bij de richtlijn ‘wervelmetastasen’ is deze informatie online te vinden.
- In het geval van de casus was er, met een maligniteit in de voorgeschiedenis, nieuwe lokale rugpijn, pijn tussen de schouderbladen en bilaterale radicaire pijn (‘handgevoel’).
- Er zijn nog andere signalen die op wervelmetastasen kunnen wijzen: nachtelijke rugpijn, druk- of kloppijns over de wervelkolom en rugpijn die in alle houdingen toeneemt of zeer hevig is.
- Men raadt aanvullende diagnostiek in de eerste lijn af:
  - Een niet-verhoogde BSE-waarde en niet-afwijkende bevindingen bij medische beeldvorming sluiten een maligniteit immers onvoldoende uit.
  - Aanbeveling geldt om bij klinisch verdachte rugpijn de patiënt binnen 1 week naar een internist-oncoloog of orthopedisch chirurg te verwijzen en bij verdenking op dwarslaesie of caudasyndroom dezelfde dag nog.

#### *Instabiliteit van de wervelkolom:*

- Men moet op korte termijn een multidisciplinair behandelplan maken wanneer er nieuwe wervelmetastasen aan het licht zijn gekomen:

- De internist-oncoloog of -hematoloog, de radioloog, de radiotherapeut, de neuroloog en de wervelkolomchirurg (orthopedisch chirurg of neurochirurg) moeten hierbij betrokken worden.
- Bedoeling is om zo snel mogelijk te bepalen welke de optimale behandeling is.
- Hoeksteen van de behandeling wordt gevormd door radiotherapie, als er tenminste geen indicatie aanwezig is voor een operatie met postoperatieve bestraling.
- Voor bepaalde subgroepen van patiënten heeft primaire chirurgie een bewezen meerwaarde, en dat geldt in het bijzonder bij patiënten met een beginnende dwarslaesie.
- In een aantal gevallen is chirurgie de behandeling van eerste keus:
  - Bij instabiliteit van de wervelkolom.
  - Bij een recidief of bij progressie van de pijn of neurologische uitval na eerdere radiotherapie.
  - Wanneer de patiënt neurologisch achteruitgaat ondanks radiotherapie en corticosteroiden.
- Chirurgie komt enkel in aanmerking voor patiënten in voldoende conditie met een levensverwachting langer dan 3 maanden, waarvoor inschatting 3 extern gevalideerde modellen bestaan.
- Het is hoogst belangrijk dat de stabiliteit van de wervelkolom tijdig ingeschat wordt:
  - Tot op heden ontbreekt een heldere definitie van mechanische instabiliteit bij wervelmetastasen.
  - Wereldwijd wordt de SINS (zie de casus) veel gebruikt als screeningsinstrument, maar in de landelijke richtlijn ‘Wervelmetastasen’ van 2015 wordt de SINS nog

niet aanbevolen omwille van het beperkte ondersteunende bewijs voor de klinische meerwaarde.

- Volgens recente onderzoeken heeft de SINS wel een prognostische meerwaarde, want hoge scores gaan gepaard met een slechtere uitkomst na radiotherapie wanneer die als enige lokale therapie toegepast wordt, en met een hoger risico op aanvullende operatie of herbestraling.

#### *De rol van systemische behandeling:*

- Er heerst een sterke voorkeur om bij wervelafwijkingen van onbekende origine een behandeling met corticosteroiden uit te stellen tot er weefsel voor diagnosestelling beschikbaar is:
  - Vermits een behandeling met corticosteroiden de histologische diagnose van een lymfoom of multipel myeloom negatief beïnvloedt, is dit een belangrijk item.
  - Als er sprake is van myelum- of caudacompressie moet het verkrijgen van weefsel binnen 1 dag gebeuren.
  - Men kan dit bekomen via een biopsie, maar dat kan bij sommige patiënten ook tijdens chirurgische decompressie.
  - Die aanpak is ingrijpender dan een biopsie, maar heeft als voordeel dat de acute dreiging van een dwarslaesie of caudasyndroom weggenomen wordt.
- Een snelle weefseldiagnose is van belang, juist omdat er bij het multipel myeloom - maar ook bij lymfomen en kiemceltumoren - een grote kans bestaat op snel effect van systemische aanpak.
- Zelfs als er beperkte neurologische uitval aanwezig is als gevolg van lokale myelum- of caudacompressie, is systemische behande-

ling in deze patiëntengroep vaak de behandeling van eerste keus.

- Met de groeiende mogelijkheden van doelgerichte therapie en immunotherapie bij gemetastaseerde kanker neemt het belang van een precieze weefseldiagnose, inclusief moleculaire tumortypering, alleen maar toe.

#### *Besluit:*

- Bij een patiënt die een maligniteit vertoont en rugpijn krijgt moet men denken aan de mogelijkheid van wervelmetastasen.
- De patiënt moet - zeker bij neurologische uitvalsverschijnselen - met spoed verder gestuurd worden, kwestie van verdere progressie van de uitval, of zelfs een dwarslaesie te voorkomen.

- Pijn en neurologische symptomen kan men tijdelijk bestrijden met dexamethason.
- De hoeksteen van de behandeling bij patiënten met wervelmetastasen wordt gevormd door radiotherapie.
- Bij een selecte groep echter is chirurgie - gevolgd door radiotherapie - de behandeling van eerste keus.
- Snelle weefseldiagnostiek is belangrijk bij wervelafwijkingen die verdacht zijn van maligniteit zonder dat de primaire tumor bekend is:
  - Niet starten met corticosteroiden alvorens weefsel verkregen is.
  - Systemische therapie kan de behandeling van eerste keus zijn als een snel effect van chemo- of hormoontherapie te verwachten is.

#### *Multidisciplinaire aanpak:*

- Is nodig omdat er voor patiënten met nieuw aangetoonde wervelmetastasen verschillende behandelopties zijn.
- Om op korte termijn de optimale behandeling te kunnen inzetten moeten de internist-oncoloog of -hematoloog, de radioloog, de radiotherapeut, de neuroloog en de wervelkolomchirurg hierbij betrokken zijn.
- Snelle organisatie van deze multidisciplinaire zorg is een uitdaging en juist daarom is het essentieel om lokale afspraken te maken over de logistiek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde wervelmetastasen.

Ned Tijdschr Geneeskd 26 juli 2019 pag. 26-32.

---

## Neurologie

### *EDM-concerten en fotosensitieve epilepsie*

Op EDM ('electronic dance music')-concerten zijn lichtshows met stroboscopen bijna een vast onderdeel, maar deze lampen zouden de kans op een epileptisch insult tijdens zo'n feest wel eens kunnen verdriedubbelen.

*Casus:* er was een incident met een 20-jarige man die tijdens de stroboscopische lichtshow van een EDM-concert een epileptisch insult kreeg:

- Er werden hem achteraf beelden getoond van ditzelfde concert, met als gevolg dat er op zijn EEG duidelijke epileptiforme activiteit te zien was.

- De man gaf ook aan dat de beelden soortgelijke gevoelens opriepen als bij het eerste insult.
- Hij werd gediagnosticeerd met fotosensitieve epilepsie (= lichtflitsgevoeligheid).

#### *Beschouwing:*

- Epileptische insulten kunnen uitgelokt worden door lichtflitsen, vooral die met een frequentie van 15-25 Hz, zoals bij een stroboscoop.
- Of het gebruik van stroboscopische lichtflitsen tijdens EDM-feesten vaker leidt tot fotosensitieve epilepsie is echter onduidelijk.

- Dit werd verder uitgezocht door onderzoekers van het VUmc (= medisch centrum van de Vrije Universiteit van Amsterdam):
  - Het onderzoek werd uitgevoerd op basis van gegevens van 28 EDM-concerten met stroboscopische lichtshows die in 2015 in Nederland plaatsvonden.
  - Het betrof 400.343 bezoekers, die in twee groepen verdeeld werden:
    - De aan stroboscopisch licht 'blootgestelde' groep, 241.543 in totaal, die 's nachts en binnen aan het feesten waren.
    - De 'niet-blootgestelde' (of technisch gezien 'minder blootgestelde') bezoe-

- kers, 158.800 in totaal, die overdag en buiten aan het feesten waren.
- Ongeveer 30% in beide groepen gebruikte XTC of andere soortgelijke stimulerende middelen.
- 2776 keer werd er tijdens de feesten medische hulp verleend, gelijk verdeeld over de 2 groepen:
  - 30 van de 39 personen met een epileptisch insult zaten in de blootgestelde

- groep en 9 in de niet-blootgestelde groep.
- Dit kwam na standaardisatie neer op een 'incidence density'-ratio van 3,5.
- De onderzoekers zijn de mening toegedaan dat de werkelijke incidentie van epileptische insulten hoger ligt, maar dat het insult soms niet als zodanig herkend is of er is geen medische hulp gezocht is.

#### *Besluit:*

- Lichtshows met stroboscopen verhogen de kans op een epileptisch insult.
- Zolang er dus stroboscopische lichtshows op EDM-feesten aangewend worden, is het voor mensen die met fotosensitieve epilepsie bekend zijn raadzaam om zulke feesten 's nachts te vermijden of passende voorzorgsmaatregelen te nemen.

Ned Tijdschr Geneesk 2 augustus 2019 pag. 04.

## Dagelijkse Praktijk

### *Totstandkoming van vermoeden van kindermishandeling en wat daarna?*

In 90% van de gevallen blijft kindermishandeling een onontdekt fenomeen, hoewel dit wijd verspreid is en in alle landen en culturen voorkomt.

#### *Enkele cijfers:*

- In 80% van de gevallen van kindermishandeling die gerapporteerd worden gaat het om emotionele verwaarlozing.
- 3% van alle kinderen - dat wil zeggen 118.000 kinderen - zijn in Nederland jaarlijks het slachtoffer van kindermishandeling, en dat resulteert in 50 doden jaarlijks.
- Slechts 1-3% van alle gevallen van kindermishandeling worden door huisartsen gerapporteerd aan het Meldpunt Veilig Thuis (VT).

#### *Onderzoeksvraag:*

- Het is onbekend waarom huisartsen zo weinig melden.
- Vandaar een onderzoek naar ervaringen van huisartsen met kindermishandeling:

- Hoe ontstaat het vermoeden van kindermishandeling in het diagnostisch denkproces van huisartsen?
- Eens dit vermoeden bestaat: wat doen ze er mee, welke moeilijkheden ervaren zij?

#### *Kwalitatieve onderzoeksmethodiek:*

- 26 huisartsen waaronder 16 vrouwen namen in 4 focusgroepen deel aan het onderzoek.
- Uit heel Nederland kwamen de huisartsen: ze werkten in de stad of op het platteland en verschilden in praktijkervaring.
- Voor thematische inhoudsanalyses van de uitgetypte focusgroepinterviews werd NVivo gebruikt.

#### *Welke zijn de resultaten?*

- Er waren een aantal triggers voor het vermoeden op kindermishandeling:
  - Een niet-pluisgevoel.
  - Een idee dat er iets niet klopte in het verhaal.

- Een vreemde klacht of opvallend symptoom.
- Een ongemakkelijk aanvoelende observatie in de spreekkamer.
- Zo'n verdenking op kindermishandeling maakte de onderzoekende huisartsen alert op andere signalen:
  - Het deed hen meer en andere vragen stellen.
  - Het leidde ook tot meer gericht lichamelijk onderzoek van het kind.
- In de afweging kindermishandeling of niet was de contextuele kennis van de huisarts belangrijk:
  - De deelnemende huisartsen gaven aan de VT melding van gevallen van seksueel misbruik of lichamelijk geweld, maar er werd niet frequent gemeld.
  - Ze signaleerden regelmatig kinderen van goedwillende ouders met weinig opvoedkundige vaardigheden en/of in sociaal economisch moeilijke omstandigheden,

leidend tot emotionele verwaarlozing of lichamelijke problematiek.

- De huisartsen bouwden, gebruikmakend van de arts-patiënt relatie, een steunend netwerk op van eerstelijns professionals rond zo'n gezin om de situatie te verbeteren.
- Voor meer diagnostische duidelijkheid werd er soms een kinderarts geraadpleegd.
- Er waren ook wel een aantal vragen waarmee de onderzochte huisartsen worstelden, zoals:
  - Hoe ga ik om met een verschil in mijn waarden en normen over opvoeding en die van de ouders?

➤ Wanneer mag ik een melding niet langer uitstellen, al gaat dat ten koste van de vertrouwensrelatie?

- Ze bedreigden ook soms ouders met een VT-melding als deze hun aanpak niet verbeterden.
- Qua signalisatie en aanpak van kindermishandeling vonden de deelnemende huisartsen dat ze alert waren, maar ze vertelden ook over gemiste casuïstiek.
- De waardering over VT liep nogal uiteen.

*Besluit:*

- Er is een hele reeks triggers die leidt tot het vermoeden van kindermishandeling en tot nader onderzoek.

- Huisartsen doen maar in beperkte mate melding aan VT, maar dat wil niet zeggen dat ze kindermishandeling (te) weinig opmerken.
- De casuïstiek van kindermishandeling betreft voor het overgrote deel emotionele verwaarlozing:
  - Huisartsen proberen hier de opvoedingsituatie te verbeteren door gebruik te maken van de arts-patiënt relatie en met de hulp van regionale professionals.
  - Dit gebeurt in eerste instantie zonder betrokkenheid van VT.

Huisarts & Wetenschap augustus 2019 pag . 68.

---

**Met dank aan dr. Willy Storms**

### Een persoonlijke keuze

Soms blijft na al die jaren een artikel verbazen: in NEJM lezen we een artikel dat besluit dat een dagelijkse lage dosis Colchicine werkzaam is in secundaire preventie na myocardinfarct, dankzij de anti-inflammatoire eigenschappen.

In LANCET een originele benadering van anti-hypertensiva: met welke molecule best starten? Eigenlijk maakt het niet veel uit, maar diuretica zijn blijkbaar beter dan ACE inhibitoren en de niet dihydropyridine Ca blokkers zijn niet aan te raden.

In Prescrire buigt men zich over de aanpak van pijnlijke endometriose.

En eveneens daar nogmaals een bevestiging dat Aspirine in primaire preventie van cardiovasculaire pathologie niet een groot succes is.

BMJ en NICE: een samenvatting van de guidelines rond colitis ulcerosa.

BMJ en NICE: na een operatie voor ziekte van Crohn: welke medicatie is nuttig om in remissie te blijven?

Heeft het zin om plaatjesrijk plasma in te spuiten na achillespeesruptuur? Blijkbaar een praktijk die nogal populair is in peesletsels, weer een verrassing voor deze lezer. BMJ is formeel: het werkt niet.

LANCET: letterlijk citaat: Treatment with 10 mg Prednisolone for 6 weeks is efficacious and safe for the treatment of patients with painful hand osteoarthritis and signs of inflammation. The results of our study provide clinicians with a new short-term treatment option for patients with hand osteoarthritis who report a flare-up of their disease.

Tenslotte, in BMJ voorspelt men het einde van de klassieke TURP voor benigne prostaathyperplasie: nieuwe minder belastende technieken zijn reeds voorhanden.

### Cardiovasculair

#### Colchicine in secundaire preventie na myocardinfarct: het schijnt te werken

##### Background:

Experimental and clinical evidence support the role of inflammation in atherosclerosis and its complications. Colchicine is an orally administered, potent antiinflammatory medication that is indicated for the treatment of gout and pericarditis.

##### Methods:

We performed a randomized, double-blind trial involving patients recruited within 30 days after a myocardial infarction. The patients were randomly assigned to receive either low-dose colchicine (0.5 mg once daily) or placebo. The primary efficacy end point

was a composite of death from cardiovascular causes, resuscitated cardiac arrest, myocardial infarction, stroke, or urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization. The components of the primary end point and safety were also assessed.

##### Results:

A total of 4745 patients were enrolled; 2366 patients were assigned to the colchicine group, and 2379 to the placebo group. Patients were followed for a median of 22.6 months. The primary end point occurred in 5.5% of the patients in the colchicine group, as compared with 7.1% of those in the placebo

group (hazard ratio, 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.61 to 0.96;  $P=0.02$ ). The hazard ratios were 0.84 (95% CI, 0.46 to 1.52) for death from cardiovascular causes, 0.83 (95% CI, 0.25 to 2.73) for resuscitated cardiac arrest, 0.91 (95% CI, 0.68 to 1.21) for myocardial infarction, 0.26 (95% CI, 0.10 to 0.70) for stroke, and 0.50 (95% CI, 0.31 to 0.81) for urgent hospitalization for angina leading to coronary revascularization. Diarrhea was reported in 9.7% of the patients in the colchicine group and in 8.9% of those in the placebo group ( $P=0.35$ ). Pneumonia was reported as a serious adverse event in 0.9% of the patients



in the colchicine group and in 0.4% of those in the placebo group (P=0.03).

**Conclusions:**

Among patients with a recent myocardial infarction, colchicine at a dose of 0.5 mg daily led to a significantly lower risk of ischemic cardiovascular events than placebo. (Funded by the Government of Quebec and others;

COLCOT ClinicalTrials.gov number, NCT02551094

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912388?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1912388?query=featured_home)

---

## HYPERTENSIE: met welke molecule starten? Een nieuw concept

**Background:**

Uncertainty remains about the optimal monotherapy for hypertension, with current guidelines recommending any primary agent among the first-line drug classes thiazide or thiazide-like diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, dihydropyridine calcium channel blockers, and non-dihydropyridine calcium channel blockers, in the absence of comorbid indications. Randomised trials have not further refined this choice.

**Methods:**

We developed a comprehensive framework for real-world evidence that enables comparative effectiveness and safety evaluation across many drugs and outcomes from observational data encompassing millions of patients, while minimising inherent bias. Using this framework, we did a systematic, large-scale study under a new-user cohort design to estimate the relative risks of three primary (acute myocardial infarction, hospitalisation for heart failure, and stroke) and six secondary

effectiveness and 46 safety outcomes comparing all first-line classes across a global network of six administrative claims and three electronic health record databases. The framework addressed residual confounding, publication bias, and p-hacking using large-scale propensity adjustment, a large set of control outcomes, and full disclosure of hypotheses tested.

**Findings:**

Using 4.9 million patients, we generated 22 000 calibrated, propensity-score-adjusted hazard ratios (HRs) comparing all classes and outcomes across databases. Most estimates revealed no effectiveness differences between classes; however, thiazide or thiazide-like diuretics showed better primary effectiveness than angiotensin-converting enzyme inhibitors: acute myocardial infarction (HR 0.84, 95% CI 0.75-0.95), hospitalisation for heart failure (0.83, 0.74-0.95), and stroke (0.83, 0.74-0.95) risk while on initial treatment. Safety profiles also favoured thiazide or thiazide-like diuretics over

angiotensin-converting enzyme inhibitors. The non-dihydropyridine calcium channel blockers were significantly inferior to the other four classes.

**Interpretation:**

This comprehensive framework introduces a new way of doing observational health-care science at scale. The approach supports equivalence between drug classes for initiating monotherapy for hypertension—in keeping with current guidelines, with the exception of thiazide or thiazide-like diuretics superiority to angiotensin-converting enzyme inhibitors and the inferiority of non-dihydropyridine calcium channel blockers.

**Funding:**

US National Science Foundation, US National Institutes of Health, Janssen Research & Development, IQVIA, South Korean Ministry of Health & Welfare, Australian National Health and Medical Research Council.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32317-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32317-7/fulltext)

## Farmacologie

### Endométriose douloureuse: les choix de traitement

En absence de projet de grossesse : médicaments de la douleur tels que les AINS ou le paracétamol, voire contraception hormonale ou dispositif intra-utérin au lévonorgestrel.

L'endométriose, c'est-à-dire la présence anormale d'amas de cellules de muqueuse utérine en dehors de l'utérus, est une cause fréquente de douleurs pelviennes survenant durant les règles. Chez certaines femmes, l'endométriose est très douloureuse et de ce fait très invalidante. L'endométriose ne semble pas s'aggraver au cours du temps. En général, les symptômes diminuent au cours d'une grossesse et après la ménopause.

Selon une synthèse d'études, l'échographie endovaginale ou l'IRM ne permettent pas de

visualiser les lésions d'endométriose chez au moins 20 % des femmes qui en sont atteintes. L'échographie est néanmoins utile pour écarter d'autres diagnostics.

Un éventuel projet de grossesse limite les options thérapeutiques et justifie de prendre d'emblée l'avis d'une équipe spécialisée.

Chez une femme qui ne souhaite pas de grossesse dans un avenir proche, et dont les seuls symptômes sont des douleurs soulagées par des antalgiques simples (paracétamol, ibuprofène ou naproxène) ou par une contraception hormonale, il n'est pas indispensable de confirmer le diagnostic.

Selon des essais cliniques de bonne qualité, une contraception estroprogestative orale ou

un progestatif non associé par voie orale à fortes doses en prise continue sont plus efficaces qu'un placebo pour soulager les douleurs. Trois autres essais sont en faveur d'une efficacité antalgique d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel (Mirena<sup>®</sup> ou autre).

En pratique, chez les femmes qui ont des douleurs pelviennes lors des règles, sans trouble évocateur d'endométriose profonde et sans projet de grossesse à court terme, une confirmation du diagnostic n'est pas indispensable pour proposer diverses options qui soulagent ces douleurs.

©Prescrire 1er novembre 2019

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/57638/0/NewsDetails.aspx>

---

### Aspirine: intérêt incertain en prévention d'un premier accident cardiovasculaire

Une synthèse d'essais cliniques publiée en 2019 confirme les données connues : l'aspirine évite quelques accidents vasculaires non mortels au prix d'un surcroît d'hémorragies graves ; sans réduire ni la mortalité totale, ni la mortalité cardiovasculaire.

En 2010, l'évaluation de l'aspirine en prévention d'un premier accident cardiovasculaire a montré une balance bénéfices-risques incertaine : diminution probable de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les femmes et des infarctus du myocarde chez les hommes, sans effet sur la mortalité

totale ou cardiovasculaire, et au prix d'un surcroît d'hémorragies.

Une synthèse d'essais cliniques publiée en 2019 a actualisé ces données d'évaluation. Ont été recensés 13 essais randomisés ayant inclus au total plus de 160 000 personnes sans maladie cardiovasculaire connue. Ces essais ont comparé un traitement d'au moins un an par aspirine (entre 75 mg et 100 mg par jour dans la majorité des essais) versus placebo ou absence de traitement. Les essais ont duré entre 4 ans et 13 ans. Le traitement par aspirine n'a réduit ni la mortalité totale, ni la mortalité cardiovasculaire. L'aspirine a évité 1 infarctus

du myocarde pour environ 360 personnes traitées, et un AVC ischémique pour environ 540 personnes traitées, sans diminuer le nombre total d'AVC.

Les résultats ont été voisins des résultats globaux chez les patients diabétiques et chez les personnes à risque cardiovasculaire élevé.

Selon cette synthèse d'essais, la prise d'aspirine n'a pas été associée à une réduction du risque de cancer, ni à une moindre mortalité par cancer, contrairement à l'hypothèse d'un rôle préventif de l'aspirine sur certains cancers émise dans les années 2000.



Les résultats de la méta-analyse de 2019 vont dans le même sens que les données de 2010 : la balance bénéfices-risques de l'aspirine en

prévention d'un premier accident cardiovasculaire dans la population générale reste incertaine.

©Prescrire 1er novembre 2019

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/57648/0/NewsDetails.aspx>

---

## Gastroenterologie

### NICE guidelines voor colitis ulcerosa

#### What's new in the guidance

New recommendations on inducing remission in people with mild to moderate ulcerative colitis

Classifying the extents of ulcerative colitis by grouping left sided disease and proctosigmoiditis, to more closely reflect current practice

In people with proctitis, proctosigmoiditis, or left sided disease, offer a topical aminosalicylate as first line treatment

In people with extensive disease, offer a topical aminosalicylate and a high dose oral aminosalicylate as first line treatment

Courses of oral corticosteroids should be time limited (normally 4-8 weeks depending on the steroid)

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease of the rectum and colon characterised by mucosal inflammation, resulting in symptoms of diarrhoea (both soft stool and an increased frequency of defecation), rectal bleeding, an urgent need to defecate, and abdominal pain.

The condition usually affects the rectum and a variable extent of the colon proximal to the rectum. Inflammation of the rectum is

referred to as proctitis, and inflammation of the rectum and sigmoid as proctosigmoiditis. Left sided colitis refers to disease involving the colon distal to the splenic flexure. Extensive colitis affects the colon proximal to the splenic flexure, and includes pan-colitis, where the whole colon is involved.

The most widely used drugs for inducing remission in people with mild to moderate ulcerative colitis are aminosalicylates and corticosteroids. Choice of treatment depends on the extent of disease (proctitis, proctosigmoiditis, left sided colitis, extensive colitis), mechanism of action, route of administration, site and mechanism of drug release, dose, duration, cost of treatment, and patient preference.

This article summarises recent recommendations from the update of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline for the management of ulcerative colitis in children, young people, and adults.<sup>1</sup> The update focuses on inducing remission in people with mild to moderate ulcerative colitis. All other areas of the guideline, such as surgery, maintenance of remission, and monitoring remain unchanged and are not covered here. Full details of the evidence, a complete list of all recommendations in the guideline, and the

clinical pathway are available on the NICE website ([www.nice.org.uk/guidance/ng130](http://www.nice.org.uk/guidance/ng130)).

This update is most relevant to specialists involved in prescribing treatments for people with ulcerative colitis but it is also important for primary care practitioners to be aware of what treatments patients may be receiving to manage this chronic condition.

#### Why did the guidance need updating?

Since publication of the previous guidance in 2013, a surveillance review identified new trial evidence for medicines to induce remission in people with mild to moderate ulcerative colitis, leading to the decision to update this area of the guideline.

The updated recommendations for inducing remission in people with mild to moderate ulcerative colitis are based on systematic reviews and a series of network meta-analyses of randomised controlled trials, an original cost effectiveness model, and the Guideline Committee's (GC) experience and opinion of what constitutes good practice. Evidence levels for the recommendations are given in italics in square brackets.

## Recommendations

Inducing remission in people with mild to moderate proctitis

To induce remission in people with a mild to moderate first presentation or inflammatory exacerbation of proctitis, offer a topical aminosalicylate as first line treatment. [Based on moderate quality evidence from randomised controlled trials and an original cost effectiveness model]

If remission is not achieved within four weeks, consider adding an oral aminosalicylate. [Based on an original cost effectiveness model using indirect low quality evidence from randomised controlled trials in a greater extent of disease and the experience and opinion of the GC]

If further treatment is needed, consider adding a time limited course of a topical or an oral corticosteroid. [Based on the experience and opinion of the GC]

### **For people who decline a topical aminosalicylate:**

Consider an oral aminosalicylate as first line treatment, and explain that this is not as effective as a topical aminosalicylate [Based on low quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

If remission is not achieved within four weeks, consider adding a time limited course of a topical or an oral corticosteroid. [Based on indirect low quality evidence in a greater extent of disease and experience and opinion of the GC]

For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time limited course of a topical or an oral corticosteroid. [Based on the experience and opinion of the GC and indirect evidence from low to high quality randomised controlled trials in a greater extent of disease]

Inducing remission in people with mild to moderate proctosigmoiditis and left sided ulcerative colitis

To induce remission in people with a mild to moderate first presentation or inflammatory exacerbation of proctosigmoiditis or left sided ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate as first line treatment. [Based on high quality evidence from randomised controlled trials and an original cost effectiveness model]

If remission is not achieved within four weeks, consider:

Adding a high dose oral aminosalicylate to the topical aminosalicylate or

Switching to a high dose oral aminosalicylate and a time limited course of a topical corticosteroid. [Based on low to high quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

If further treatment is needed, stop topical treatments and offer an oral aminosalicylate and a time limited course of an oral corticosteroid. [Based on high quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

### **For people who decline any topical treatment:**

Consider a high dose oral aminosalicylate alone, and explain that this is not as effective as a topical aminosalicylate

If remission is not achieved within four weeks, offer a time limited course of an oral corticosteroid in addition to the high dose aminosalicylate. [Based on low to high quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time limited course of a topical or an oral corticosteroid. [Based on low to high quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

Inducing remission in people with mild to moderate extensive disease

To induce remission in people with a mild to moderate first presentation or inflammatory exacerbation of extensive ulcerative colitis, offer a topical aminosalicylate and a high dose oral aminosalicylate as first line treatment. [Based on low to moderate quality evidence from a randomised controlled trial and an original cost effectiveness model]

If remission is not achieved within four weeks, stop the topical aminosalicylate and offer a high dose oral aminosalicylate with a time limited course of an oral corticosteroid. [Based on low to moderate quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

For people who cannot tolerate aminosalicylates, consider a time limited course of an oral corticosteroid. [Based on low to moderate quality evidence from randomised controlled trials and the experience and opinion of the GC]

#### Future research:

The following were identified as important questions for future research:

- In a mild to moderate first presentation or inflammatory exacerbation of proctitis that

is resistant to standard treatment, what is the effectiveness of topical immunomodulators, such as tacrolimus, in achieving clinical remission and what is the most effective formulation (suppository/ointment)?

- What is the effectiveness of oral tacrolimus and systemic (intramuscular/subcutaneous/oral) methotrexate in the induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis unresponsive to aminosalicylates?

- What is the clinical and cost effectiveness of prednisolone, budesonide, and beclomethasone in addition to aminosalicylates compared with each other and with aminosalicylate monotherapy for the induction of remission for people with mild to moderate ulcerative colitis?

<https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5897>

---

## NICE guidelines: welke medicatie voor preventie van herval na operatie voor ziekte van Crohn?

### What you need to know

This guideline update focuses on maintaining remission in people with ileocolonic Crohn's disease who have had complete macroscopic resection within the last three months

Consider azathioprine in combination with up to three months' postoperative metronidazole after complete macroscopic resection of ileocolonic Crohn's disease

Do not offer biologics to maintain remission after surgery

Mercaptopurine and aminosalicylates are no longer recommended to maintain remission after surgery

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease that mainly affects the gastrointestinal tract. Approximately 115 000 people are living with Crohn's in the UK. There is no known cure, so the aim of medical treatment is to induce or maintain absence of symptoms (remission). If symptoms are refractory to

medication, surgical resection may be required. Post-surgical recurrence is common, with approximately 20-40% of patients requiring reoperation within 10 years.

This article summarises recent recommendations from the update of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline for the management of Crohn's disease in children, young people, and adults. The focus of this update is on maintaining remission in people with Crohn's disease after surgery. It does not cover people who have had surgery and are not in remission—for example, people who have active disease at other sites.

All other areas of the guideline, such as induction of remission and surgery, remain unchanged and are not covered here. Full details of the evidence, a complete list of all recommendations in the guideline and the clinical pathway are available via the NICE website ([www.nice.org.uk/guidance/ng129](http://www.nice.org.uk/guidance/ng129)).

This update is most relevant to specialists involved in prescribing treatments for people with Crohn's disease but it is also important for primary care practitioners to be aware of what treatments patients may be receiving to manage this chronic condition.

### Why did the guidance need updating?

Since publication of the previous guidance in 2012, new trial evidence has become available, particularly on the use of biologic agents to maintain remission in people with Crohn's disease after surgery, prompting the need to evaluate their clinical and cost effectiveness in this setting. There is also variation in practice with respect to the use of metronidazole and biologics after surgery.

The updated recommendations for maintaining remission in Crohn's disease after surgery are based on systematic reviews and a series of network meta-analyses of randomised controlled trials, an original cost effectiveness model, and the Guideline Committee's (GC)

experience and opinion of what constitutes good practice.

The systematic review identified 11 new trials that were published since the previous version of the guideline. Network meta-analysis found that mercaptopurine and the biologic agents infliximab and adalimumab are effective in reducing endoscopic relapse rates compared with placebo, but the economic analysis concluded that these treatments are not cost effective at current prices.

In this summary of the guidelines, evidence levels for the updated recommendations are given in italics in square brackets.

### Recommendations

Maintaining remission in Crohn's disease after surgery

The Guideline Committee placed emphasis on endoscopic remission as an objective measure of disease status to guide treatment decisions after surgery.

The following recommendations apply to maintaining remission in people who have undergone complete macroscopic resection, defined as surgical removal of the section of bowel with visible (rather than microscopic) disease.

To maintain remission in people with ileocolonic Crohn's disease who have had complete macroscopic resection within the last three months, consider azathioprine in combination with up to three months' postoperative metronidazole. [Based on very low to moderate quality evidence from randomised controlled trials and an original cost effectiveness model]

Consider azathioprine alone for people who cannot tolerate metronidazole. [Based on very low to low quality evidence from randomised controlled trials, an original cost effectiveness model and the experience and opinion of the GC]

Monitor the effects of azathioprine and metronidazole as advised in the British National Formulary or British National Formulary for

Children. Monitor for neutropenia in people taking azathioprine, even if they have normal thiopurine methyltransferase activity.

Do not offer biologics to maintain remission after complete macroscopic resection of ileocolonic Crohn's disease. [Based on very low to moderate quality evidence from randomised controlled trials and an original cost effectiveness model]

For people who have had surgery and started taking biologics before this guideline was published (May 2019), continue with their current treatment until both they and their NHS healthcare professional agree it is appropriate to change.

Do not offer budesonide to maintain remission in people with ileocolonic Crohn's disease who have had complete macroscopic resection. [Based on very low to low quality evidence from randomised controlled trials and an original cost effectiveness model]

<https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5940>

---

## Orthopedie

### Plaatjesrijk plasma injectie voor achillespeesruptuur?

#### Objective:

To determine whether an injection of platelet rich plasma improves outcomes after acute Achilles tendon rupture.

#### Design:

Randomised, placebo controlled, two arm, parallel group, participant and assessor masked, superiority trial.

#### Setting:

Secondary care trauma units across 19 hospitals in the United Kingdom's health service.

#### Participants:

Recruitment commenced in July 2015 and follow-up was completed in March 2018. 230 adults aged 18 years and over were included, with acute Achilles tendon rupture presenting within 12 days of injury and managed with non-surgical treatment. Exclusions were injury at the insertion or musculotendinous junc-

tion, major leg injury or deformity, diabetes mellitus, platelet or haematological disorder, systemic corticosteroids, anticoagulation treatment, and other contraindicating conditions.

#### **Interventions:**

Participants were randomised 1:1 to platelet rich plasma (n=114) or placebo (dry needle; n=116) injection. All participants received standard rehabilitation care (ankle immobilisation followed by physiotherapy).

#### **Main outcomes and measures:**

Primary outcome was muscle tendon function at 24 weeks, measured objectively with the limb symmetry index (injured/uninjured×100) in maximal work done during the heel rise endurance test (an instrumented measure of repeated single leg heel rises until fatigue). Secondary outcomes included patient reported function (Achilles tendon rupture score), quality of life (short form 12 version 2®), pain (visual analogue scale), goal attainment (patient specific functional scale), and adverse events. A central laboratory analysed the quality and content of platelet rich plasma. Analyses were by modified intention to treat.

#### **Results:**

Participants were 46 years old on average, and 57 (25%) of 230 were female. At 24 weeks, 202 (88%) participants completed the heel rise endurance test and 216 (94%) the patient reported outcomes. The platelet rich plasma was of good quality, with expected growth factor content. No difference was detected in muscle tendon function between participants receiving platelet rich plasma injections and those receiving placebo injections (limb symmetry index, mean 34.7% (standard deviation 17.7%) v 38.5% (22.8%); adjusted mean difference -3.9% (95% confidence interval -10.5% to 2.7%)) or in any secondary outcomes or adverse event rates. Complier average causal effect analyses gave similar findings.

#### **Conclusions:**

There is no evidence to indicate that injections of platelet rich plasma can improve objective muscle tendon function, patient reported function, or quality of life after acute Achilles tendon rupture compared with placebo, or that they offer any patient benefit.

#### **What is already known on this topic**

After Achilles tendon rupture, patients experience limitations in activities that load the tendon, resulting in work incapacity and many months off sport and work; accelerating recovery and improving quality of the tissue repair is therefore desirable

Autologous platelet rich plasma containing supraphysiological platelet concentrations from whole blood is used extensively in musculoskeletal medicine

Although platelet rich plasma positively affects cellular and physiological tendon healing under laboratory conditions, quality of clinical efficacy evidence is poor

#### **What this study adds**

There is no evidence to indicate that injections of platelet rich plasma improve objective muscle tendon function, patient reported function, or quality of life after acute Achilles tendon rupture compared with placebo, or that they offer any patient benefit

<https://www.bmj.com/content/367/bmj.l6132>

---

## Reumatologie

### **Prednisolone voor osteoarthritis van de hand?**

#### **Background:**

Hand osteoarthritis is a prevalent joint condition that has a high burden of disease and an unmet medical need for effective therapeutic options. Since local inflammation is recognised as contributing to osteoarthritic

complaints, the Hand Osteoarthritis Prednisolone Efficacy (HOPE) study aimed to investigate the efficacy and safety of short-term prednisolone in patients with painful hand osteoarthritis and synovial inflammation.

#### **Methods:**

The HOPE study is a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. We recruited eligible adults from rheumatology outpatient clinics at two sites in the Netherlands. Patients were considered eligible if they had

symptomatic hand osteoarthritis and signs of inflammation in their distal and proximal interphalangeal (DIP/PIP) joints. For inclusion, patients were required to have four or more DIP/PIP joints with osteoarthritic nodes; at least one DIP/PIP joint with soft swelling or erythema; at least one DIP/PIP joint with a positive power Doppler signal or synovial thickening of at least grade 2 on ultrasound; and finger pain of at least 30 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS) that flared up during a 48-h non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) washout (defined as worsening of finger pain by at least 20 mm on the VAS). Eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive 10 mg prednisolone or placebo orally once daily for 6 weeks, followed by a 2-week tapering scheme, and a 6-week follow-up without study medication. The patients and study team were masked to treatment assignment. The primary endpoint was finger pain, assessed on a VAS, at 6 weeks in participants who had been randomly assigned to groups and attended the baseline visit. This study is registered with the Netherlands Trial Registry, number NTR5263.

#### **Findings:**

We screened patients for enrolment between Dec 3, 2015, and May 31, 2018. Patients completed baseline visits and started treatment between Dec 14, 2015, and July 2, 2018, and the last study visit of the last patient was Oct 4, 2018. Of 149 patients assessed for eligibility, 57 (38%) patients were excluded (predominantly because they did not meet one or several inclusion criteria, most often because of an absence of synovial inflammation or of flare-ups after NSAID washout) and 92 (62%) patients were eligible for inclusion. We randomly assigned 46 (50%) patients to receive prednisolone and 46 (50%) patients to receive placebo, all of whom were included in the modified intention-to-treat analysis of the primary endpoint. 42 (91%) patients in the prednisolone group and 42 (91%) in the placebo group completed the 14-week study. The mean change between baseline and week 6 on VAS-reported finger pain was  $-21.5$  (SD 21.7) in the prednisolone group and  $-5.2$  (24.3) in the placebo group, with a mean between-group difference (of prednisolone vs placebo) of  $-16.5$  (95% CI  $-26.1$  to  $-6.9$ ;  $p=0.0007$ ). The number of non-serious adverse events was similar between the groups. Five serious adverse events were reported during our study:

one serious adverse event in the prednisolone group (a myocardial infarction) and four serious adverse events in the placebo group (an infected traumatic leg haematoma that required surgery, bowel surgery, atrial fibrillation that required a pacemaker implantation, and symptomatic uterine myomas that required a hysterectomy). Four (4%) patients discontinued the study because of an adverse event: one (2%) patient receiving prednisolone (for a myocardial infarction) and three (7%) patients receiving placebo (for surgery of the bowel and for an infected leg haematoma and for Lyme disease arthritis of the knee).

#### **Interpretation:**

Treatment with 10 mg prednisolone for 6 weeks is efficacious and safe for the treatment of patients with painful hand osteoarthritis and signs of inflammation. The results of our study provide clinicians with a new short-term treatment option for patients with hand osteoarthritis who report a flare-up of their disease.

#### **Funding:**

Dutch Arthritis Society.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32489-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32489-4/fulltext)

---

## Urologie

### **Benigne prostaathypertrofie: het einde van de klassieke TURP?**

#### **Objective:**

To assess the efficacy and safety of different endoscopic surgical treatments for benign prostatic hyperplasia.

#### **Design:**

Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.

#### **Data sources:**

A comprehensive search of PubMed, Embase, and Cochrane databases from inception to 31 March 2019.



**Study selection:**

Randomised controlled trials comparing vapourisation, resection, and enucleation of the prostate using monopolar, bipolar, or various laser systems (holmium, thulium, potassium titanyl phosphate, or diode) as surgical treatments for benign prostatic hyperplasia. The primary outcomes were the maximal flow rate (Q<sub>max</sub>) and international prostate symptoms score (IPSS) at 12 months after surgical treatment. Secondary outcomes were Q<sub>max</sub> and IPSS values at 6, 24, and 36 months after surgical treatment; perioperative parameters; and surgical complications.

**Data extraction and synthesis:**

Two independent reviewers extracted the study data and performed quality assessments using the Cochrane Risk of Bias Tool. The effect sizes were summarised using weighted mean differences for continuous outcomes and odds ratios for binary outcomes. Frequentist approach to the network meta-analysis was used to estimate comparative effects and safety. Ranking probabilities of each treatment were also calculated.

**Results:**

109 trials with a total of 13 676 participants were identified. Nine surgical treatments were evaluated. Enucleation achieved better Q<sub>max</sub> and IPSS values than resection and vapourisation methods at six and 12 months after surgical treatment, and the difference

maintained up to 24 and 36 months after surgical treatment. For Q<sub>max</sub> at 12 months after surgical treatment, the best three methods compared with monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) were bipolar enucleation (mean difference 2.42 mL/s (95% confidence interval 1.11 to 3.73)), diode laser enucleation (1.86 (-0.17 to 3.88)), and holmium laser enucleation (1.07 (0.07 to 2.08)). The worst performing method was diode laser vapourisation (-1.90 (-5.07 to 1.27)). The results of IPSS at 12 months after treatment were similar to Q<sub>max</sub> at 12 months after treatment. The best three methods, versus monopolar TURP, were diode laser enucleation (mean difference -1.00 (-2.41 to 0.40)), bipolar enucleation (0.87 (-1.80 to 0.07)), and holmium laser enucleation (-0.84 (-1.51 to 0.58)). The worst performing method was diode laser vapourisation (1.30 (-1.16 to 3.76)). Eight new methods were better at controlling bleeding than monopolar TURP, resulting in a shorter catheterisation duration, reduced postoperative haemoglobin decline, fewer clot retention events, and lower blood transfusion rate. However, short term transient urinary incontinence might still be a concern for enucleation methods, compared with resection methods (odds ratio 1.92, 1.39 to 2.65). No substantial inconsistency between direct and indirect evidence was detected in primary or secondary outcomes.

**Conclusion:**

Eight new endoscopic surgical methods for benign prostatic hyperplasia appeared to be superior in safety compared with monopolar TURP. Among these new treatments, enucleation methods showed better Q<sub>max</sub> and IPSS values than vapourisation and resection methods.

**What is already known on this topic**

Monopolar transurethral resection of the prostate has long been the standard treatment of benign prostatic hyperplasia

Many new energy systems (eg, bipolar electrodes, or thulium, holmium, diode, or potassium titanyl phosphate lasers) emerged in 2000, and have been used for transurethral treatment of benign prostatic hyperplasia

**What this study adds**

All endoscopic enucleation methods (including bipolar electrodes, or holmium, thulium, or diode lasers) showed better functional outcomes than vapourisation and resection methods

Eight new surgical methods using bipolar electrode or laser treatments were superior in controlling bleeding (intraoperatively and postoperatively) compared with monopolar transurethral resection of the prostate

<https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5919>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

*Enkele toelichtingen bij de activiteiten van onze commissies MCH Focus:*

*Vesalius Koepel vzw, koepel van Vlaams Brabantse en Brusselse huisartsenkringen vzw - dr. Johan Wuyts, voorzitter.*

*Op 23 december 2019 kwam het werkgroepje Vesalius Koepel bijeen dat de nodige voorbereidingen treft voor het geplande symposium van 7 maart 2020 in het Provinciehuis Leuven rond het thema veiligheid artsen en de samenwerking met politie en justitie. Een nieuwe voorlopige werktitel werd vooropgesteld: “Juridisch gezond? - Realiteit en perceptie in de samenwerking tussen huisartsen, juristen, en politiediensten. Hoe en waar optimaal samenwerken?”*

*Volgende samenkomst Vesalius Koepel vzw zal plaatsvinden op dinsdag, 14 januari 2020 in MCH Leuven.*

### **Geïntegreerde praktijkpremie Huisartsen**

*Het RIZIV informeert dat deze premie vanaf 13 december 2019 kan aangevraagd worden.*

*Via bijgaande link ontvangt u meer info over voorwaarden aanvraag van deze premie:*

[https://www.inami.fgov.be/nl/professionals/individuele zorgverleners/artsen/hulp/geintegreerde-praktijk/Paginas/default.aspx#Wanneer\\_moet\\_u\\_de\\_premie\\_aanvragen?](https://www.inami.fgov.be/nl/professionals/individuele zorgverleners/artsen/hulp/geintegreerde-praktijk/Paginas/default.aspx#Wanneer_moet_u_de_premie_aanvragen?)

*De aanvraagperiode voor de premie 2018 loopt van 13 december 2019 tot en met 8 maart 2020.*

*De premie 2019 zal u kunnen aanvragen van 1 juli 2020 tot en met 31 oktober 2020.*