

Medisch Centrum Huisartsen



Verschijnt maandelijks
Nummer 360

Juni 2020

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Inhoudstafel

Inhoudstafel	2
Editoriaal - Smeulend vuur	3
Nascholingsprogramma academiejaar 2020.....	4
Labomailing: Labo diagnostiek COVID-19	5
Medische artikels	10
Rubriek Pediatrie/Infectieziekten.....	10
Rubriek Cardiologie.....	13
Rubriek Allergie	16
Rubriek Dermatologie	18
Rubriek Werkgeluk / Filosofie	22
Rubriek Medische Ethiek.....	26
MCH Digest.....	29
Draag ik een mondmasker of niet?	29
Cardiovasculair.....	33
Infectieziekten	34
Urologie	36

Editoriaal - Smeulend vuur

De wetenschappers zijn aarzelend over de toekomst van Covid-19 en beschrijven het virus zowaar als een smeulend vuur. Deze poëtische omschrijving doet aan het kampvuur van weleer denken, waarbij we bij het afsluiten van de dag mijmerend in het vuur staarden. Toen al waren we bedacht op wegvliegende gensters die de buurt in de fik konden zetten.

Smeulend vuur, een keer een Nederlands woord in het debat, want het coronavirus levert voluit zijn bijdrage aan de invloed van het Engels in de Nederlandse taal.

Welke onverlaat heeft trouwens een draak zoals 'social distancing' in de markt gezet. Het is dan trouwens ook nog een verkeerd begrip, want het gaat om 'physical distancing'. Telefoneren en videobellen zijn immers alsnog toegelaten, naar de burens roepen mag ook nog. Franstaligen en de Waalse media laten zich daar niet aan vangen en spreken bijv. consequent over 'distance physique' en 'confinement'. Een begrijpbare taal dus voor alle Waalse burgers.

De Engelse uitdrukkingen die hier nu worden gebruikt moeten de geur van wetenschappelijkheid van de beleidsmensen versterken. Die woorden worden wel zeker begrepen door de hippe stedelijke mens, maar ontsnappen wellicht aan heel wat andere mensen, zoals aan de oudere die in slaap dommelt voor de televisie. Afstand bewaren, thuisisolatie, thuiswerken, videobellen, opsporen, contactonderzoek en zelfs aanloopleven ('preteaching') zijn een stuk duidelijker.

Want de communicatie is al niet gemakkelijk en soms warrig door het steeds 'voortschrijdend inzicht', ook al een nieuw begrip voor 'we weten het momenteel ook niet zo goed'. De heropstart communiceren zal nog een stuk moeilijker zijn door de diversiteit van bedrijven en werknemers, wat een ingewikkelde regelgeving mee zal brengen.

Industrie, werkgevers en handelaren worden nerveus en dat is begrijpelijk door de verliezen die zij lijden en door het gebrek aan toekomstvisie. Vandaar ook het lobbywerk om toch te herstarten. Maar ook de werknemers zijn er niet gerust in. Zij vrezen besmettingen en hopen maar niet te zullen behoren tot de 250.000 werklozen (waarvan 70.000 zelfstandigen), die verwacht worden na corona. Internetgiganten dreigen de lokale industrie en handelaren in verdrukking te brengen.

Een ongeluk komt nooit alleen zegt men dan, de klimaatcrisis is immers niet met vakantie. Want een tweede plaag dient zich aan: de droogte. In het oude Egypte hadden ze zeven plagen, dus we hebben nog wat te gaan. Nu mogen in sommige streken de zwembaden niet meer gevuld worden. Maar het zal misschien bijdragen tot begrip voor de klimaatvluchtelingen.

Het hernemen van de economische activiteit zal zijn prijs hebben. Het sociaal bloedbad zal meer en meer zichtbaar worden: armoede, werkloosheid, depressie. De daling van de koopkracht is nu al zichtbaar en de sociale ongelijkheid nog meer nadrukkelijk. We worden er weer aan herinnerd dat 1,8 miljoen mensen in België onder de armoedegrens leven en dat 1 miljoen mensen er maar net boven zitten. Schrok zelf van de cijfers. Dat zijn ook in de toekomst de eerste slachtoffers van het Mattheuseffect (vrij naar de bijbel: al het water stroomt naar de zee). Misschien zal de economische crisis meer doden meebrengen dan Covid-19.

Sociale onrust kan een kritische grens bereiken: het smeulend vuur dat nu bestaat kan ook sociaal ontvlammen wanneer die grens wordt bereikt, cf. de Franse revolutie. Burgers zullen uitkijken naar de inspiratie van politici die leiderschap zullen moeten tonen en die gelijk een droom aanbieden voor de toekomst. Zeker jongeren kunnen niet zonder dromen. Maar het zal wel realistisch moeten blijven. Zonder eerlijk en duidelijk communiceren over het waarom van de maatregelen zal het niet lukken.

Dr. Karel De Koker

Nascholingsprogramma academiejaar 2020

Om in COVID-tijden de mogelijkheid te bieden om deel te nemen aan het MCH-nascholingsaanbod, organiseren wij onze nascholingen van dinsdag 09/06/20 en donderdag 18/06/20 digitaal onder de vorm van een webinar. De webinar is volledig gratis en wordt geaccrediteerd.

1. Werkgroep Huisartsen MIDDAGNASCHOLING M.C.H. (verantwoordelijke dr. Hendrik De Vis) - Tweede dinsdag van de maand -
Webinar: digitale sessie via Zoom - Aanvang: 12.00u.

09.06.2020 Titel: De juiste laboratoriumtest voor de juiste patiënt: hoe kunnen we ongepaste laboratoriumtesten vermijden en welke invloed heeft dit op diagnostiek? De resultaten van de ELMO studie
Sprekers: dr. Nicolas Delvaux, ACHG, Christophe Indevuyst, klinisch bioloog MCH
Moderator: dr. Hendrik De Vis

1. Werkgroep Huisartsen Nascholingscyclus (verantwoordelijke Prof. dr. Birgitte Schoenmakers) - Derde donderdag van de maand -
Webinar: digitale sessie via Zoom - Aanvang: 20.00u.

18.06.2020 Titel: Post COVID hersteltraject
Spreker: dr. Gijs Van Pottelbergh
Moderator: prof. dr. Birgitte Schoenmakers

Labomailing: Labo diagnostiek COVID-19

Bloedonderzoek

- Compleet - formule

Een courante bevinding bij COVID-19 is een **absolute lymfocytopenie** (Cave: ook mogelijk bij andere virale infecties, inname medicatie, chronisch inflammatoire/ auto-immuunaandoeningen, beenmergaandoeningen, malnutritie, ethylabuse...).

Het leukocytenaantal is meestal normaal. In de minderheid van de gevallen is er een leukopenie of leukocytose aanwezig.

Neutrofilie kan gezien worden i.v.m. een bacteriële surinfectie, wat echter weinig voorkomt bij COVID-19. Bloedplaatjes zijn meestal normaal.

- Stolling

Hypercoagulatie kan voorkomen met verhoogd **fibrinogeen** en **D-dimeren** geassocieerd met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolieën (dit i.v.m. een DIC = diffuse intravasale coagulatie, welke een verbruikskoagulopathie is met verlaagd fibrinogeen en bloedplaatjes en gestegen D-dimeren maar waarbij er een verhoogd risico is op bloeding). PT en aPTT zijn meestal normaal, soms licht verlengd.

- Levertesten

Transaminasen zijn vaak **gestegen** t.g.v. een virale hepatitis.

- Inflammatoire parameters

Vaak is er een **stijging van ferritine, CRP en sedimentatie**, welke meestal fors gestegen zijn bij een ernstig zieke patiënt.

- Andere

LDH, CK en troponines kunnen gestegen zijn, meestal bij ernstig zieke patiënten.

Sommige van deze labobevindingen, zoals fors verhoogde D-dimeren en ernstige lymfocytopenie (vaak progressieve daling van de lymfocyten) werden geassocieerd met een ernstig ziektebeeld en een hogere kans op mortaliteit. Andere minder gunstige parameters voor outcome zijn gestegen troponines, CK, PT en acute nierinsufficiëntie. (1)

Routinescreening met bovenstaande testen is echter **niet** noodzakelijk bij vermoeden van een COVID-19 infectie bij een minder zieke patiënt. **Bovenstaande afwijkingen** worden **voornamelijk gezien bij ernstig zieke patiënten** en zullen dus vooral van belang zijn bij de follow-up van een gehospitaliseerde patiënt.

Het is belangrijk te benadrukken dat bovenstaande labobevindingen **ook** vaak worden waargenomen **bij andere virale infecties** en dus niet specifiek zijn voor COVID-19.

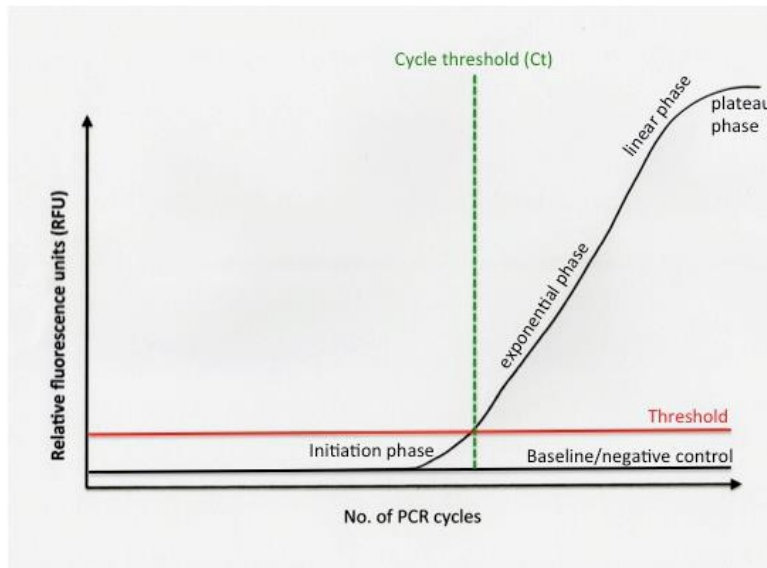
PCR (viraal RNA) op nasofaryngeale wisser

Deze test spoort de aanwezigheid van viraal RNA op. Viraal RNA is reeds detecteerbaar tijdens de asymptomatische fase. **Virale RNA levels zijn het hoogst net voor het ontstaan van de symptomen** en dalen tijdens het verloop van de 1e week. Hoelang de PCR positief blijft, is onduidelijk. De PCR zou gemiddeld gezien langer positief zijn bij ernstig zieke patiënten (in uitzonderlijke gevallen zelfs positief gebleken tot 42 dagen). Maar ook asymptomatische patiënten kunnen soms positief testen gedurende een aantal weken. **De aanwezigheid van viraal RNA (positieve PCR) betekent echter niet dat er nog een infectieus virus aanwezig is en dat de patiënt nog besmettelijk is!**

Hoelang de patiënt besmettelijk is voor de omgeving, is onzeker. Gesuggereerd wordt dat de patiënt besmettelijk is van 2-3 dagen voor het ontstaan van de symptomen met een piek op de eerste dag, waarbij besmettelijkheid terug afneemt in de daaropvolgende week. Ook asymptomatische patiënten zijn besmettelijk. Er werd tot nu toe echter geen enkele casus gedocumenteerd waarbij het infectieus virus nog kon worden aangetoond 9 dagen na het ontstaan van de symptomen. (1,2,3)

SARS-CoV-2 RNA wordt gedetecteerd na staalysis, waarbij nucleïnezuren vrijkomen uit de cellen en worden opgezuiverd en waarbij nadien bepaalde targets in het SARS-CoV-2 genoom worden geamplificeerd.

Het fluorescentiesignaal dat bekomen wordt, wordt vergeleken met een vooraf vastgestelde cutoff (threshold). Het punt waarbij het fluorescentiesignaal de cutoff overstijgt, wordt Cycle Threshold (CT) genoemd. Hoe sneller deze cutoff (minder PCR cycli) wordt overschreden, hoe lager de CT en hoe hoger de hoeveelheid RNA aanwezig in de reactie. (4)



Een positieve test toont de aanwezigheid van SARS-CoV-2 RNA aan en bevestigt de diagnose van COVID-19. Ondanks **de hoge gevoeligheid van de PCR test (tot 98%)** zijn vals negatieve resultaten mogelijk, vandaar dat bij een klinisch sterk verdacht geval de test best herhaald wordt.

Een staal bekomen uit de lagere luchtwegen (via BAL) zal de hoogste viral load hebben met dus een hogere kans op detectie. Het viraal RNA level is lager bij orale swabs in vergelijking met nasale swabs vandaar de voorkeur voor nasofaryngeale afname. (1)

Antigentesten op nasofaryngeale wisser

Antigentesten zijn eveneens positief in de eerste fase van de infectie, maar worden momenteel **niet uitgevoerd gezien de veel lagere sensitiviteit** (+/- 60% in een ernstig zieke patiëntenpopulatie) wanneer vergeleken met PCR. Bovendien dienen negatieve en twijfelachtige resultaten steeds geconfirmeerd te worden met PCR.

Antistof testen in serum

Hierbij worden IgG antistoffen opgespoord tegen SARS-CoV-2 welke goed detecteerbaar zijn **vanaf 14 dagen na het ontstaan van de symptomen**. Deze testen kunnen dus een semi-recente infectie (>14 dagen) of een doorgemaakte infectie vaststellen maar hebben geen plaats in het acute ziekteverloop. Het testen van SARS-CoV-2 IgM antistoffen heeft geen bijkomende waarde gezien deze antistoffen ongeveer gelijktijdig opkomen met IgG en de sensitiviteit van de testen lager is gebleken.

Het MCH beschikt over meerdere platformen om de analyse uit te voeren.

De huidige IgG antistof test (LIAISON® SARS-CoV-2 S1/S2 IgG) die gebruikt wordt in ons labo **heeft een hoge gevoeligheid**. Bij +/- 97% van de patiënten met een bewezen COVID-19 infectie (via PCR en/of CT) werden na 14 dagen antistoffen gedetecteerd. In 3% van de gevallen was het resultaat vals negatief. Studies vonden echter voornamelijk plaats bij gehospitaliseerde patiënten. Verwacht wordt dat de gevoeligheid van deze test in een populatie die de ziekte mild of asymptomatisch heeft doorgemaakt toch een stuk lager ligt. Studies ontbreken echter op dit ogenblik. (5)

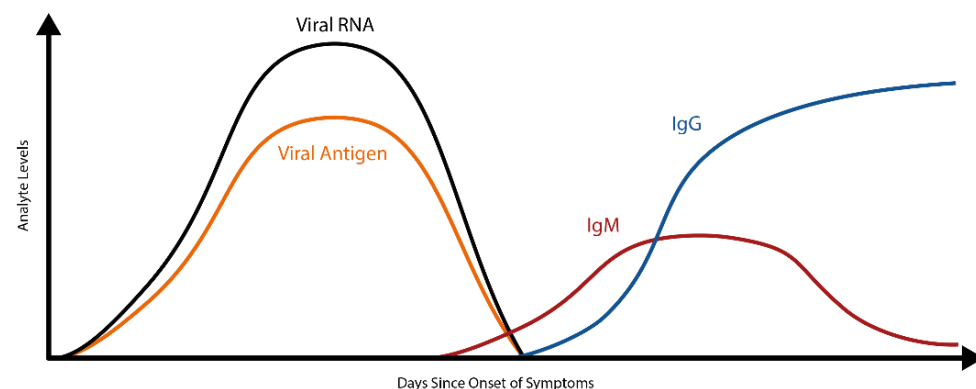
De cutoff waarde om van een positief resultaat te kunnen spreken, ligt bij de huidig gebruikte antistof test in ons labo vrij hoog om zo een hoge specificiteit te kunnen garanderen en dus vals positieve resultaten (tgv. andere virale infecties, auto-immuunziekten...) te vermijden.

Een positieve antistof test (>15 U/mL) toont dus aan dat de patiënt met heel hoge waarschijnlijkheid werd blootgesteld aan het virus (gezien de hoge specificiteit van de test). Of de antistoffen ook beschermend werken, vanaf welke titer en voor hoelang, is nog onduidelijk. Eveneens kan niet bepaald worden of de patiënt nog infectieus of postinfectieus is.

Patiënten met antistofwaarden in de grijze zone (12-15 U/mL) kunnen mogelijks in contact geweest zijn met het virus, maar zonder dit met zekerheid te kunnen stellen.

Bij een negatief resultaat kunnen geen antistoffen (<3,8 U/mL) aangetoond worden of slechts een laag niveau aan antistoffen (<12 U/mL), mogelijks tgv. Covid-19. Bij een negatief resultaat kan een doorgemaakte infectie alsnog niet worden uitgesloten. Er zijn patiënten die ernstig ziek zijn geweest en waarbij de PCR positief was, maar waarbij geen antilichamen konden worden gedetecteerd. Het is mogelijk dat

de IgG's pas later verschijnen (en op tijdstip van testen nog negatief zijn) of op het ogenblik van testen reeds verdwenen zijn. Maar ook hier is nog weinig over gekend.



Indicatie voor aanvragen/ terugbetaling PCR testen en antistof testen

1 PCR

Indicatie voor testen is beschreven in de procedurerichtlijn gepubliceerd op de website van Sciensano en wijzigt regelmatig. (6) Een eForm of aanvraagformulier van het referentiecentrum dient afgedrukt te worden en met het staal mee opgestuurd te worden naar het labo.

2 Antistof testen

Deze testen zullen **enkel worden terugbetaald onder de volgende indicaties** (verschenen op 20/05/2020 op de website van Sciensano) **én pas van zodra het koninklijk besluit gepubliceerd zal worden** in het Belgisch Staatsblad.

- Gehospitaliseerde patiënten die voldoen aan de definitie van een mogelijk geval EN waarbij de CT Thorax suggestief is voor COVID-19, maar de PCR-test negatief is. De serologie wordt uitgevoerd minstens 7 dagen na het begin van de symptomen.
- Ambulante of gehospitaliseerde patiënten die een **langdurig klinisch** beeld suggestief voor COVID19 vertonen, **maar waarvan de PCR-test negatief is, of die niet getest konden worden binnen de 7 dagen na het begin van de symptomen**. De serologie wordt minstens 14 dagen na het begin van de symptomen uitgevoerd.
- In het kader van de differentiële diagnose bij een **atypische klinische presentatie**. De serologie wordt uitgevoerd minstens 14 dagen na het begin van de symptomen.

- Om de serologische status te onderzoeken bij het **zorgpersoneel** en het personeel in de ziekenhuizen/diensten of collectiviteiten met een hoog risico op blootstelling aan COVID-19 (COVID afdelingen of rusthuizen) in het kader van het lokale risicomanagement. (6)

In Lab Online werd een extra tabblad aangemaakt om COVID-19 serologie aan te vragen. Eén van de indicaties dient aangekruist te worden in Lab Online of dient vermeld te worden op het papieren aanvraagformulier.

Screening van asymptomatische patiënten OF van patiënten die mogelijks of bevestigd COVID-19 in het verleden hebben doorgemaakt valt dus niet onder de testindicatie.

Verplichte melding

- **Alle mogelijke gevallen** dienen verplicht gemeld te worden via het eFormulier COVID-19: ‘labo-aanvraag bij vermoeden van SARS-CoV-2’ dat geïntegreerd werd in de software voor huisartsen.
- **Overlijdens buiten ziekenhuis of woonzorgcentra** dienen gemeld te worden door huisartsen. (6)

Referenties

- Uptodate : ‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis and prevention.’
- Uptodate : ‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Infection control in health care and home settings.’
- https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
- https://w1.uzleuven.be/labo/LAG/LAG_Labogids/CMOL/LABA-AL041-AN62.pdf
- https://www.diasorin.com/sites/default/files/allegati/liasonr_sars-cov-2_s1s2_igg_brochure.pdf.pdf
- https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_Case%20definition_Testing_NL.pdf

Ilja Depoortere, Britt Van Meensel

Rubriek Pediatrie/Infectieziekten

Kinkhoestvaccinatie: best opstarten tijdens de zwangerschap of na de geboorte?

De diagnose kinkhoest is er eentje die gemakkelijk gemist wordt omdat ze niet altijd meteen duidelijk is en laboratoriumonderzoek vereist, en dat maakt dat er o.a. voor de huisarts oplettendheid geboden is en blijft.

Beschouwing:

Gaat om een meldingsplichtige infectieziekte die veroorzaakt wordt door ***Bordetella pertussis*** of ***Bordetella parapertussis***:

- Wordt gekenmerkt door langdurige hevige hoestbuien.
- Nochtans is dit kenmerk in de praktijk niet altijd onderscheidend.

Kinkhoest is voor de meeste mensen vooral vervelend, want de diagnose heeft voor hen geen klinische consequenties. Voor kinderen echter kan de infectie levensbedreigend zijn: zo hebben niet of gedeeltelijk gevaccineerde zuigelingen jonger dan 1 jaar een verhoogd risico op complicaties, type pneumonie, otitis media of cerebrale schade door hypoxie of apneu tijdens de hoestbuien. Kinderen

met ernstige comorbiditeit zoals hart- en longafwijkingen hebben ook een grotere kans op complicaties.

Juist bij deze patiënten en hun ouders, broertjes of zusjes is het zaak om laboratoriumonderzoek te doen zodat de verwekker tijdig (preventief) bestreden kan worden met AB.

Dan rest in de dagelijkse praktijk vaak de vraag of je dit doet bij elke hoest en bij elke termijn van hoesten, bij elke presentatie op het spreekuur of bvb. pas na een aantal weken?

Het lijkt dus zinvol om de kinkhoestvaccinatie voor zwangeren op te nemen in het rijksvaccinatieprogramma omwille van deze diagnostische uitdagingen.

Enkele cijfers:

Het gaat om de meest gemelde infectieziekte.

Jaarlijks worden er vier- tot achtduizend kinkhoestgevallen gemeld bij de Nederlandse GGD's

Een ziekenhuisopname is nodig voor 250 tot 500 gevallen.

De incidentie ligt bij kinderen jonger dan 4 jaar in de huisartsenpraktijk het hoogst,

namelijk ongeveer 4 per 1000 patiënten per jaar.

Tijdens een recent Europees onderzoek onder 3000 volwassenen die de huisarts consulteerden omwille van acute hoest bleek 3% kinkhoest te hebben (in Nederland 2,2%).

In Nederland overleden in 2016 zes mensen aan kinkhoest en drie van hen waren nog niet gevaccineerde zuigelingen.

Klinisch beeld:

Men onderscheidt van oudsher drie fasen: De ***catarrale*** fase: lijkt op een virale bovenste luchtwegeninfectie en duurt één tot twee weken.

De paroxismale fase:

- Hier treden hoestaanvallen op tot wel vijftien expiratoire hoeststoten.
- Ze worden gevolgd door een piepende en gierende ademhaling.
- Soms gaat dit gepaard met kokhalzen of braken en het opgeven van taai, helder sputum.
- De oorzaak van de hoestaanvallen ligt bij het Pertussistoxine, dat lokale weefselnecrose veroorzaakt.

De *reconvalescentie* fase:

- Volgt drie tot vier weken na de paroxismale fase, en kan weken tot maanden duren.
- Hier wordt het hoesten minder intens en lossen.

In de catarrale fase kunnen bij zuigelingen specifieke symptomen op de voorgrond staan, zoals voedingsstoornissen en niet goed groeien. Het hoesten kan bij pasgeborenen en prematuren zelfs volledig ontbreken, terwijl de kenmerken apneus en cyanose zijn.

Het beeld kan bij personen die gedeeltelijk immuun zijn (gevaccineerde kinderen, volwassenen) milder zijn met als enige symptoom langdurig hoesten.

Diagnosestelling:

Men weet niet precies hoe vaak de klassieke drie fasen zich voordoen, vermits kinkhoest in de catarrale fase klinisch niet te onderscheiden valt van een gewone verkoudheid: de lange duur van het hoesten (meer dan 3 weken) en de hoeststoten met 'kinkende' ademhaling die vaak pas na 2 weken ontstaan lijken juist de betrouwbaarste klinische kenmerken.

Dit maakt dat deze termijn te lang is om de besmetting van een zuigeling of zwangere vrouw in de directe omgeving te voorkomen.

De ziekteduur bepaalt de diagnostische methode:

- Is het beloop korter dan 3 weken, dan geldt het advies om een PCR te doen op een uitstrijk van de nasofarynx.
- Bloedonderzoek is de eerste keus als de klachten langer duren dan 3 weken.

Bij korter bestaande klachten kan een negatieve serologie ten onrechte de indruk wekken dat er geen sprake is van kinkhoest, en bij kinderen jonger dan 1 jaar moet er overigens altijd een PCR verricht worden.

Onderzoek naar kinkhoest hoeft niet bij iedereen die hoest ingezet worden: over het algemeen adviseert de NHG-Standaard Acut Hoesten een afwachtend beleid. Men zal aan kinkhoest pas denken als het hoesten meer dan twee weken aanhoudt.

In bepaalde gevallen adviseert de NHG-Standaard aanvullend onderzoek:

- Als zich in de omgeving van de hoestende patiënt niet of onvolledig gevaccineerde kinderen jonger dan 1 jaar bevinden.
- Als er vrouwen in de buurt zijn die langer dan 34 weken zwanger zijn.
- Immers, meer dan drie kwart van de geïnfecteerde zuigelingen is besmet door iemand binnen het

eigen gezin, en dan gaat het meestal om de ouders (55%). Iedere patiënt die hoest en in de omgeving verkeert van een risicopatiënt zou men kunnen laten testen op kinkhoest: er is echter geen bewijs dat de kosten opwegen tegen de baten. In elk geval kan de huisarts vragen of er binnen het gezin zuigelingen en hoogzwangeren zijn, zodat de kwetsbare groep in beeld is. Kan ook vragen of andere gezinsleden klachten hebben en of iemand in de omgeving kinkhoest heeft. Meest kwetsbaar zijn zuigelingen die nog niet volledig gevaccineerd zijn, en dan kan het gaan om levensbeschouwelijke redenen of omdat ze jonger zijn dan 5 maanden. Als er binnen het gezin kwetsbare personen aanwezig zijn, is het misschien toch best aangewezen om patiënten die hoesten op kinkhoest te onderzoeken, ook al is er geen stevige wetenschappelijke onderbouwing voor.

Behandeling:

Blijkt een patiënt kinkhoest te hebben en leeft deze samen met kwetsbare personen, dan moeten zowel de patiënt als de omgeving behandeld worden met een AB om secundaire infectie tegen te gaan:

- Zuigelingen jonger dan 1 maand: Claritromycine 2 dd 7,5 mg/kg gedurende 7 dagen.

- Kinderen van 1 maand tot 18 jaar: Azitromycine 1 dd 10 mg/kg gedurende 3 dagen, met een maximum van 500 mg per dag.
- Volwassenen: Azitromycine 1 dd gedurende 3 dagen.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven: Erytromycine 4 dd 500 mg gedurende 7 dagen.

De patiënt is na deze behandeling binnen 5 tot 7 dagen niet meer besmettelijk, maar de behandeling heeft alleen maar zin als de diagnose op tijd gesteld wordt. De beste optie blijft preventie.

Vaccinatiebeleid:

Pas na drie DKTP-vaccinaties hebben zuigelingen voldoende bescherming tegen kinkhoest, d.w.z. dat ze dan 5 maanden oud zijn.

De gezondheidsraad heeft eind 2015 geadviseerd om zwangere vrouwen te vaccineren tussen de 28^e en 32^e week van de zwangerschap: geeft een bescherming van de moeder zelf tegen kinkhoest en ze geeft de antistoffen door aan de ongeboren baby. Deze is dan de eerste maanden na de bevalling ook beschermd. Deze vaccinatie is voor 90-93% effectief, zo blijkt uit Britse onderzoeken:

- Het is wel zo dat vaccinatie tijdens de zwangerschap de antistofrespons tegen de kinkhoestvaccinaties die het kind na de geboorte krijgt dempt.

- De effectiviteit van de vaccinaties wordt echter niet aangetast, immers, de antistofrespons op de boostervaccinatie die 11 tot 12 maanden na de geboorte gegeven wordt, is bij kinderen van gevaccineerde moeders even groot als bij kinderen van ongevaccineerde moeders.

Er is in 2018 besloten om de maternale kinkhoestvaccinatie op te nemen in het programma voor rijksvaccinatie:

- Dit wordt uitgevoerd door de jeugdgezondheidszorg.
- Gebeurt in nauwe lokale samenwerking met verloskundigen, gynaecologen en verloskundig actieve huisartsen.

Alle zwangere vrouwen krijgen vanaf half december 2019 een gratis DKTP-boostervaccinatie aangeboden vanaf week 22 van de zwangerschap, en tot die tijd kunnen zwangeren zich op eigen kosten laten vaccineren bij hun huisarts of GGD.

Na het invoeren van de maternale kinkhoestvaccinatie geldt het advies van de Gezondheidsraad om het vaccinatieschema voor zuigelingen in te korten:

- Deze vaccinatie biedt immers aan het kind de eerste drie maanden een goede bescherming.
- Een 3-5-11-schema zou dan volstaan om een basisimmunitet

op te bouwen, ook voor de andere infectieziekten.

Eind 2019 wordt deze aanpassing doorgevoerd, van zodra de maternale kinkhoestvaccinatie formeel opgenomen is in het rijksvaccinatieprogramma. Tevens heeft de Gezondheidsraad zich uitgesproken over vaccinatie van zorgmedewerkers:

- Dit geldt voor hulpverleners die met kwetsbare groepen werken, zoals verloskundigen, kraamverzorgenden, kinderartsen, kinderverpleegkundigen en medewerkers van consultatiebureaus.
- Advies geldt om zich eens in de vijf jaar te laten vaccineren tegen kinkhoest.

Adviezen:

Laagdrempelig onderzoek op kinkhoest is wellicht zinvol bij patiënten die bij de huisarts passeren met de klacht 'hoesten' en regelmatig contact hebben met risicopersonen.

Bij volwassenen zou langer dan twee weken hoesten weerhouden kunnen worden als indicatie voor laboratoriumonderzoek, een advies dat al in 1985 voorgesteld werd door Dr. Lucassen.

De auteurs van de NHG-Standaard Acut Hoesten doen er wellicht best aan om aan het onderdeel 'Anamnese' een item toe

te voegen 'nagaan of in het gezin van de hoester een zuigeling of zwangere vrouw aanwezig is' en de verwijzing naar de LCI-website over kinkhoest een prominenter plaats te geven

Nog een paar veelgestelde vragen ter zake:

Bestaan er dan nog een aantal situaties waarbij de baby toch volgens het oude vaccinatieschema (= DKTP-Hib-HepB-vaccinatie) ingeënt wordt?

- Dat is inderdaad het geval als de moeder niet gevaccineerd is tijdens de zwangerschap of te kort (< 2 weken) voor de bevalling gevaccineerd is.

- Gebeurt ook als de moeder hepatitis B-draagster is of een ziekte heeft of medicatie gebruikt die immunosuppressief werkt.
- Het oude vaccinatieschema van 2, 3, 5 en 11 maanden zal ook gehandhaafd worden als de baby te vroeg geboren is, een wisseltransfusie gehad heeft of als er hiervoor een indicatie gesteld is door een kinderarts.

Welke contra-indicaties zijn er?

- Enige absolute contra-indicatie: allergie voor een van de bestanddelen van het vaccin.

- Bij koorts ($t^{\circ} > 38,0^{\circ} \text{C}$) geldt het advies om de vaccinatie uit te stellen.
- Het vaccin dient bij dames met een verhoogde bloedingneiging, door gebruik van antistolling, hemofilie of ziekte van Willebrand, subcutaan te worden toegediend i.p.v. intramusculair.

Welke zijn de mogelijke bijwerkingen van het kinkhoestvaccin: veelal zijn er milde bijwerkingen zoals slaperigheid, hoofdpijn of een lokale reactie. Ernstige allergische reacties komen zelden voor.

Huisarts & Wetenschap december 2019 pag. 34-36 / 59-60.

Rubriek Cardiologie

'Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries' (MINOCA)

Het myocardinfarct zonder obstructief coronairlijden (MINOCA) komt veel voor en vertoont een brede differentiaaldiagnose:

- 5-10% van alle patiënten met een myocardinfarct vertonen geen obstructief coronair lijden.
- Geen obstructief coronair lijden houdt in: < 50% stenose van de coronairarterieën.

- Gemiddeld zijn patiënten met MINOCA jonger en het gaat vaker om vrouwen.
- Ze hebben ook vaker een infarct zonder ST-elevatie dan patiënten met een myocardinfarct bij obstructief coronair lijden.

Typering van hartinfarcten:

Type-1-myocardinfarct: is doorgaans het gevolg van obstructie van de coronairarterieën door atherosclerotische plaqueruptuur of een dissectie.

Type-2-myocardinfarct: wordt gedefinieerd als een infarct door toegenomen zuurstofbehoefte van het myocard of verminderde zuurstoftoevoer door bvb. anemie of hypoxie. Men kan dus een groot deel van MINOCA scharen onder het type-2-myocardinfarct, maar de scheidingslijn tussen MINOCA en het type 2-infarct is niet altijd even helder, omdat MINOCA zowel een type 1- als type 2-infarct kan zijn.

MINOCA versus obstructief coronair lijden:

In één studie waren de prognose en de kwaliteit van leven vergelijkbaar tussen beide groepen.

In een andere studie hadden patiënten met MINOCA een betere prognose dan patiënten met een infarct op basis van obstructief coronair lijden.

Voor deze tegenstelling zijn er twee mogelijke verklaringen:

- Deels kan dit komen door verschillen tussen de onderzoeksgroepen in deze studies.
- Deels ligt de oorzaak bij de vele mogelijke onderliggende oorzaken van MINOCA.

Etiologie van MINOCA:

Uiteenlopend en kan onderverdeeld worden in coronaire, myocardiale en niet-cardiale oorzaken:

Coronairarterieën als locatie met als oorzaak dissectie, plaqueruptuur, vaatspasme of sympathicomimetica, microvasculaire disfunctie en trombus of embolus.

Myocard als locatie met als oorzaak myocarditis, Takotsubo-cardiomyopathie, hypertensieve hartziekte, overige vormen van cardiomyopathie, tachyarritmieën en cardiotoxines waaronder chemotherapeutica.

Een extracardiale locatie met als oorzaak herseninfarct, longembolie, sepsis en eindstadium van nierfalen.

Handvat voor een diagnostisch stappenplan:

Handhaving van een strikt diagnostisch stappenplan is gezien de verscheidenheid aan mogelijke oorzaken van MINOCA vrijwel onmogelijk.

In feite is dit stappenplan veeleer een houvast dat aan de hand van klinische factoren richting kan geven aan het te voeren beleid op maat.

Volgt eerst een korte schets van de diagnostische mogelijkheden om daarna wat dieper in te gaan op de waarde van de cardiale diagnostiek.

Uitvoering in de praktijk:

Is er sprake van MINOCA, dan geldt het advies om direct na de coronairangiografie een linkerventrikelangiogram te maken. Men kan aanvullende coronaire diagnostiek inzetten, afhankelijk van de klinische presentatie, risicofactoren en medische voorgeschiedenis.

Het gaat dan om een provocatietest met intracoronair acetylcholine, intracoronaire weerstandstesten, intravasculaire echografie (IVUS) en 'optical coherence tomography' (OCT). Leidt dit niet tot een diagnose, dan is het van belang om de anamnese opnieuw af te nemen en het coronairangiogram nogmaals te beoordelen:

- Kan bvb. gaan om een aanvankelijk gemiste occlusie van een coronaire zijtak.

- Betreft mogelijk ook de vaststelling van een subtiele dissectie.

Een volgende stap is een klinisch uitgevoerde transthoracale echocardiografie: zo kan men regionale wandbewegingsstoornissen, belangrijk kleplijden of een cardiale emboliebron in de vorm van een intracardiale trombus of tumor uitsluiten. Ook kan men alzo een atriumseptumdefect of een persistent foramen ovale aantonen.

Men kan bij verdenking op een longembolie overwegen om de D-dimeerwaarde te bepalen of een CT-angiografie te verrichten, conform de geldende richtlijnen.

Linkerventrikelangiogram:

Hiermee kan men nagaan of er sprake is van regionale wandstoornissen of een Takosubo-cardiomyopathie:

- Deze laatste ontstaat waarschijnlijk door verhoogde catecholamineconcentraties.

- Ongeveer 90% van de patiënten zijn postmenopauzale vrouwen, en vaak, maar niet altijd, wordt dit ziektebeeld voorafgegaan door een emotionele of stressvolle gebeurtenis.

Er is bij 80% van patiënten met een takosubo-cardiomyopathie sprake van het apicale type:

- Hierbij treedt voorbijgaande hyperkinesie van de basale wanden op en

akinesie van de overige cardiale segmenten.

° Er zijn echter ook midventriculaire, basale en focale vormen van takotsubo bekend.

Vaak herstelt takotsubo-cardiomyopathie spontaan binnen enkele dagen tot weken, maar bij circa 4% van de patiënten is er een ernstiger beloop met het overlijden als gevolg.

Provocatietest met Acetylcholine:

Een gestoorde coronaire vasoactiviteit kan leiden tot spasmen en bij vermoeden hiervan is een provocatietest met intracoronair acetylcholine aangewezen: Deze test heeft voor coronairspasmen een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 99%.

De intracoronaire provocatietest was in een studie onder 80 patiënten met MINOCA zonder evidente onderliggende oorzaak bij bijna de helft van de patiënten positief.

In deze studie werd de provocatietest direct na de coronairangiografie uitgevoerd en deze vertiep bij alle 80 patiënten ongecompliceerd.

In de praktijk is deze test echter geen standaardtest, omdat de provocatie met

Acetylcholine in eerdere studies soms gepaard ging met levensbedreigende aritmieën.

Cardiale MRI:

Heeft een belangrijke rol in het diagnostisch proces, immers het leidt bij ongeveer 70% van de patiënten tot een diagnose:

- 20% van de patiënten heeft een recent doorgemaakt myocardinfarct.
- 30% vertoont een myocarditis.
- 20% heeft een cardiomyopathie, meestal een Takotsubo-cardiomyopathie.

Men kan de MRI zowel klinisch als poliklinisch uitvoeren, liefst binnen de twee weken.

Men kan hiermee dus differentiëren tussen een doorgemaakt myocardinfarct, myocarditis of een andere vorm van cardiomyopathie.

Aankleuring van het myocard na toediening van Gadolinium is tekenend voor myocardiale schade, oftewel fibrose.

Overige diagnosestelling:

IVUS en OCT (boven vernoemd) zijn andere potentieel zinvolle onderzoeken: betreft intracoronaire beeldvormende

onderzoeken die gebruikt kunnen worden om Atherosclerose, een plaqueruptuur, kwetsbare plaques of een spontane dissectie aan te tonen.

Aan de hand van intracoronaire flow- en weerstandsmetingen kan de microvasculaire functie beoordeeld worden.

Aanvullende laboratoriumdiagnostiek kan tot slot zinvol zijn met het oog op inflammatie, stollingsstoornissen of een longembolie.

Besluit:

MINOCA is een veelvoorkomende bevinding en heeft een grote verscheidenheid aan mogelijke onderliggende oorzaken.

Om een diagnose te stellen en adequate therapie te starten is het verrichten van additionele diagnosestelling belangrijk. Een linkerventrikelangiogram, een provocatietest met intracoronair acetylcholine en een cardiale MRI kunnen afhankelijk van de klinische presentatie, risicofactoren en de medische voorgeschiedenis mede leiden tot de juiste diagnose.

Ned Tijdschr Geneeskd 6 december 2019 pag. 22-30.

Rubriek Allergie

BAT en IgE-gemedieerde voedselallergie

Om een IgE-gemedieerde voedselallergie te diagnosticeren is er een veelbelovende techniek in ontwikkeling, namelijk de basofielenactivatietest (BAT).

Schematische weergave van de werking van BAT:

Niet alleen mestcellen zijn bij een IgE-gemedieerde allergische reactie betrokken, maar ook basofiele granulocyten. Er bevinden zich IgE-receptoren op het celmembraan van basofiele granulocyten, en daaraan kunnen zich IgE-moleculen binden:

- Een allergeen (bvb. een koemelk- of pinda-eiwit) bindt zich aan het membraangebonden IgE.
- Het allergeen kan dan een crosslink (een soort brug) uitlokken tussen 2 IgE-moleculen.
- De basofiele granulocyt wordt dan op zijn beurt geactiveerd en er komt histamine vrij.

Bepaalde eiwitten, zoals CD63, komen bij activatie op het oppervlak van de basofiele granulocyt verhoogd tot expressie. Men voegt bij de BAT het allergeen toe aan het bloed van de patiënt, waarvoor deze vermoedelijk allergisch is, evenals monoklonale antistoffen die met

fluorochroom gelabeld zijn, zoals antistoffen tegen CD63:

- Men meet vervolgens bij middel van flowcytometrie de mate van CD63-expressie.
- Deze geldt als maat voor het aantal geactiveerde basofiele granulocyten.

Mogelijke beperkingen van BAT:

Er kunnen zich logistieke en financiële problemen voordoen omdat een bloedmonster binnen de 24 uur na afname geanalyseerd moet worden in een labo dat beschikt over een flowcytometer en voldoende expertise. Een efficiënte werking wordt ook belemmerd omdat analyse van batches niet of nauwelijks mogelijk is, maar een oplossing hiervoor is de indirecte BAT (of passieve sensibilisatie):

- Men maakt hier gebruik van de granulocyten van een donor.
- De basofiele granulocyten worden vrijgemaakt van IgE en gesensibiliseerd met het IgE van de patiënt.

Indirecte BAT heeft als voordelen dat het bloedmonster langer bewaard kan worden en dat de analyses gefaseerd kunnen uitgevoerd worden.

Waarom is er behoefte aan een nieuwe techniek ?

Men kan met de huidige bloed- en huidpriktesten enkel maar vaststellen of iemand voor bepaalde voedselallergenen gesensibiliseerd is. Ze hebben een hoge sensitiviteit voor sensibilisatie, maar een matige specificiteit voor een klinisch relevante allergie. De drempelwaarde van specifiek IgE, nodig om een positief voorspellende waarde > 95% van een bloedtest te realiseren verschilt per populatie:

- Deze waarde ligt dermate hoog dat een groot deel van de patiënten met een voedselallergie die waarde niet bereikt.
- Hierdoor is de waarde van de bloedtesten beperkt.

Om een voedselallergie te diagnosticeren is de dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatietest de gouden standaard:

- De uitvoering ervan is echter niet zonder risico's (o.a. anafylaxie), en is arbeidsintensief en kostbaar.
- Meestal duren de voedselprovocatietesten 1-2 dagen en ze worden door veel patiënten als belastend ervaren.

Provocatiecentra moeten ook aan bepaalde specifieke veiligheidseisen voldoen, kwestie van adequaat eerste

hulp te kunnen verlenen in geval van een ernstige allergische reactie:

- In Nederland voldoen niet alle provocatiecentra aan deze eisen.
- Mogelijk wordt de test hierdoor te vroeg gestopt om ernstige allergische reacties te vermijden.
- Dientengevolge komt de betrouwbaarheid van de testen dan ook in het gedrang.

De voedselprovocatietest is bovendien beperkt beschikbaar: dit heeft geleid tot (lange) wachtlijsten. Die wachtlijsten zijn echter ook ontstaan omdat de prevalentie van voedselallergieën in de afgelopen decennia aanzienlijk is toegenomen. Dit alles heeft er ook voor gezorgd dat de aan allergie gerelateerde zorgkosten gestegen zijn. Er is dus kortom behoefte aan een veilige, snelle en goedkope test om een voedselallergie te detecteren.

Welke zijn de indicaties ?

De BAT kan ingezet worden om een IgE-gemedieerde voedselallergie te diagnosticeren. De test kan ook een rol spelen in de follow-up, o.a. om te bepalen of een patiënt tolerantie ontwikkelt of om het effect van immuuntherapie te monitoren.

Welke problemen worden hiermee opgelost ?

De uitvoering van BAT neemt slechts 4 uur in beslag en er is geen wachtlijst, dus hoeven patiënten niet onnodig lang een

(vaak duur) allergeenvrij dieet te volgen en wordt het sneller duidelijk of zij een allergie hebben. BAT is tevens veilig, betrouwbaar en patiëntvriendelijk. BAT is bovendien ongeveer 5 keer goedkoper dan een voedselprovocatietest, waardoor de aan allergie gerelateerde zorgkosten beter beheerbaar worden.

Wat is er bekend over de effectiviteit ?

Naar de klinische toepassing van de BAT als diagnosticum bij een IgE-gemedieerde koemelk- of pinda-allergie zijn er in de afgelopen jaren diverse onderzoeken uitgevoerd en de resultaten van deze onderzoeken zijn veelbelovend:

- De BAT had bij patiënten met een vermeende koemelkallergie een positief voorspellende waarde > 80% en een negatief voorspellende waarde > 96%.
- De positief en negatief voorspellende waarden waren bij patiënten met een vermeende pinda-allergie > 95% en het aantal voedselprovocatietesten kan er met tenminste 67% verminderd worden.

Mogelijk kan de variatie in diagnostische waarde verklaard worden door verschillen in studiepopulatie, analyseprotocollen en allergenen: de verschillende meetmethoden in elke kliniek en in elk laboratorium valideren is echter niet haalbaar en ook niet kosteneffectief. Een

belangrijke stap voorwaarts om de BAT in gans Nederland te implementeren is de standaardisatie van de meetmethoden in de vorm van een landelijk protocol. Landelijke samenwerkingen tussen labo's en allergiecentra moeten leiden tot meer kennis en borging ervan, en dat komt de validatie en de landelijke implementatie ten goede.

Hoe moeilijk valt het om de techniek te leren en welke is de toekomstverwachting ?

In laboratoria met expertise op het gebied van flowcytometrie en voldoende aanbod van bloedmonsters kan de BAT betrouwbaar en efficiënt uitgevoerd worden. In deze context is centralisatie van deze bepaling in een beperkt aantal laboratoria wellicht het meest efficiënt.

Besluit:

De verwachting is dat landelijke initiatieven op het gebied van validatieonderzoek en onderzoek naar doelmatigheid er in de komende jaren zullen toe leiden dat de plaats van BAT vastgesteld kan worden in het diagnostisch traject en de follow-up van een aantal veelvoorkomende voedselallergieën.

Ned Tijdschr Geneesk 13 december 2019 pag. 30-33.

Rubriek Dermatologie

Ontwikkelingen op organisatorisch en klinisch vlak richting 2030

De laatste tien jaar hebben zich hier zowel op organisatorisch als klinisch gebied enkele belangrijke ontwikkelingen voorgedaan.

Organisatie van zorg:

Minder bedden:

Er is een gestage afname vast te stellen van het aantal bedden voor de klinische behandeling van patiënten met een huidaandoening:

- Zou kunnen gaan om een ultiem succes wegens afname van de behoefte, maar dat is maar deels waar.
- Er zijn namelijk ook andere redenen, namelijk de striktere opname indicaties met een steeds kortere opnameduur en een gebrek aan verpleegkundige expertise op het gebied van dermatologische zorg.

Dat de klinische dermatologische zorg helemaal verdwijnt lijkt eerder onwenselijk.

Immers, bepaalde patiënten met ernstige vormen van psoriasis, eczeem, bulleus pemfigoïd of een ernstige

geneesmiddelenreactie (o.a. Steven-Johnson-syndroom en toxische epidermale

necrolyse) kunnen deze dure zorg soms nodig hebben.

Er is o.a. een observationele studie die aantoonde dat patiënten met ernstig constitutioneel eczeem in staat waren om hun ziekte zonder systemische medicatie onder controle te houden:

- Ze kregen tijdens een opname gedurende twee weken een gestructureerde behandeling en lesprogramma.
- Dit ging uit van een behandelteam met o.a. een gespecialiseerde verpleegkundige en een psychosociale zorgverlener.

Van klinische behandeling naar behandeling thuis:

Men ervaart een verschuiving van klinische behandeling naar dagbehandeling, poliklinische zorg en ook naar de thuissituatie.

Deze verschuiving kan deels verklaard worden door het beschikbaar komen van nieuwere en effectievere behandelopties voor patiënten met inflammatoire huidziekten, zoals de behandeling met 'small molecules' en biologicals:

- Voor psoriasis bij patiënten thuis is er ook wat onderzoek gedaan naar lichttherapie.
- Deze behandeling bleek even effectief en veilig als een behandeling in een zorgcentrum, en ze geniet ook de voorkeur van de patiënten, zoveel bleek uit de gegevens.

Naar schatting wordt tegenwoordig een vijfde van de dermatologische zorg verleend in zelfstandige behandelcentra (zbc's):

- Men biedt hier goede en goedkopere zorg aan, maar continue monitoring van veiligheid en kwaliteitseisen dient wel een punt van aandacht te blijven.
- Zbc's zouden lucratieve zorg weghalen bij de ziekenhuisafdelingen, daar is wel eens kritiek over, en ook over het feit dat zorgconsortia die zbc's in de markt zetten vooral winstmaximalisatie nastreven.
- In verband hiermee zou er gedegen onderzoek moeten plaatsvinden.

Verschuiving naar de eerste lijn:

Deze verschuiving is volop in beweging en er zijn veel lokale initiatieven met bijvoorbeeld anderhalvelijnszorg. Er is ook discussie over de opleiding van kaderhuisartsen die een sleutelrol zouden kunnen vervullen in dermato-oncologische zorg, iets wat al gebeurt in Australië en het Verenigd Koninkrijk:

- Hoe deze zorg organisatorisch en financieel het best kan worden ingericht is veel minder duidelijk.
- Men moet zich afvragen of dit leidt tot bezuinigingen en een hogere doelmatigheid en hoe de geboden kwaliteit gewaarborgd kan worden.

Zelfzorg:

Om enerzijds exacerbaties te voorkomen en anderzijds escalatie van steeds krachtiger therapeutische interventies te beperken is de zelfzorg voor de huid van patiënten met een chronische ziekte van groot belang.

Het multidisciplinair aanpakken van de zorg voor deze groep patiënten met inzet van verpleegkundigen, maatschappelijk werk, diëtisten, psychosociaal werk en artsen is effectief en tegelijk een kwaliteitskenmerk.

Gelegenheid om deze zorg verder te optimaliseren wordt ook geboden door e-health in de vorm van een persoonlijk gezondheidsdossier met ondersteunende video's, chatmogelijkheden en

laagdrempelig mailcontact met hulpverleners.

Inflammatoire huidziekten:

Soms bieden klinische opname en dagbehandeling met aandacht voor psychologische ondersteuning en zelfzorg nog steeds een uitkomst voor patiënten met ernstige inflammatoire dermatosen. Daarom graag een pleidooi voor het beschikbaar blijven van middelen voor uitwendig gebruik, alhoewel er de laatste tijd meer en meer te kampen valt met een gebrekkige beschikbaarheid van alledaagse middelen voor uitwendig gebruik.

'Small molecules' en biologicals:

De laatste twee decennia is er een verschuiving opgetreden in de zorg door de uitbreiding van het behandelarsenaal voor o.a. psoriasis met de small molecules en biologicals:

- De eerste antitumornecrosefactor (TNF)-biological etanercept kwam op de markt in 2001.
- Adalimumab (net zoals Etanercept s.c. toe te dienen) en Infliximab (voor i.v. toediening) volgden nadien.

De behandeling voor psoriasis doorliep dezelfde ontwikkeling als de behandeling voor reumatische aandoeningen:

- In 2009 werd er met deze trend gebroken, toen ustekinumab ter beschikking kwam.
- Dit is een interleukineremmer die maar 1 keer per 12 weken gebruikt hoeft te worden.

Nieuwe biologicals werden van toen af aan vaak in eerste instantie bij patiënten met psoriasis getest:

- Waarschijnlijk was dat omdat psoriasis snel reageert en de therapeutische respons goed te zien is.
- Daarna vonden ze hun weg naar de reumatologie en de patiënten met een inflammatoire darmziekte.

Er is sinds 2018 een biological beschikbaar voor de behandeling van atopisch eczeem, en dat mag terecht een doorbraak genoemd worden:

- Betreft Dupilumab dat subcutaan toegediend wordt.
- Het is een monoklonaal antilichaam dat heel specifiek de signaaltransductie blokkeert van de cytokines IL_4 en IL_{13} . gaat om een onderdeel van het afweersysteem dat een rol speelt bij atopisch eczeem.

Indicaties en kosteneffectiviteit:

Een indicatiestelling van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie voor verantwoord gebruik van

dure geneesmiddelen is opgenomen in de Nederlandse richtlijnen:

- Deze dure geneesmiddelen zijn in essentie aangewezen voor patiënten met ernstige huidziekten die een contra-indicatie vertonen voor of niet reageren op een of meerdere conventionele systemische therapieën.
- Het zou goed zijn om in de toekomst ook duidelijke stopcriteria te formuleren voor deze dure behandelingen.

Inmiddels zijn er zekere aanwijzingen dat monitoring van bloedspiegels voor Adalimumab, Infliximab en Ustekinumab zinvol kan zijn:

- Nu weet men dat de therapeutische breedte van Adalimumab ligt tussen de 3,51-7,00 mg/l en dat te laag en te hoog doseren zinloos is.
- Misschien moet men zelfs af van de standaarddoseringen en deze middelen op maat doseren bij iedere patiënt, mede om de kosten te beperken.

Om voor alle beschikbare behandelingen met biologicals en small molecules voldoende bewijs voor de effectiviteit en kosteneffectiviteit te verzamelen, dat wordt een uitdaging op zichzelf:

- Komt omdat er in de dermatologische zorg nog veel kennishiaten zijn.
- Op dit moment zijn er nationaal en internationaal meerdere initiatieven om met prospectief cohortonderzoek (= zorgevaluatie) dit soort bewijs te vergaren, ook bij kinderen en bij patiënten met comorbiditeit, en om gegevens te verzamelen over de veiligheid op lange termijn.

Huidmaligniteiten:

De meest voorkomende vorm van kanker in Nederland is het basaalcelcarcinoom (BCC) en de incidentie blijft maar stijgen met 5% per jaar. Dit impliceert een toenemende vraag naar oncologische zorg binnen de dermatologie, iets wat niet altijd kan plaatsvinden in de anderhalvelijnszorg.

Mohs' micrografische chirurgie:

Er hebben zich op het vlak van behandeling een aantal belangrijke veranderingen voorgedaan. Mohs' micrografische chirurgie is voor hoog-risico-BCC in het gelaat de belangrijkste ontwikkeling:

- Gaat om een weefselsparende behandeling die een lager recidiefpercentage heeft, waardoor er minder re-excisies nodig zijn.

- Deze behandeling werd aanvankelijk maar in een bepaald aantal centra toegepast, maar heeft zich de laatste jaren snel over Nederland verspreid.

Het indicatiegebied ervan is navenant uitgebreid naar plaveiselcelcarcinomen (PCC's) en zeldzame huidtumoren.

Wat de oppervlakkige BCC's en actinische keratosen aangaat, hebben zich de nieuwe lokale behandelingen aangediend:

- Betreft o.a. fotodynamische therapie, Imiquimod en Ingenolmebutaat.
- Hoogwaardige vergelijkende studies uit Maastricht hebben echter aangetoond dat de oude vertrouwde 5-fluorouracilcrème bij deze behandeling de hoeksteen blijft.
- Hierbij blijven kennis, ervaring en vaardigheid hun belang houden.

Immunotherapie bij melanoom:

In het afgelopen decennium heeft de behandeling van melanoom een hoge vlucht genomen door 'targeted' therapie en immunotherapie:

- Er zijn nu voor het eerst medicijnen beschikbaar die de overleving van patiënten met een gemetastaseerd melanoom duidelijk verbeteren.
- Er is zelfs een kleine groep patiënten met melanoom in

stadium IV (10-20%) die genezen lijken te zijn na een follow-upduur van 5 tot 10 jaar.

De indicaties voor immunotherapie dijen uit naar inoperabele en/of gemetastaseerde PCC's en BCC's. De nadruk zal de volgende jaren blijven liggen op de preventie en vroegdiagnostiek van huidkanker, inclusief melanoom.

Flebologie:

De klassieke behandeling van varices van de Vv. saphena magna en parva (= stamvaricositas) bestond uit crossectomie met strippen van de insufficiënte vene:

- Aan de wieg van de ontwikkeling en introductie van minimaal invasieve behandelingen stonden Nederlandse dermatologen.
- We spreken dan van echogeleide schuimsclerose en endoveneuze thermale ablatie (bvb. laser- of radiofrequente ablatie).

Nu zijn deze behandelingen de voorkeursbehandelingen voor stamvarices en ze verkleinen bovendien de recidiefkans van veneuze ulcera

Besluit en toekomstperspectief:

Er zijn dus een aantal belangrijke ontwikkelingen te noteren in de dermatologie van de laatste jaren:

- Enerzijds zijn er de innovaties in de beschouwende kant van het vak, de niet-invasieve klassieke dermatologie, met o.a. de uitbreiding van het geneesmiddelenarsenaal.
- Anderzijds zijn er de innovaties in de snijdende vlakken, waarbij de nadruk komt te liggen op minder invasieve behandelingen.

Nieuwe methoden in de diagnosestelling en de ontwikkeling van biomarkers zullen in snel tempo toenemen:

- Zo is er de inzet van kunstmatige intelligentie ('machine learning') voor bvb. beeldidentificatie en patroonherkenning.
- Men kan ook biomarkers gebruiken om te bepalen wat betrouwbare prognostische factoren zijn en voor de ontwikkeling van nieuwe, meer gepersonaliseerde behandelingen.

Er wordt ook hard gewerkt aan een betere informatievoorziening voor patiënten, want op die manier kan gezamenlijke besluitvorming echt gaan plaatsvinden.

Hopelijk zal de kwaliteit van onderzoek -methodologie, harmonisatie van uitkomstparameters, kwaliteit van de rapportage verder verbeteren om de 'waste of research' te beperken.

Op wetenschappelijk vlak is men actief bezig met het plannen en onderzoeken van manieren om in de toekomst de juiste zorg op de juiste plek te kunnen bieden:

- Het spreekt vanzelf dat deze zorg voldoet aan geëigende kwaliteitseisen.
- Er zijn immers diverse voorbeelden van netwerkgeneeskunde waarin gepoogd wordt om krachten en expertise van diverse zorgprofessionals te bundelen.
- Kijk maar naar de anderhalvelijnszorg en programma's voor de preventie van huidkanker.

Bedoeling is om deze vormen van dermatologische zorg te verbeteren en hier goed onderbouwde kwaliteitseisen aan te stellen richting 2030...

Ned Tijdschr Geneeskd 20 december 2019 pag. 46-49.

Rubriek Werkgeluk / Filosofie

Waarde en begrenzing van de vier gelukscriteria

Vaak menen vooral hardwerkende, intrinsiek gemotiveerde professionals, mensen bij wie de persoonlijke en professionele identiteit tot op grote hoogte verweven zijn geraakt, dat het in principe mogelijk moet zijn om gelukkig te worden van je werk, en vermoedelijk vallen veel dokters in deze categorie.

Maar hoe bepaal je geluk ?

- 'Geluk' is een complex begrip: Heel wat mensen denken dat geluk hetzelfde is als genot (= je goed voelen). Vraag is echter of genot een voldoende voorwaarde is.
- Aristoteles, een van de invloedrijkste geluksfilosofen, was een andere mening toegedaan, waarbij hij zich fundeerde op de volgende vier gelukscriteria, noem ze de 'kansen' op geluk:

A: 'purpose':

- Uw werk is niet alleen gericht op directe behoeftebevrediging, zoals inkomen en streling van uw ego, maar ook op het realiseren van betekenis.
- Gaat om een hoger doel dat uw eigen belangen overstijgt en uw leven tegelijkertijd structureert en zinvol maakt.

B: U moet het doen:

Het doet er toe dat net U dat werk doet:

- Heeft te maken met uw excellentie.
- Juist daarom bezet u die plek binnen de organisatie en niet iemand anders.

C: complexe activiteiten:

Uw werk moet een beroep doen op een breed pallet van uw competenties:

- Hoe ingewikkelder uw taak, hoe beter (= excellenter) u moet zijn om te kunnen slagen.
- In dit verband merkt Aristoteles op dat de kwaliteit van uw werken bepalend is voor de kwaliteit van uw geluk.
- Zo zijn passieve, laag complexe activiteiten, zoals TV kijken of hamburgers eten, op hun tijd plezierig, maar ze leiden zelden tot duurzame gevoelens van excellentie.

D: autonomie:

- U mag als geslaagd arts ook het vertrouwen en de vrijheid genieten om eigen afwegingen te maken.
- Om professionele besluiten te nemen bent u immers als beste in staat.

Beschouwing:

Volgt een bespreking van elk criterium apart met punten voor en tegen:

Criterion A: purpose:

Je vak betekenisvol invullen houdt in dat je iets doet 'wat waarden genereert voor anderen', 'een hoger doel dient', dat je een bestaan hebt 'waarbij je niet alleen voor jezelf leeft':

- Een belangrijke voorwaarde voor het leiden van een betekenisvol leven is gezondheid (althans niet al te ziek zijn).
- Als arts richt men zich op de gezondheid van anderen, dus heeft men geen gebrek aan mogelijkheden voor purpose.

Er is de volgende tegenwerping:

- In het praten over 'toegevoegde waarde', 'purposes' en 'passies' zit er een zekere platheid.
- De formuleringen zijn vaak vaag, kijk maar naar de mssiestatements van zorginstellingen die vaak weinig onderscheidend zijn.
- Daarnaast lijkt het mogelijk om voor alles wel een overstijgend belang te formuleren.
- Zelfs producenten van het meest vreselijke wapentuig zullen zichzelf ongetwijfeld voorhouden dat ze 'de wereld veilig maken'.

Ook het cynisme sluipt met deze vaagheid en hypocrisie gemakkelijk naar binnen:

- Men stelt dat artsen bezig zijn met het realiseren van hogere doelen, terwijl ze in de praktijk vooral betrachten om hun hoofd en dat van hun patiënten boven water te houden.
- Er wordt ook afgerekend op doelen die misschien wel vanuit economisch standpunt verstandig zijn, maar gelijktijdig de kwaliteit van de zorg eroderen.

Vervreemding is het gevolg van deze discrepantie tussen de officiële en de geleefde werkelijkheid, en op die manier verwordt purpose als bron van zin tot het tegendeel: een bron van geluksverlies.

criterium B: *U moet het doen*:

Er lijken voldoende mogelijkheden te zijn om dit criterium te realiseren:

- Zo biedt het artsenvak de mogelijkheid om langdurige zorgrelaties aan te gaan of om u te specialiseren, zodat patiënten speciaal voor u komen.
- Je kan ook voor uw aios of haios het verschil maken.

Ook hier bestaat er tegenwerping:

- Het instrumentele, oplossingsgerichte denken overheerst in zorgorganisaties.
- Processen moeten beheersbaar, efficiënt, meetbaar en

voorspelbaar zijn en gedefinieerd volgens SMART-doelen.

- Op zichzelf zorgt dit 'frame' al voor vervreemding, immers hoe verhoudt efficiëntie zich tot aandacht en betrokkenheid...

Vanuit instrumenteel perspectief is het echter ook een risicofactor om een stel unieke dokters te hebben:

- Gaat niet alleen om logistieke problemen, want het is handig als mensen elkaar kunnen vervangen.
- Het gaat er echter ook om dat het eigene van iemand vanuit organisatieperspectief altijd wel eens 'onhandig' of 'lastig' wordt.

Iemand die zichzelf als het ware uitvlakt en de organisatie internaliseert is de ideale werknemer:

- Dit is een gevaar qua werkgeluk, want u wordt heteronoom, omdat u uw identiteit laat bepalen door uw omgeving.
- De kenmerken die u tot 'u' maakten, worden afgevlakt, een sluipend proces.
- Zoek in uw werkomgeving naar 'de mensen zonder eigenschappen' en vraag hen of ze altijd zo zijn geweest.

criterium C: *complexe activiteiten*:

Als dokter zit u goed als Aristoteles gelijk heeft wanneer hij beweert dat hoog

complexe taken voor meer werkgeluk zorgen:

- Blijft dan gelijk of u chirurg of huisarts bent.
- Er zijn immers complexe kennisproblemen, handvaardigheden, communicatie-uitdagingen en ethische kwesties te over om u steeds verder te bekwamen.

Tegenwerping komt ook hier aan bod, immers Hannah Arendt maakt een belangrijk onderscheid tussen arbeiden, werken en handelen:

- **Arbeid** is datgene wat we moeten doen om de wereld draaiende te houden:

Daarom wordt het vooral een probleem als we het niet doen.

In die zin is arbeiden ondankbaar en onzichtbaar, en zeker geen bron van zingeving.

- **Werken** is een cultuurdaad en bestaat uit het toevoegen van artefacten, zoals bvb. iets maken.
- **Handelen** is tenslotte jezelf in relatie tot anderen tot uitdrukking brengen:

Laten zien wie je bent en waar je voor staat.

Vooraf dit laatste niveau is zingevend.

'Handelen' brengt echter vanuit organisatieperspectief een risico met zich mee:

- Het is rationeler om ingewikkelde activiteiten op te delen in simpeler deelprocedures.
- Die procedures worden dan 'werk', of nog erger, 'arbeid'.
- Bent u bezig en u voelt dat de irritatie toeneemt 'omdat u hiervoor toch niet bent opgeleid', dan bent u waarschijnlijk aan het arbeiden en dan is de geluksbron 'handelen' opgedroogd.
- Procesgeluk is de enige bron van geluk die dan nog voor u weggelegd is:

U ontleent uw geluk aan het feit dat u dezelfde procedure steeds beter gaat uitvoeren. Daar zit een zekere schoonheid in, maar 'handelen' is het niet.

criterium D: autonomie:

Van oudsher maken dokters deel uit van een professie:

- Gaat om een groep mensen die door hun hooggespecialiseerde inzet een groot maatschappelijk belang bewaakt (purpose!).
- In ruil daarvoor heeft deze groep naast een hoge maatschappelijke status ook vele professionele vrijheden.

Opnieuw is er hier tegenwerping:

- Op formele en informele manieren wordt de professionele autonomie steeds meer beperkt:

Allerlei andere partijen oefenen invloed uit op wat er in de spreekkamer plaatsvindt.

Daarnaast zijn de patiënten ook veel mondiger geworden.

Dat is filosofisch gezien heel interessant, maar voor uzelf (als dokter) niet altijd even praktisch:

- Zo reteren bvb. in een wereld waarin feiten niet bestaan immers slechts meningen - en een mening, die kan iedereen hebben.
- Deze 'democratisering van het gelijk' kan verfrissend werken, als u onbevungen bevestigd wordt op uw expertise, maar kan ook lastig zijn als de 'ja, maar dat is uw mening'-argumenten hun intrede doen.

Er ligt op een nog dieper niveau de vraag of mensen wel tot het soort wezens behoren dat een grote mate van vrijheid kan worden toevertrouwd:

- Waarschijnlijk zou Aristoteles zeggen van wel, maar men kan nu toch stellen dat hij daarin te naïef geweest is.
- Lenin vatte die positie als volgt samen: vertrouwen is goed, maar controle is beter, m.a.w. ik vertrouw u niet omdat ik u als persoon vertrouw, maar ik vertrouw u omdat ik het systeem

vertrouw dat u controleert, een nadenker.

Besluit:

De dokterspraktijk lijkt dus in principe genoeg mogelijkheden te geven om geluk te realiseren, maar daarmee is het geluk niet vanzelfsprekend gegeven.

Als je beter in de gaten krijgt wanneer en waarom werk gelukkig maakt, zie je ook scherper wat de bedreigingen zijn.

Mogelijk is de these dat uw werk u gelukkig maakt waar.

De these dat u zich met dat werkgeluk op een dun laagje is bevindt, is waarschijnlijk waar.

Wanneer u door dat ijs gezakt bent, u door uw schuldgevoel heen geworsteld hebt en na heel veel moeite hebt vastgesteld dat het niet alleen aan u lag - die these is bijna noodzakelijk waar!

Bedoeling is om uw eigen denken over werkgeluk weer wat verder te brengen

Korte (persoonlijke) nabeschuiving:

Je hebt er zo'n 40 jaar huisartsenpraktijk opzitten en je hebt heel wat watertjes doorploetert, dan komt wellicht toch ongewild eens de vraag van hoe heb je dat die ganse tijd kunnen bolwerken. Er zijn natuurlijk een aantal pragmatische en economische factoren die je in een soort van keurslijf drukken, maar toch, je moet het maar volhouden met liefst een brede glimlach...

En dan moet je misschien Aristoteles voor een deel gelijk geven, immers de momenten dat je je in je werk en je vel gelukkig voelt, geven je een boost en een serieuze prikkel om verder te gaan.

Dat hoeven niet altijd grootse momenten te zijn, kan even goed een detail of een momentopname zijn of iemand die terminaal is en die je dank uitstraalt ondanks zijn nakend overlijden.

Ned Tijdschr Geneeskd 20 december 2019 pag. 109-111.

Rubriek Medische Ethiek

Bezinning over de waarde van aanraking in (goede) zorg

In tijden van corona doet de noodgedwongen afstand tussen arts en patiënt het besef groeien van wat de waarde is van aanraking in de zorg en die tijdelijke versobering van contacten biedt ruimte voor bezinning over de kleine dingen die het verschil maken tussen zorg en goede zorg.

Voorbeschouwing: het ideale consult begint met het maken van contact:

. Opstarten van de communicatie tussen arts en patiënt: begint met oogcontact, het noemen van de naam en het geven van je hand:

◦ Men kan het woord ‘communicatie’ oppervlakkig uitleggen als ‘het uitwisselen van informatie’.

◦ Je hoort echter in de Latijnse voorloper het woord *communis*, gemeenschappelijk.

◦ Op haar beurt is ‘communis’ weer opgebouwd uit *com*, en *munire*, bouwen.

Communiceren als ‘samen bouwen’, maar dan aan een verhaal en betekenisverlening:

◦ Een verhaal dat begint met oogcontact, de naam van de patiënt, en

dan de ‘overgang van taal naar vingertop’, het geven van je hand.

◦ Uit de vele ‘frontberichten’ uit de media blijkt hoe belangrijk dit alles is, immers ons ‘dokteren’ wordt door de noodgedwongen afstand bemoeilijkt.

De kleine dingen:

. Je nodigt patiënt uit door zijn of haar naam te noemen en jezelf met naam en functie te introduceren.

. Gemeend glimlachen, de handen schudden, onverdeelde aandacht geven, het zijn dus allemaal kleine dingen.

. Volgens onderzoekers Churchill en Schenk vormen deze kleine dingen een eerste belangrijke stap op weg naar wat zij ‘healing relationships’ met patiënten noemen:

◦ Zij interviewden voor hun omvangrijk onderzoek 50 zorgprofessionals.

◦ Deze laatste werden door hun collega’s bestempeld als bijzonder goed in het maken en onderhouden van dergelijke excellente arts-patiënt-relaties.

. Uit ervaring weet iedere dokter dat de relatie die je hebt met de patiënt fundamenteel is en helende effecten kan hebben.

. Uit onderzoek blijkt ook dat een warme, vriendelijke omgang met patiënten gunstige effecten sorteert.

◦ Betreft dus een aantal vaardigheden die van levensbelang kunnen zijn om een helende relatie op te bouwen en te onderhouden.

◦ Deze vaardigheden zijn echter zelden onderwerp van studie en ze worden doorgaans verwezen naar het onwetenschappelijke rijk van de ‘geneeskunst’.

. Hiermee namen Churchill en Schenk geen genoegen en in hun uitgebreide onderzoek ontdekten ze 8 thema’s in de antwoorden op de onderzoeksvraag: ‘Hoe ontwikkel en onderhoud je helende relaties met patiënten en welke concrete dingen doe je om dit te bewerkstelligen?’

. In se zijn de 8 thema’s beschamend simpel:

◦ (a) Doe de kleine dingen; (b) neem de tijd; (c) wees open en luister en (d) vind iets om van te houden.

◦ (e) Verwijder barrières; (f) laat de patiënt uitleggen; (g) geef autoriteit en (h) wees gedreven en betrouwbaar.

. De kleine dingen, hierboven vernoemd, zijn dat in het bijzonder:

◦ Hoe vaak schermen we ons niet af van de patiënt of diens leed, dat is toch overduidelijk.

- Dat gebeurt vaak zelfs letterlijk door een beeldscherm tussen onszelf en de patiënt te plaatsen.

Menselijk contact:

- . De onderzoekers vatten de kleine dingen die men inbouwt in een vaste, aandachtige routine in ieder patiëntencontact samen in wat ze noemen 'be human, be personable':
 - Patiënten vernoemen net deze kleine dingen wanneer ze over een arts tevreden zijn: 'Mijn dokter is een goede dokter, hij is een mensen-mens.'
 - Net deze kleine dingen bewegen patiënten ertoe om een klacht in te dienen, wanneer ze die missen.
- . Er is nu echter tijdelijk een belangrijk onderdeel van de kleine dingen uit ons assortiment:
 - We geven niemand meer een hand, we houden afstand.
 - We schermen ons zelfs nog verder af met corona-pak, mondkap en spatbril bij een verdenking op corona, dit alles om de corona-epidemie af te vlakken.
- . De eerste fase was de containment-fase, en daarin waren maatregelen gericht op het indammen van de epidemie.
- . Nu zijn we beland in de tweede fase, de mitigatiefase, en hierin zijn maatregelen gericht op het afvlakken van de epidemie, met als doel om een piekbelasting van de zorg te voorkomen:

- Betreft een vermindering van het aantal sociale contacten, een betere handhygiëne, afstand houden en dus ook geen handen meer schudden.
- Dat is allemaal wel begrijpelijk, en wellicht ook nodig, maar we ruilen ongemerkt veel van onze presentie in voor interventie.

- . Dat onze oudere patiënten eenzaam opgesloten zitten nemen we voor lief, naast het feit dat ze soms eenzaam sterven, en vaak eenzaam begraven worden:
 - Nochtans was geneeskunde in het 'pre-cordium' toch soms genezen, vaak verlichten en altijd troosten.
 - Het dokteren op een menselijke wordt door het afschermen en op een afstand houden bijzonder moeilijk.

Object:

- . Men ziet de dokter graag als louter objectieve waarnemer:
 - Hij bekijkt, beluistert en bevoelt het object dat voor hem ligt, namelijk het lichaam van de patiënt.
 - Hij doet dat ook alleen wanneer hij geen techniek in handen heeft die hij tussen zichzelf en de patiënt kan schuiven.
 - In feite wordt zijn hand een instrument zoals alle andere instrumenten uit zijn dokterstas, waarmee hij op zoek gaat naar eventuele afwijkingen.

- Kan bvb. gaan om een afwijkende zwelling, een ruwheid van de huid of een gedempte toon bij percussie.

- . Het gaat dus om de dokter als machine en de patiënt als ding, maar het lastige aan deze voorstelling is natuurlijk dat het lichaam van de patiënt, net zoals het lichaam van de dokter, meer is dan alleen maar een ding:
 - . Dit wordt duidelijk via het bekende voorbeeld uit de fenomenologie, van de rechter hand die de linker hand aanraakt:
 - Raken we met onze rechter hand de linker hand aan, dan voelen we de huid met daaronder spieren, pezen, botten, kortom materie.
 - De linker hand voelt die aanraking echter ook, en andersom gebeurt niet minder.
 - . Aanraken is tweerichtingsverkeer:
 - Zien zonder gezien te worden is mogelijk, en horen zonder gehoord te worden kan ook net zoals ruiken zonder geroken te worden.
 - Aanraken zonder aangeraakt te worden gaat echter net zo min als een aanraking ondergaan zonder zelf aan te raken.
 - . De linker hand is in het voorbeeld van de handen object, materie - spieren, pezen, botten - maar net zo goed subject, ontvanger van prikkels:
 - Als het om het lichaam gaat, valt de strikte scheiding tussen object en subject weg, want mensen hebben

immers niet alleen een lichaam, maar zijn ook een lichaam.

° We kunnen doen alsof we het lichaam van de ander bestuderen als object, maar dat is altijd maar een deel van het verhaal.

. Dat 'doen alsof we de ander alleen als object kunnen benaderen' voelt veilig, en het verlaagt de drempel naar een interventie:

° We maken het onszelf misschien gemakkelijker door de patiënt te reduceren tot een object.

° Als we echter spelen dat we hen enkel aanraken als objecten, dan laten we niet alleen onze patiënt, maar ook onszelf in de steek.

Waarderen:

. Voor Grote Lessen uit het covidium is het nog wat vroeg, immers bescheidenheid past ons:

° Nu we het zonder aanraken moeten stellen, ervaren we hoe belangrijk dit in de zorg is.

° Om contact te maken en warme, helende relaties op te bouwen bestaan er echter nog andere middelen, en daar

moeten we dan wel meer en bewuster gebruik van maken.

. Hopelijk durven we de aanraking weer waarderen wanneer we ons bevrijd hebben van coronapak, mondkap en spatbril, want er staat al zo veel tussen de patiënt en de arts.

. Er gaat immers veel minder helende werking uit van een technische, kille interventie dan van een warme aanwezigheid, een hand op de schouder.

Ned Tijdschr Geneeskd 8 mei 2020 pag. 8-11.

Met dank aan dr. Willy Storms

Draag ik een mondmasker of niet?

Normaal meng ik mij niet in de corona problematiek, maar het probleem draag ik een masker in sommige omstandigheden of niet lijkt me actueel.

Een bijdrage uit BMJ is voorzichtig positief: doe het toch maar (als je er hebt...) in bepaalde omstandigheden. Een minder actueel probleem in NEJM: stabiele angor agressief of conservatief behandelen, het tweede lijkt niet slechter.

In JAMA bespreekt men het dilemma van, delayed prescription ‘ van antibiotica: je hebt ze waarschijnlijk niet nodig, maar moest het respiratoir probleem na enkele dagen niet opklaren, hier is toch maar een voorschrift: NIET DOEN.

NEJM gaat uitgebreid in op prostaatanker en PSA screening, een onuitputtelijk onderwerp, maar dit lijkt zeer autoriteit uit te stralen.

Een bijdrage aan het debat mondmaskers dragen door publiek of net niet? Het antwoord is een voorzichtig best wel.

The precautionary principle is, according to Wikipedia, “a strategy for approaching issues of potential harm when extensive scientific knowledge on the matter is lacking.” The evidence base on the

efficacy and acceptability of the different types of face mask in preventing respiratory infections during epidemics is sparse and contested. But covid-19 is a serious illness that currently has no known treatment or vaccine and is spreading in an immune naive population. Deaths are rising steeply, and health systems are under strain.

This raises an ethical question: should policy makers apply the precautionary principle now and encourage people to wear face masks on the grounds that we have little to lose and potentially something to gain from this measure? We believe they should.

Evidence and guidelines

Evidence based medicine tends to focus predominantly on internal validity—whether primary research studies were “done right”—using tools to assess risk of bias and adequacy of statistical analysis. External validity relates to a different question: whether findings of primary studies done in a different population with a different disease or risk state are relevant to the current policy question.

We argue that there should be a greater focus on external validity in evaluation of masks.

A rapid search of the literature on the wearing of masks by the general public during epidemics or pandemics by a team at the University of Galway (E Toomey, personal communication, 29 March 2020) found five peer reviewed systematic reviews: An “empty review” published on 27 March 2020—that is, a review showing no randomized trials of masks so far during the covid-19 pandemic.

A 2020 systematic review comparing standard surgical masks and respirator masks, which included a single small trial from 2009 of respirator masks, standard masks, and no masks among the general public during an influenza epidemic in Australia. That trial, which was considered robust, showed a benefit of masks over no masks, but no benefit of respirator masks over standard ones, and also showed that masks were worn less than 50% of the time.

A 2011 Cochrane review covering physical interventions and including 67 studies (many of poor quality), in which the main relevant study was the 2009 trial described above.

A 2010 systematic review of face masks in influenza epidemics, which included standard surgical masks and respirator masks and found some efficacy of masks if worn by those with respiratory symptoms but not if worn by asymptomatic individuals.

A 2007 systematic review and expert panel deliberation, which acknowledged the difficulties in interpreting evidence and stated: “With the exception of some evidence from SARS, we did not find any published data that directly support the use of masks ... by the public.” The evidence from SARS was not set out in the paper (so we assume it was expert opinion on the panel). Two further systematic reviews have since been released as preprints. Xiao and colleagues reviewed non-pharmaceutical measures for prevention of influenza. They identified 10 randomized controlled trials published between 1946 and 2018 that tested the efficacy of face masks (including standard surgical masks and commercially produced paper face masks designed for the public) for preventing laboratory confirmed influenza. A pooled meta-analysis found no significant reduction in influenza transmission (relative risk 0.78, 95% confidence interval 0.51 to 1.20; I²=30%, P=0.25).

They also identified seven studies conducted in households; four provided

masks for all household members, one for the sick member only, and two for household contacts only. None showed a significant reduction in laboratory confirmed influenza in the face mask arm. The authors concluded: “randomized controlled trials of [face masks] did not support a substantial effect on transmission of laboratory-confirmed influenza.”.

A preprint of a systematic review published on 6 April 2020 examined whether wearing a face mask or other barrier (goggles, shield, veil) prevents transmission of respiratory illness such as coronavirus, rhinovirus, tuberculosis, or influenza. It identified 31 eligible studies, including 12 randomized controlled trials. The authors found that overall, mask wearing both in general and by infected members within households seemed to produce small but statistically non-significant reductions in infection rates.

The authors concluded that “The evidence is not sufficiently strong to support the widespread use of facemasks as a protective measure against covid-19” and recommended further high quality randomized controlled trials.

Contested interpretations

The heterogeneous and somewhat sparse primary literature described above has been inconsistently interpreted by policy makers. The World Health Organization,

for example, recommends masks only for those with symptoms suggestive of covid-19, stating that masks should otherwise be reserved for healthcare workers. However, elsewhere WHO acknowledges that the wearing of masks by the general public has a place in severe pandemics, since even a partial protective effect could have a major influence on transmission.

The US Centres for Disease Control and Prevention originally advised the public against wearing masks during the covid-19 pandemic, but this advice was updated on 4 April 2020 (box 1).

Box 1:

CDC advice on use of face masks by the general public.

Cover your mouth and nose with a cloth face cover when around others.

You could spread covid-19 to others even if you do not feel sick.

Everyone should wear a cloth face cover when they have to go out in public—for example, to the grocery store or to pick up other necessities.

Cloth face coverings should not be placed on children under age 2 or on anyone who has trouble breathing or is unconscious, incapacitated, or otherwise unable to remove the mask without assistance.

The cloth face cover is meant to protect other people in case you are infected

Do not use a face mask meant for a healthcare worker

Continue to keep about 6 feet (2 m) between yourself and others. The cloth face cover is not a substitute for social distancing.

None of the studies mentioned above tested the makeshift cloth masks that CDC has recommended. To our knowledge, there are no trials of cloth masks in the general public. A three arm trial of cloth masks versus surgical masks versus “standard practice” in preventing influenza-like illness in healthcare staff found that cloth masks were the least effective, but “standard practice” usually involved a surgical face mask and there was no true control arm with no masks. Various authors have justified not wearing masks on four main grounds. Firstly, they claim that there is limited evidence that they are effective. Secondly, they argue that trials have shown that people are unlikely to wear them properly or consistently, which is important since prevention depends on people not repeatedly touching their mask, and on all or most people wearing them most of the time.

Thirdly, they point out that the trials cited above have also shown that wearing a mask might make people feel safe and hence disregard other important public health advice such as hand washing and social distancing. Finally, they argue that because of the shortage of masks in the current crisis, the public should not wear

them since healthcare workers need them more, and public buying could lead to major supply chain problems.

The first argument can be challenged on the grounds that absence of evidence is not evidence of absence. The second two arguments may have been internally valid in the trials that produced them, but we have no evidence that they are externally valid in the context of covid-19. “The public” here are not volunteers in someone else’s experiment in a flu outbreak—they are people the world over who are trying to stay alive in a deadly pandemic. They may be highly motivated to learn techniques for most effective mask use.

There are good reasons why the public is likely to comply more closely with mask advice and wider infection control measures now than the research participants were in the published trials. These reasons include the fact that SARS-CoV-2 is both more contagious and more serious than the medical scenarios in the studies on which the conclusion not to use masks was based. Similarly, if SARS-CoV-2 vaccination were available and affordable, it might be used more widely and be more acceptable than flu vaccination.

Substantial indirect evidence exists to support the argument for the public wearing masks in the covid-19 pandemic. The virus has been shown to remain

viable in the air for several hours when released in an aerosol under experimental conditions, and such aerosols seem to be blocked by surgical masks in laboratory experiments. Individuals have been shown to be infectious up to 2.5 days before symptom onset, and as many as 50% of infections seem to occur from presymptomatic individuals. Community prevalence of covid-19 in many countries is likely to be high. Modeling studies suggest that even a small reduction in community transmission could make a major difference to demand elsewhere in the system (eg, for hospital bed space and ventilators).

The suggestion that the public should not wear masks because healthcare workers need them more is valid up to a point, but it is surely an argument for manufacturing more masks, not for denying them to populations who could potentially benefit from them. Until such masks are available in sufficient numbers, cloth masks (washed frequently) as recommended by the CDC (box 1), may be a substitute.

Additional research is urgently needed to identify how best to overcome problems of poor filtration and moisture retention that have been described. Such studies could determine, for example, the optimum nature of fabric, thickness (how many layers?), the nature of the outer

water repellent layer, closeness of fit, and duration to be worn before washing.

Precautionary principle:

Anecdotal evidence is rightly viewed as methodologically suspect, but as we contemplate using the precautionary principle, we should not ignore such evidence entirely. We should, for example, take account of the high rates of infection (and substantial mortality) among healthcare and other frontline staff in settings where there are shortages of masks compared with settings where these staff were better and more consistently protected. We might come to regret dismissing as anecdote the story of a choir practice with 60 people, of whom 45 are known to have developed covid-19 and two so far have died.

Some indirect evidence for the benefits of masks is emerging. For example, a longitudinal ecological study from Hong Kong, conducted before and after the introduction of a range of non-pharmaceutical measures including masks for the public, suggested that these seemed to help to contain the pandemic (changes were statistically significant for masks and social distancing measures combined, though the effect of masks alone cannot be isolated out). There is also analogical evidence from the behavior of viruses with a similar chemical make-up.

Given these indirect and circumstantial findings and the seriousness of this outbreak, there is a moral argument that the public should be given the opportunity to change their behavior in line with the precautionary principle, even when direct, experimental evidence for benefit is not clear cut. Unlike in Australia and the US, where most trials were done, mask wearing has become normalized in some Asian countries, partly as a protection against polluted air and perhaps also as a response to the SARS and MERS outbreaks. In Japan, Hong Kong, South Korea, and China, for example, mask wearing is now the norm.

Another argument for using the precautionary principle is that the world may pay a high price for covid-19 and the “collateral damage” risks becoming higher than the direct damage from the virus. The dangers include increased suicide rates because of isolation and economic hopelessness among poorer people losing their income or in small companies, civil unrest in some countries when they consider lockdown, as was seen with Ebola, people losing their access to their regular medication, thriving autocratic systems under the pretence of controlling covid-19, and domestic violence and family disputes—the list is long. There are, of course, important counterarguments, including the possibility of a false sense of security

and reduction in compliance with other infection control measures.

We propose two hypotheses that we believe should be urgently tested in natural experiments. The first is that in the context of covid-19, many people can be taught to use masks properly and will do this consistently without abandoning other important anti-contagion measures. The second is that if political will is there, mask shortages can be quickly overcome by repurposing manufacturing capacity—something that is already happening informally.

In conclusion:

In the face of a pandemic the search for perfect evidence may be the enemy of good policy. As with parachutes for jumping out of airplanes, it is time to act without waiting for randomized controlled trial evidence. A recently posted preprint of a systematic review came to the same conclusion. Masks are simple, cheap, and potentially effective. We believe that, worn both in the home (particularly by the person showing symptoms) and also outside the home in situations where meeting others is likely (for example, shopping, public transport), they could have a substantial impact on transmission with a relatively small impact on social and economic life.

Key messages:

The precautionary principle states we

should sometimes act without definitive evidence, just in case. Whether masks will reduce transmission of covid-19 in the general public is contested.

Even limited protection could prevent some transmission of covid-19 and save lives. Because covid-19 is such a serious threat, wearing masks in public should be advised.

<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1435>

Cardiovasculair

Stabiele coronaire pathologie agressief of conservatief behandelen?

Abstract

Background:

Among patients with stable coronary disease and moderate or severe ischemia, whether clinical outcomes are better in those who receive an invasive intervention plus medical therapy than in those who receive medical therapy alone is uncertain.

Methods:

We randomly assigned 5179 patients with moderate or severe ischemia to an initial invasive strategy (angiography and revascularization when feasible) and medical therapy or to an initial conservative strategy of medical therapy alone and angiography if medical therapy failed. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or hospitalization for unstable angina, heart

failure, or resuscitated cardiac arrest. A key secondary outcome was death from cardiovascular causes or myocardial infarction.

Results:

Over a median of 3.2 years, 318 primary outcome events occurred in the invasive-strategy group and 352 occurred in the conservative-strategy group. At 6 months, the cumulative event rate was 5.3% in the invasive-strategy group and 3.4% in the conservative-strategy group (difference, 1.9 percentage points; 95% confidence interval [CI], 0.8 to 3.0); at 5 years, the cumulative event rate was 16.4% and 18.2%, respectively (difference, -1.8 percentage points; 95% CI, -4.7 to 1.0). Results were similar with respect to the key secondary outcome. The incidence of the primary outcome was sensitive to the definition of myocardial infarction; a secondary analysis yielded more

procedural myocardial infarctions of uncertain clinical importance. There were 145 deaths in the invasive-strategy group and 144 deaths in the conservative-strategy group (hazard ratio, 1.05; 95% CI, 0.83 to 1.32).

Conclusions:

Among patients with stable coronary disease and moderate or severe ischemia, we did not find evidence that an initial invasive strategy, as compared with an initial conservative strategy, reduced the risk of ischemic cardiovascular events or death from any cause over a median of 3.2 years. The trial findings were sensitive to the definition of myocardial infarction that was used. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and others; ISCHEMIA ClinicalTrials.gov number, NCT01471522)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915922?query=featured_home

Infectieziekten

Een voorschrift meegeven voor antibiotica ‘als het niet spontaan in orde komt na enkele dagen’ (delayed prescription) is geen goed idee after all.

Delayed or backup antibiotic prescriptions are given to ambulatory patients with the expectation that the patient will pick up or fill the prescription if he or she is not improving within a few days. A 2017 Cochrane Collaboration systematic review found that delayed antibiotic prescriptions were associated with significantly decreased antibiotic use. Delayed antibiotic prescriptions are now included in ambulatory antibiotic stewardship recommendations. However, the strategy of delayed antibiotic prescribing is likely flawed, does not improve patient outcomes, and unnecessarily exposes patients to harm.

The US Centers for Disease Control and Prevention program, Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship, suggests using delayed antibiotic prescriptions for patients with “conditions that usually resolve without treatment but who can benefit from antibiotics if the conditions do not improve (eg, acute uncomplicated sinusitis or mild acute otitis media). The

Core Elements program suggests giving the patient or parent a postdated antibiotic prescription or instructions for patients to call or return to collect a prescription if symptoms worsen or do not improve “after a predetermined time”; however, an exact duration is not specified. In England and Wales, guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence suggest a delayed antibiotic prescribing strategy for acute otitis media and sinusitis, but also for several non-antibiotic-appropriate diagnoses including some cases of acute sore throat, cough, and, implicitly, the common cold or other “self-limiting respiratory tract and ear infections.”

Several factors suggest that the delayed antibiotic prescribing strategy should be reconsidered. Microbiologically, the vast majority of viral infections do not develop bacterial complications. The guidelines are clear about which patients are likely to benefit from antibiotics. The short waiting time of 1 to 4 days recommended before using most delayed antibiotic prescriptions does not consider the natural history of most viral infections. On average, viral pharyngitis lasts for 5 days, the symptoms of the common cold can last for 2 weeks, and

the cough associated with acute bronchitis can last up to 3 weeks. Delayed antibiotic prescriptions increase patients’ perceptions of the effectiveness of antibiotics and likely increase care seeking in the future for self-limited conditions. In encouraging care seeking, delayed antibiotic prescriptions likely lead to more antibiotic prescriptions and undermine antibiotic stewardship campaigns. In addition, delayed antibiotic prescriptions create confusion by sending a mixed message to patients and clinicians alike: “an antibiotic is not needed, but here is an antibiotic.”

Perhaps the most important problem with prescribing delayed antibiotics is that delayed antibiotic prescriptions do not improve patient outcomes. In the Cochrane Collaboration systematic review that compared delayed vs immediate antibiotic prescriptions, outcomes were no different for predominantly non-antibiotic-appropriate conditions, including acute cough, the common cold, and sore throat. Comparing delayed antibiotic prescriptions vs no antibiotic prescriptions, there were no differences in clinical outcomes for patients with sore throat, otitis media, and cough. For the conditions in which antibiotics would not

be expected to help in the vast majority of patients, prescribing antibiotics immediately, delayed, or not at all does not improve patient outcomes. In addition, patients are exposed to medications that have risks, such as adverse drug events and *Clostridioides difficile* infection. The increasing use of antibiotics increases the prevalence of antibiotic-resistant bacteria.

The counterargument in favor of delayed antibiotic prescribing is that the strategy reduces antibiotic use. However, the apparent benefit of delayed antibiotic prescribing is partially due to the high rates of inappropriate immediate prescribing. In randomized clinical trials that compared immediate vs delayed antibiotic prescribing, the rates of antibiotic use were 930 vs 348 prescriptions per 1000 patients, respectively. Yet, delayed antibiotic prescriptions roughly double antibiotic use compared with no antibiotic prescriptions. In randomized clinical trials that compared delayed antibiotic prescribing vs no antibiotic prescribing, the rates of antibiotic use were 287 vs 137 prescriptions per 1000 patients, respectively. The seeming benefit of delayed antibiotic prescribing in reducing antibiotic use occurs only because of inappropriate initial use of antibiotics.

These estimates of antibiotic use with different prescribing strategies suggest that the guidelines are recommending a strategy that decreases antibiotic use but exposes patients to unnecessary and potentially harmful medications and does not improve patient outcomes. If that is the case, what are delayed antibiotic prescriptions meant to address?

The delayed antibiotic prescribing strategy addresses clinician and patient uncertainty, convenience, and social discomfort. Guidelines might have specific recommendations, but decisions in actual clinical practice are not always clear. Clinicians may prescribe antibiotics in cases of diagnostic uncertainty. Some clinicians may be concerned about being perceived as not having treated patients aggressively enough if there are medical complications. Clinicians may feel compelled to prescribe antibiotics. Clinicians also overestimate the degree to which patients want antibiotics and want to avoid having a disappointed, unsatisfied, or upset patient. In addition, some clinicians find it challenging to manage the patient who returns or calls back when he or she is not better within several days. By prescribing delayed antibiotics, clinicians are not serving the best interest of patients and could be perceived as abdicating their professional responsibility to patients.

Another possible reason for antibiotic prescribing and delayed antibiotic prescribing in the US may be related to financial considerations. In some health care systems, clinicians are under pressure to generate income and relative value units in Medicare. Clinicians can bill a higher level of service when addressing a new problem that requires a prescription medication. Thus, clinicians can bill a higher level of service when prescribing an antibiotic, even if the illness results from a viral infection and antibiotics are unnecessary.

What should clinicians use instead of delayed antibiotic prescriptions? Commitment posters, in which clinicians publicly commit to only prescribe antibiotics when they are necessary, and clinician-facing audit and feedback interventions significantly reduce inappropriate antibiotic prescribing in some cases to near zero. Other studies have shown that educating patients results in better self-care, more confidence, and less care seeking for viral illnesses. In addition, communication training for clinicians about how to discuss patients' illness, antibiotic prescribing, and contingency planning improves satisfaction and confidence for clinicians.

Ultimately, delayed antibiotic prescriptions expose patients to unnecessary and potentially harmful

medications and do not improve clinical outcomes. The appropriate course of action for most patients is providing reassurance that antibiotics are not indicated, providing clear instructions about symptomatic management, and communicating specific instructions for

when patients should call or return if symptoms worsen or change. Health care professionals have a responsibility to do what is in the best interest of patients even if there are concerns that doing so will make some patients unhappy or unsatisfied. For patients with viral

conditions, that responsibility means not prescribing immediate or delayed antibiotics.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764822>

Urologie

PSA nog maar eens.

From its peak in the early 1990s, U.S. mortality due to prostate cancer has decreased from 39 per 100,000 men to 19 per 100,000 men – essentially by half. Although everyone agrees that this reduction is good news, there is considerable disagreement about why it happened. The controversy has profound implications for the future of prostate-specific antigen (PSA) screening.

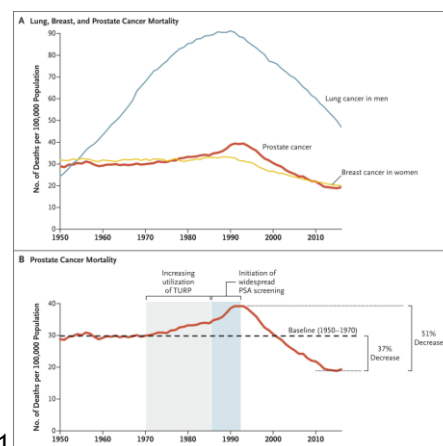


Figure 1
Prostate Cancer Mortality in the United States, 1950-2016.

A long-term perspective on trends in cancer-specific mortality among patients with three common causes of cancer-related deaths since 1950 is provided in Figure 1A. The substantial rise and fall in

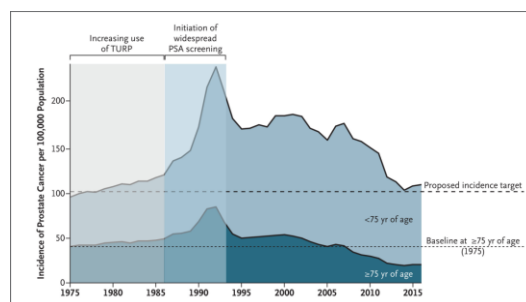
the largest component of cancer-related mortality, lung cancer mortality, reflects the rise and fall in rates of cigarette smoking decades earlier. In contrast, breast cancer mortality was remarkably stable until 1990 and then began to fall. Prostate cancer mortality was similarly stable until 1970 and also began to decrease in the early 1990s. During the intervening years, however, prostate cancer mortality rose.

A likely cause of this rise is illustrated in Figure 1B. During the 1970s and early 1980s, urologists performed increasing numbers of transurethral resections of the prostate (TURP) to treat benign prostate enlargement in older men. As more resected prostate specimens were sent for pathological examination, more prostate cancer was incidentally detected – and the incidence of (recognized)

prostate cancer gradually rose. By 1986, half of all prostate cancers were TURP-detected. The increased prevalence of prostate cancer diagnoses in an age cohort in which death is a relatively common event caused more deaths to be attributed to prostate cancer – a phenomenon called sticky diagnosis bias.

PSA Screening and Detection

Figure 2.



U.S. Prostate Cancer Incidence Including Age-Specific Components, 1975-2016.

The advent of widespread PSA screening in the United States during the late 1980s and early 1990s exacerbated this bias. Screening was rapidly embraced and often offered for free at health fairs and to men with limited life expectancy. Despite a 50% drop in TURP-detected cancer incidence (coinciding with the declining use of TURP in favor of medical therapy), overall prostate cancer incidence doubled in a 6-year period (1986-1992), as shown in Figure 2. This

spike in cancer incidence is unprecedented in the United States – and makes the influence of diagnostic practice on reported cancer incidence starkly apparent. Many older men received a diagnosis of prostate cancer, and for a fraction of them, the diagnosis “stuck” at the time of death.

The increase in prostate cancer mortality thus most likely reflected increased labeling rather than a true increase in deaths from this disease (a tiny portion may also reflect an increase in treatment-related mortality). If the increase was largely spurious, some of the subsequent decrease must have been as well – instead reflecting the decline of TURP in general and less aggressive PSA screening in men with limited life expectancy. To mitigate these influences, we believe that the drop in prostate cancer mortality is best measured from its 1950-1970 baseline: a decrease of 37%. Nevertheless, a 37% decrease in cancer-specific mortality is substantial and warrants an explanation – the simplest of which would be PSA screening.

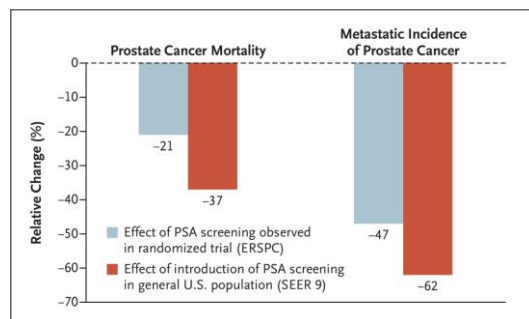
The past three decades have provided important insights into the natural history of prostate cancers detectable by PSA screening. Autopsy studies documented the substantial reservoir of potentially detectable disease: more than half of men who have died after 60 years of age

from some other cause have pathological evidence of prostate cancer. The advent of ultrasound-guided transrectal needle biopsy combined with the practice of taking multiple samples allowed this reservoir to be tapped. In a chemoprevention trial in which all participants underwent biopsy, one quarter of men in the control group were found to have prostate cancer. Many men with PSA-detected prostate cancer were subsequently observed to survive for 15 to 20 years, often with minimal treatment, and many ultimately died from something else.

Most PSA-detected prostate cancers thus act more like a chronic disease than an aggressive malignancy. Most are well-differentiated cancers – that is, in a low Gleason score group. A few are at the other end of the spectrum – poorly differentiated cancers in a high Gleason score group. Men with poorly differentiated disease often die within 10 years after diagnosis, often despite undergoing radiation, surgery, or both. PSA screening primarily finds well-differentiated prostate cancers; poorly differentiated cancers, the ones that usually kill men, are found much less frequently. In fact, some men with the most poorly differentiated and deadly prostate cancers have a normal PSA level.

Trials and Observed Screening Effects

Figure 3



Relative Change in Two Metrics of Disease Burden in a Trial as Compared with Practice.

The 37% decrease in mortality observed in the United States is larger than the decrease observed in the most favorable of the three major randomized trials of PSA screening, the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (Figure 3). Clinicians would generally expect the reverse: that the effect observed in a trial would be degraded when put into practice — reflecting the distinction between efficacy and effectiveness. Furthermore, two other randomized trials have shown that for most men with prostate cancer detected on PSA screening, the reduced risk of death associated with prostatectomy or radiation is, at best, minimal (not statistically significant), and it requires more than a decade to appear. But prostate cancer mortality began to fall soon after the initiation of PSA

screening. What could explain these findings?

Some other element of prostate cancer treatment must have improved. We believe that just as in breast cancer, adjuvant hormonal therapy is a central part of the story. The introduction of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in the 1990s resulted in urologists routinely treating men with locally advanced, clinically significant prostate cancer (undoubtedly aided by generous reimbursement for LHRH injections). A recent meta-analysis of randomized trials concluded that adjuvant hormonal therapy is associated with a 30% reduction in prostate cancer mortality.

Figure 3 includes another metric of cancer burden, the incidence of metastatic disease, which has also decreased more in practice than in the ERSPC. Patients counted as having incident metastatic prostate cancer include only those who are found to have metastases (generally bone lesions on plain-film or bone scans, or lymph nodes on computed tomography) when they are first diagnosed with prostate cancer. Thus, this metric is not affected by treatment but instead reflects changes in the diagnostic process. Decreasing incidence of metastases (or late-stage cancer in general) is evidence that

cancers destined to cause death are being diagnosed earlier. A decrease in cases presenting at a late stage is one prerequisite for screening to reduce cancer mortality. The other is that earlier treatment must confer an advantage over treatment initiated later in the course of the disease.

The introduction of PSA screening was associated with a remarkable decline in the incidence of metastatic prostate cancer — from about 28 per 100,000 men to 11 per 100,000 men. In contrast, the introduction of screening mammography produced no decline in the incidence of metastatic breast cancer. But why has the decline been greater in practice than it was in the trial? A likely explanation is the frequency of PSA screening. In the European trial, screening was conducted every 2 to 4 years; in the United States, screening is typically conducted annually.

Another metric in Figure 2 also illustrates the effect of changes in the diagnostic process: a declining incidence of prostate cancer among the oldest men. Among men 75 years of age or older, prostate cancer incidence is now half that observed in 1975. This finding suggests that some of the additional cancer detection in younger men translated into fewer cancers appearing in older men — providing evidence that some cancers destined to appear later in life were, in

fact, found earlier. This compensatory decline is not seen in breast cancer.

PSA screening caused an absolute decrease in metastatic incidence of 17 per 100,000 men – a reduction that exceeds the absolute decrease in mortality from the 1950-1970 baseline (11 per 100,000 men). During the same period, published studies demonstrated the value of adjuvant hormonal therapy. Given these facts, we believe that prostate cancer mortality has decreased largely because PSA screening has identified men who were otherwise destined to present with metastatic prostate cancer who instead benefited from the early introduction of adjuvant hormonal therapy. In other words, the observed effectiveness of screening derives less from the provision of curative therapy to the many men found to have localized disease and more from medical management in the few discovered to have more aggressive disease.

Why Not to Screen

So why not advocate for PSA screening? Unfortunately, the decrease in prostate cancer mortality has been achieved at enormous human cost: incidence soared to over 200 per 100,000, and more than a million men were diagnosed with a clinically insignificant “cancer” and received treatment for pathologic findings not destined to cause symptoms

or death. PSA screening represents a textbook case of overdiagnosis and overtreatment in medical care. On that basis alone, we believe that the U.S. Preventive Services Task Force was right not to recommend it.

Furthermore, decreasing prostate cancer mortality may be a misleading metric in evaluating PSA screening. A reduction in cancer-specific mortality does not reliably translate into increased longevity, which requires a reduction in all-cause mortality. This problem was highlighted in the 30-year follow-up of arguably the most influential randomized trial of colorectal cancer screening: the Minnesota Colon Cancer Control Study. The curves illustrating cumulative colorectal cancer mortality showed a clear advantage for annual fecal occult blood screening, which resulted in a 33% relative reduction (or a 1% absolute reduction) in cancer-specific mortality. Nevertheless, there was no change in all-cause mortality – the curves illustrating cumulative all-cause mortality were perfectly superimposed over the entire 30-year period.

In other words, screening may more easily change the distribution of causes of death (trading off one cause for another) than extend life (as implied by promises to “save lives”). This issue is particularly relevant to PSA screening, since the

median age at death due to prostate cancer is so high – 80 years (as compared with 72 for lung cancer and 68 for breast cancer). For the elderly, the combination of a high burden of competing risks for death and high rates of intervention-related complications conspires to limit any reduction in all-cause mortality offered by screening.

Of course, length of life is not the only relevant outcome; quality of life is equally important. If screening helped avert the pain that can be associated with metastatic disease, that would change the calculus, but it is not clear that it often does. Furthermore, the quality-of-life question has two sides. Prostate cancer treatment itself results in substantial morbidity: surgery and radiation can produce impotence and bowel and bladder problems; antiandrogen therapy leads to hot flashes, decreased stamina, and metabolic syndrome. Which group of men – the treated or the untreated – feels a bigger effect on quality of life can be debated.

There are also important externalities germane to screening. Screening programs necessarily recruit many people to potentially help a few. Screening efforts may distract primary care providers from more important issues: patients’ current problems, as well as health promotion efforts affecting

broader determinants of health. Another externality raises medicolegal concerns: efforts to promote screening typically feature blanket statements about the value of early detection – ironically opening the door to litigation over “missing” early prostate cancer.

On balance, we would continue to argue against contemporary PSA screening, particularly in light of our volume-driven health care system. But we acknowledge that our position reflects a value judgment. A few people receive a substantial benefit (avoiding death from prostate cancer), while many more are exposed to needless biopsies, operations, and another source of financial stress. We have no common metric for comparing these benefits and harms – they are like apples and oranges. Thus, there is no calculus or decision model that can produce a single “right” answer.

If You’re Going to Screen Anyway

We believe that providers who arrive at the opposite value judgment and support PSA screening must offer patients a better deal by protecting them from overdiagnosis and overtreatment. Doing so requires an incidence target – a “not to exceed” incidence benchmark. Currently, prostate cancer incidence is about where it was in 1975: roughly 100 per 100,000. That should be the incidence target.

Meeting this target while screening will require a higher test threshold for biopsy. The conventional PSA threshold of 4 ng per milliliter was chosen to maximize cancer detection. We believe that this threshold is too low, identifying far too many men with low-grade, clinically insignificant disease. A higher biopsy threshold would not only reduce overdiagnosis, it would also reduce the number of biopsies and their associated harms.

For generalists, this approach simply requires a higher PSA threshold for referral to urology (and thus biopsy): say, 10 ng per milliliter. Of course, it’s not perfect – it will undoubtedly miss some men with clinically significant disease. But it is simple and easy to remember. Furthermore, the PSA-value distributions from the National Health and Nutrition Examination Survey indicate that this threshold produces a group requiring biopsy that is approximately the same size as the group of men expected to die from prostate cancer in the next 10 years.

Specialists would have to use a more precise – and more complex – approach. Rather than reacting to an isolated PSA value, urologists would make use of the diagnostic value of time. PSA values rise with age; the key question is how much and whether the increase is linear or exponential. Thresholds for biopsy would

be both time-dependent and age-specific – resulting in a complex algorithm that should be hard-wired into the test (e.g., the physician orders a PSA test, the lab determines whether there’s been enough of a rise to warrant biopsy, given the patient’s prior PSA values and age). Further refinements are possible, such as performing more complex PSA testing (e.g., free PSA), adjusting for prostate volume, and restricting biopsies to lesions visible on magnetic resonance imaging.

The goal would be a screening strategy that minimally affects current prostate cancer incidence while still identifying clinically significant disease at an earlier stage. Both the generalist and the specialist approaches would probably need to be fine-tuned to meet the incidence target. Such adjustment would require an organized screening program that could systematically implement the strategy, gather contemporaneous data on the number of people affected (screen positives and diagnoses), and react accordingly.

Ideally, the effectiveness of any screening strategy would be informed by randomized trials. But screening trials require heroic effort: tens of thousands of men need to be followed for a decade or more, since the primary outcome, death from prostate cancer, is so rare and the effect being sought is so small.

Furthermore, the potential number of options to test is limitless – even a generalist’s approach could test myriad PSA thresholds.

From our mistakes with PSA screening, clinicians have learned about issues that are relevant to all cancer-screening efforts. We have learned that the conventional goal of screening – to

maximize cancer detection – is wrong. The appropriate goal is more complex: identify the few cancers that matter, while not disturbing the rest of the population. Fortunately, the population signals are now positive: prostate cancer mortality has declined substantially, as has the number of men diagnosed with the disease. We will never have perfect data on the effectiveness of various

screening approaches in reducing cancer-specific mortality – the trials required are too big and take too long. What we can have, however, is feedback on how many people are adversely affected by our actions.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMms1914228>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst