

Medisch Centrum Huisartsen



Versijnt maandelijks
Nummer 359

Mei 2020

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Inhoudstafel

Inhoudstafel	1
Evenwicht in verwarring	2
Labomailing	3
Corona-testen (SARS-CoV-2).....	3
Medische artikels	4
Rubriek Dagelijkse Praktijk	4
Traumatologie	8
Endocrinologie	10
Gynaecologie	12
Neonatologie	15
MCH Digest.....	18
CORONA: alle info gratis te lezen in NEJM, JAMA, BMJ, LANCET	18
Cardiovasculair.....	20
Farmacologie	21
Oncologie	22
Pneumologie.....	28
Extra: Preview Digest 15-05-2020: Dragen van mondmaskers?.....	29

Evenwicht in verwarring

De pandemie met Covid-19 heeft een en ander door elkaar geschud. Veel pijn en leed, maar ook leermomenten. Het publiek leert grafieken lezen en de relativiteit van statistiek inzien. Hanteert ook vlotjes begrippen als besmettingsgraad en oversterfte. Zowat iedereen leert omgaan met televergaderingen en zelfs de overheid ontdekt persconferenties met PowerPoint. De vaardigheid met naald en draad wordt gestimuleerd om de burger te voorzien van mondkmaskers. Artsen ervaren hoe het is een wattenstaafje door de neus geboord te krijgen.

Het nieuwe leven dat zich aandient is voor velen een openbaring. In de eerste tijd een relax gevoel van rust en kalmte dat nu meer en meer verstoord wordt door onrust over de toekomst. De solidariteit van straat en burens wordt weer meer ontdekt en geapprecieerd. De routineuze vraag "hoe is het?" heeft meer diepgang en betekenis gekregen. Men ervaart dat ook de wetenschap relativiteit en virologische onzekerheid biedt.

Maar ook in een onzekere toekomst moeten keuzes worden gemaakt en ontdekt men dat wetenschap niet waardenvrij is, maar maatschappelijke implicaties heeft. De exit uit de lockdown wordt in zijn meest simpele vorm teruggebracht tot een evenwicht tussen gezondheid en economie. Economen hebben zowaar al de waarde van een mensenleven voor de economie becijferd. Maar daar staan natuurlijk ook ethische en morele bezwaren in de weg. Het verzoenen van het reële en het wenselijke leven zal voor politici een hele klus blijken. De beleidskeuzes verkopen aan de bevolking is ook al geen sinecure. En de beslissingen laten naleven is ook al niet simpel: het zal heel wat studies en artikels opleveren voor gedragswetenschappers.

Deze tijd wordt door sommigen al beschreven als een scharniermoment in de wereldgeschiedenis.

Zij vergelijken het met de pestepidemieën die het einde van het feodale systeem inluiden, met de eerste Wereldoorlog die het algemeen stemrecht meebracht en met de tweede Wereldoorlog die de deur opende naar de verzorgingsstaat.

Zo'n vaart lijkt het niet te zullen lopen. Natuurlijk zullen we ooit spreken van de tijd voor en na corona en gebeurtenissen in ons leven zo situeren. Maar de huidige trends zullen vermoedelijk toch in een stroomversnelling komen. Of erger nog: de tendensen naar recessie en hongersnood die al bezig waren kunnen erg ontvlambaar zijn. Men kan dan spreken van de 'reorganisatie van de systemen' wat eventueel een eufemisme blijkt te zijn voor revolutie. Maar ik ga mij niet wagen aan voorspellingen: er zijn al genoeg mensen die het onvoorspelbare willen voorspellen. En met zo'n groot aantal onbekende parameters wordt voorspellen wel een heel hachelijke zaak, zowel op korte als op langere termijn.

We kunnen natuurlijk wel vermoeden dat door deze gebeurtenissen in een aantal domeinen de resetknop zal worden ingedrukt. Urbanisatie, mobiliteit en reizen zullen er misschien anders gaan uitzien. Telewerken en televergaderen hebben wellicht hun vaste plaats verworven. E-commerce kan de kleinhandel nog verder in verdrukking brengen waarbij gelijk aan personeelsbesparing wordt gedaan.

En jawel, is er in deze tijd ook geen doorbraak gekomen van de telegeneeskunde? En van de online apotheek? Online tandartsen, kinesisten en verpleegkundigen zijn allicht nog niet voor morgen.

Gedragsveranderingen zullen wellicht blijvend zijn als het voordelen oplevert voor de burger. Maatschappelijk kunnen we ons vragen stellen. Wat hebben we geleerd? Hoe is het kunnen gebeuren? En hoe kunnen we ons aanpassen voor de toekomst?

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH

Labomailing

Corona-testen (SARS-CoV-2)

PCR analyses

Wie er moet getest worden evolueert continu in functie van de beschikbare testcapaciteit en de situatie op het terrein. Voor de laatste stand van zaken, kijk steeds op <https://covid-19.sciensano.be/nl/covid-19-gevalsedefinitie-en-testing>

Bij iedere wijziging van gevalsdefinitie wijzigt ook het

Gebruik steeds de meest recente versie en vul dit zo volledig mogelijk in.

Aanvragen waar noodzakelijke informatie ontbreekt zullen mogelijk als niet-prioritair beschouwd worden en dus niet uitgevoerd worden! Het is dus belangrijk dit formulier zo volledig mogelijk in te vullen.

Antigen testen

Antigen testen worden momenteel niet uitgevoerd. De criteria om de test te mogen uitvoeren zijn gelijk aan deze voor

de PCR. Door de lage gevoeligheid dienen negatieve en twijfelachtige resultaten steeds geconfirmeerd te worden met PCR. Enkel tests aanbevolen door het FAGG komen in aanmerking voor terugbetaling, en enkel wanneer uitgevoerd in het kader van de door Sciensano gedefinieerde gevallen.

Antistoftesten

De antistoftesten zullen in de toekomst waarschijnlijk een belangrijke rol spelen in de exitstrategie. Ze laten toe om na te gaan wie reeds blootgesteld is aan het virus. Of de antistoffen ook beschermend werken, wordt momenteel nog volop onderzocht.

Het KB van 17 maart 2020 verbiedt de terbeschikkingstelling, ingebruikname en het gebruik van snelle *zelftests* voor het meten of opsporen van antistoffen met betrekking tot het SARS-CoV-2 virus. Deze sneltesten worden momenteel door

Sciensano en het FAGG als niet-betrouwbaar beoordeeld, worden niet terugbetaald en mogen ook niet aan de patiënt aangerekend worden. De analyse van SARS-CoV-2 antistoffen zal gebeuren via de klinische laboratoria. De overheid heeft beslist om de aankoop en validatie van reagentia te centraliseren. Dit om garanties te kunnen krijgen over de kwaliteit, beschikbaarheid en leveringen. Een centrale validatie laat ook toe om de test sneller te implementeren. Momenteel is nog niets gekend over eventuele terugbetalingscriteria.

Het MCH beschikt over alle nodige infrastructuur en capaciteit om deze analyses snel en kwaliteitsvol uit te voeren. Van zodra deze analyses beschikbaar worden, zullen we deze implementeren, aanbieden en hierover communiceren.

Klinisch biologen MCH

Rubriek Dagelijkse Praktijk

Stoppen met antidepressiva als er geen indicatie meer is, realiseerbaar?

In het verleden hebben huisartsen veel kritiek te verduren gekregen omwille van onderdiagnostiek en onderbehandeling van depressie, maar heden ten dage bestaan er juist zorgen over overbehandeling met antidepressiva:

- Actueel zijn er meer dan 1 miljoen recepten per jaar en langdurig gebruik komt veel voor.
- Ongeveer een derde van het langdurig gebruik is volgens schattingen onnodig.

Gedurende de behandeling vindt er ook vaak geen controle plaats van het gebruik van antidepressiva:

- Na remissie bij een eerste of tweede periode adviseert de NHG-Standaard Depressie om de behandeling voort te zetten gedurende ongeveer zes maanden.
- Treedt er geen remissie op, dan raadt de standaard aan om over te stappen naar een ander antidepressivum.

Met het advies om met antidepressiva te starten is de standaard eerder terughoudend:

Begrijpelijk, immers de effectiviteit van deze producten is verre van optimaal, en zeker wanneer er sprake is van matige depressie.

Bij SSRI's is het NNT 7, wat betekent dat van elke zeven gebruikers er zes geen baat zullen bij hebben.

Opzet van onderstaand onderzoek:

Reden hiervoor was het vermoeden dat overbehandeling met antidepressiva een vaak voorkomend fenomeen is en dat een behoorlijk deel van de langdurige gebruikers zonder medische reden doorgaat met deze middelen.

Bedoeling was om de effectiviteit te evalueren van een geïndividualiseerd stopadvies aan patiënten die zonder goede indicatie een antidepressivum langdurig gebruiken.

Uitvoering hiervan:

Bij 45 huisartsenpraktijken in Nederland gebeurde een clustergerandomiseerde, gecontroleerde trial.

Uit hun informatiesysteem (HIS) selecteerden deze huisartsen antidepressivagebruikers en ze includeerden alle patiënten die langer dan negen maanden gebruikten:

- Patiënten die MAO-remmers gebruikten of in behandeling waren bij een psychiater werden geëxcludeerd.
- Dit gold ook voor patiënten die een voorgeschiedenis hadden van psychose, bipolaire stoornis of verslaving, een niet-psychiatrische reden voor het gebruik van antidepressiva, of mensen met wie om wat voor reden dan ook communicatie onmogelijk was.
- Eveneens werden patiënten uitgesloten die conform de standaard antidepressiva gebruikten omwille van recidiverende depressie of een angststoornis.

Wie in aanmerking kwam en ingestemd had met het onderzoek kreeg een telefonisch interview met getrainde interviewers:

Deze laatste namen de CIDI af (= Composed International Diagnostic Interview).

Hiermee kunnen DSM-diagnoses gesteld worden (= Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), en daar valt depressie onder.

Wie op grond van de resultaten van de CIDI geen depressie meer had, kwam in aanmerking voor de trial.

De praktijken werden gerandomiseerd om contaminatie te voorkomen, en dus was de praktijk een interventie- of controlepraktijk:

- Gedurende een jaar werden de patiënten via een zelf-Invulvragenlijst (alle drie maanden) gevolgd.
- Er volgde opnieuw een telefonisch interview op het einde van het jaar, waarbij nogmaals een CIDI werd afgenomen.

Het percentage patiënten dat met succes met antidepressiva stopte was de primaire uitkomstmaat in dit onderzoek: Dit werd gedefinieerd als zijnde geen gebruik van antidepressiva gedurende de voorafgaande zes maanden. Dit gebeurde bij afwezigheid van depressie of een angststoornis, zoals vastgesteld met de CIDI.

Er werd nagegaan of de mate van distress en depressieve klachten aan het begin van het onderzoek invloed had op het effect en dit werd gemeten met de Brief Symptom Inventory (BSI-53) en de Centre for Epidemiological Studies Depression Scale (CESD).

Waaruit bestond de interventie ?

Bestond uit een brief aan de huisarts met de aanbeveling om de antidepressiva te

stoppen bij een specifieke geselecteerde patiënt:

In de brief staat hoe patiënt moet stoppen en hij bevat ook informatie over ontweningsverschijnselen.

Er werd een afbouw voorgesteld bestaande uit een geleidelijke vermindering in vier stappen van telkens twee weken. Er werd hierbij rekening gehouden met de verkrijgbaarheid van de toedieningsvormen van het antidepressivum.

Patiënt werd door de huisarts opgeroepen en die kon zelf bepalen hoe hij of zij het gesprek wilde voeren met behulp van de gestuurde informatie:

Bij terugkeer van de depressie was de huisarts vrij om te doen wat hij of zij nodig vond.

Wenste de huisarts of de patiënt bij nader inzien niet te stoppen, dan werden de redenen daarvan vastgelegd.

Berekening van de grootte van de onderzoeksgroep:

Hierbij werd uitgegaan van een aantal veronderstellingen:

- Power 85%, type-I-fout 5%, 20% uitval in de controlegroep en 50% uitval in de interventiegroep.
- 50 tot 60 langdurige antidepressivagebruikers per praktijk van 2400 patiënten, van wie een derde onnodig gebruikte.

- Elke praktijk is in staat om 3 patiënten te leveren die aan alle criteria voldoen.

Op die manier kwam men uit aan 34 praktijken en 136 patiënten en alle analyses werden uitgevoerd als intention-to-treat.

Resultaten van het onderzoek:

Er werden in 45 praktijken 6442 langdurige gebruikers van antidepressiva gevonden:

- 2441 hiervan (37%) waren volgens de huisarts geschikt voor deelname aan het onderzoek.
- 358 van deze patiënten (15%) stemden in met deelname.
- 146 patiënten werden uiteindelijk in deze stoptrial opgenomen, waarvan 70 in de interventiegroep en 76 in de controlegroep.

Er waren geen grote verschillen tussen beide groepen aan het begin van het onderzoek.

Meest voorkomende redenen om met het onderzoek niet door te gaan (n = 154) waren de volgende:

- Patiënt gebruikte inmiddels geen antidepressiva meer (n = 29).
- Patiënt trok intussen zijn toestemming weer in (n = 20).
- Er waren goede redenen voor het gebruik van antidepressiva (n = 57).

- Er was een voorgeschiedenis van psychose, bipolaire depressie of een obsessieve-compulsieve stoornis (n = 25).

De overige 58 patiënten kwamen terecht in de onderbehandelingsgroep, d.w.z. een aanpassing van medicatie bij mensen, die ondanks langdurig antidepressivagebruik nog altijd depressief waren.

Bijna de helft van de patiënten in de interventiegroep (34/70) volgde het voorstel om de antidepressiva af te bouwen niet op:

- In 14 gevallen lag de beslissing bij de patiënt zelf.
- In 1 geval nam de huisarts de beslissing.
- In 16 gevallen ging het om een gezamenlijke beslissing van huisarts en patiënt.
- Van 3 gevallen waren er geen gegevens.

Voornaamste redenen om niet af te bouwen:

- Angst voor terugval (n = 19,56%), terugval na eerdere afbouw pogingen (n = 4,12%), aanwezigheid van psychische klachten (n = 5,15%), behoefte aan een second opinion (n = 4,12%) en bij 2 patiënten was de reden niet bekend.
- De aanwezigheid van distress of depressieve klachten aan het

begin van het onderzoek was niet voorspellend voor het al dan niet starten met afbouwen.

4 patiënten in de interventiegroep (6%) stopten met antidepressiva en in de controlegroep stopten er 6 (8%). Het terugvalpercentage lag in de interventiegroep hoger (n = 18/70, 26%) dan in de controlegroep (n = 10/76, 13%). Er was geen verschil qua leeftijd, geslacht, type antidepressivum of psychiatrische diagnose tussen de patiënten die met succes stopten en diegenen die niet stopten.

Beschouwing:

Dit onderzoek is een illustratie van de problematiek rond het stoppen met langdurig gebruik van antidepressiva, hoewel er in feite geen indicatie meer voor bestaat:

- Er werden 6442 patiënten opgespoord die langdurig antidepressiva gebruikten.
- 2411 van deze patiënten werden door de huisarts geschikt bevonden om aan dit onderzoek deel te nemen.
- 2053 van deze patiënten wensten niet deel te nemen aan het onderzoek.
- Er bleven er nog 358 over en hiervan voldeden er 146 aan de inclusiecriteria voor de trial.

Uiteindelijk stopten er 10 van de 146 patiënten die langdurig antidepressiva innamen en er geen indicatie meer voor hadden:

- Tussen de interventie- en controlegroep was er geen verschil.
- Iets meer dan de helft van de patiënten in de interventiegroep (36/70) stond positief tegenover stoppen met medicatie.
- Minder dan de helft van deze patiënten (44%) deed werkelijk een poging om te stoppen.

Terugval naar depressie (n = 28, 19%) zag men zowel in de interventiegroep (n = 18, 26%) als in de controlegroep (n = 10, 13%), en dat was zowel het geval bij patiënten die met de medicatie stopten als bij patiënten die dat niet deden:

- In de interventiegroep was het terugvalpercentage hoger, maar dat kwam zowel voor bij patiënten die het voornemen hadden om te stoppen als bij diegenen die niet wilden stoppen.
- De aanbeveling bij patiënten die niet echt gemotiveerd waren veroorzaakte mogelijk angst voor terugval, waarmee de kans op werkelijke terugval groter werd.

Stoppen is moeilijk:

Voor zover bekend was dit de eerste RCT naar stoppen met antidepressiva:

De basis van deze interventie ligt bij ervaringen met stoppen met Benzodiazepines, waarbij een stepped-care-benadering effectief bleek te zijn. Bij het stoppen met antidepressiva spelen blijkbaar andere factoren een rol:

- Gaat bvb. om de idee dat depressie een gevolg is van een tekort aan een neurotransmitter in de hersenen.
- Dit tekort wordt dan gecorrigeerd door een antidepressivum.

Slechts een klein deel van de patiënten die in aanmerking kwamen probeerde in dit onderzoek uiteindelijk echt te stoppen.

Volgens de betrokken huisartsen was van de grote groep patiënten die antidepressiva langdurig gebruikten slechts een deel geschikt om mee te doen aan het onderzoek.

De overgrote meerderheid van diegenen die de huisartsen geschikt vonden wilde niet stoppen in onderzoeksverband.

Minder dan de helft van de overgebleven patiënten voldeed uiteindelijk voor de inclusiecriteria van het onderzoek.

Hierdoor is een selecte groep ontstaan. Men kan zich goed indenken dat diegenen die aan het onderzoek niet wilden meedoen, minder gemotiveerd waren om te stoppen.

Als men de onderzoeksresultaten wil generaliseren, dan zal naar verwachting

de effectiviteit nog lager liggen dan in dit onderzoek.

Bij diegenen die uiteindelijk aan het onderzoek deelnamen ziet men verder een relatief groot verval (30/146):

- Als meest gegeven reden golden de problemen die patiënten hadden met het uitgebreide psychiatrische interview (CIDI).
- Men zal dus bij vervolgonderzoek goed moeten kijken naar de belasting van de deelnemers.

Een belangrijk deel van de deelnemers, ten slotte, die toegezegd hadden te willen stoppen wilde dat bij nader toezien toch niet proberen: Slechts een deel van de mensen uit deze groep stopte dan ook daadwerkelijk. Dit wijst er mogelijk op dat de interventie veel te zwak geweest is. Dit onderzoek geeft daarmee te kennen hoe moeilijk het is om te stoppen met langdurig gebruik van antidepressiva.

Vergelijking met de literatuur:

Dit onderzoek levert de volgende vaststellingen:

- Veel patiënten verwerpen een voorstel tot stoppen met antidepressiva.
- Veel huisartsen zijn het eens met dit besluit.
- Een groot aantal patiënten dat wilde proberen te stoppen (32/36) slaagt daar niet in.

Er gaapt blijkbaar een kloof tussen de dagelijkse praktijk en wat richtlijnen adviseren:

- Hun welbevinden schrijven patiënten vaak toe aan antidepressiva.
- Ze zijn vaak bang voor stoppen dan voor doorgaan met de medicatie.
- Ze gaan uit van het principe 'better safe than sorry'.
- Ze denken dat ze een chronische aandoening hebben waarvoor levenslange behandeling nodig is.

Huisartsen ervaren ook barrières bij het stoppen:

- Het evenwicht dat de patiënt ervaart willen ze niet verstoren.
- Door het allemaal zo maar te laten volgen ze de weg van de minste weerstand.

Er lijkt meer informatie en begeleiding nodig te zijn voor patiënten die gaan stoppen dan wat in dit onderzoek als ondersteuning aangeboden wordt. Over mogelijke afbouwmethoden bestaat er ondertussen meer informatie en er zijn wellicht belangrijke elementen die in dit proces kunnen helpen:

- Het groeiend besef dat het effect van antidepressiva bij de meeste mensen met depressie voor een deel een placebo-effect is - met uitzondering van ernstige depressie.

- Er zijn in toenemende mate goede psychologische behandelingen beschikbaar.

Besluit:

Via een stopgesprek en een op maat gesneden stopadvies kan men eenvoudig aanbevelen om met antidepressiva te stoppen, maar zoiets werkt niet effectief en mogelijk zelfs contraproductief.

Met het voorschrijven van antidepressiva kan men best terughoudend zijn. Bij aanvang ervan kan men best ook meteen aangeven dat het gebruik in principe voor beperkte tijd is, en dat het dus gaat om een kuur en niet om een levenslange behandeling. Kwalitatief onderzoek onder patiënten die langdurig antidepressiva gebruiken is een volgende stap:

- Zo kan men de redenen opzoeken van patiënten en huisartsen om niet te stoppen.
- Men kan ook nagaan welke problemen ze hierbij ervaren.

Huisarts & Wetenschap november 2019 pag. 20-25.

Traumatologie

Een LTH en een afwijkende CT-scan, wat te doen ?

In Nederland bezoeken jaarlijks ongeveer 47.100 mensen de dienst Spoedgevallen omwille van een licht tot ernstig traumatisch hoofdletsel.

Enkele cijfers in deze context:

Niet iedereen met een licht traumatisch hoofdletsel (LTH) begeeft zich naar de dienst Spoedgevallen, en dus ligt de werkelijke incidentie van LTH waarschijnlijk een stuk hoger.

Men verricht bij meer dan 80% van diegenen met LTH die de dienst Spoedgevallen opzoeken een CT-scan, en die toont bij minder dan 10% afwijkingen: In afnemende volgorde van frequentie gaat het hierbij om de aanwezigheid van subarachnoïdaal bloed, een subduraal hematoom, een contusiehaard,

een intraparenchymateuze bloeding of een epiduraal hematoom. Een hierop volgende neurochirurgische ingreep is zelden noodzakelijk.

Er is een afwijkend beeld te zien op de CT-scan:

Het beleid voor de opnameduur, de aangewezen opname-afdeling en het uitvoeren van een controle-CT-scan kan bij eenzelfde afwijking variëren van ziekenhuis tot ziekenhuis. In ziekenhuizen zonder neurochirurgische afdeling is het bovendien onduidelijk of patiënten naar een neurochirurgisch centrum verwezen moeten worden als hun CT-scan afwijkingen toont.

Volgt nu een bespreking over het te volgen beleid bij patiënten met LTH bij wie een CT-scan afwijkingen laat zien:

- Welke zijn de klinische kenmerken van laag-risicopatiënten, bij wie een controle-CT-scan niet nodig is en bij wie het aantal opnamedagen verminderd kan worden ?
- Welke zijn de risicofactoren voor een ongunstig beloop ?

Reguliere afdeling of IC ?

De mogelijkheid om acuut te kunnen interveniëren bij vitale complicaties is de voornaamste reden voor opname met intensieve bewaking:

- Volgens een recente meta-analyse bedroeg het risico op klinische verslechtering bij patiënten met LTH met een afwijkende CT-scan 11,7%.

- Komen hiervoor in aanmerking: patiënten met een score op Glasgow-comaschaal (GCS) van < 15, leeftijd > 65 jaar, niet-geïsoleerd hoofdletsel en aanwijzingen voor hersenzwelling of oedeem op de eerste CT-scan.

De achteruitgang wordt hier meestal veroorzaakt door hersenoedeem, progressie van hemorragische afwijkingen, metabole oorzaken of sepsis. Een neurochirurgische ingreep vindt plaats bij 3,5% van de patiënten met een klinische verslechtering:

- De meest voorkomende indicatie is een epiduraal hematoom.
- Een ingreep kan ook nodig zijn om een liquorlek op te heffen of een impressiefractuur van de schedel te behandelen.
- De aanwezigheid van subarachnoïdaal bloed in de basale cisternen of de fissuur van Sylvius blijkt ook een onafhankelijke voorspeller te zijn voor een neurochirurgische ingreep.

Een andere risicofactor voor een ongunstig beloop is het gebruik van anticoagulantia:

- Brengt immers een verhoogd risico op intracraniale bloedingen met zich mee.

- Vormt in sommige gevallen ook een contra-indicatie voor een neurochirurgische ingreep.

Bij gebruik van de klassieke vitamine K-antagonisten kunnen stollingfactoren toegediend worden. De te nemen voorzorgsmaatregelen verschillen bij de verschillende direct werkende orale anticoagulantia, immers gebruik van clopidogrel leidt waarschijnlijk tot meer hemorragische complicaties dan aspirine. Advies van verschillende auteurs is om alleen hoog-risicopatiënten op de IC op te nemen, wat geldt voor patiënten met een leeftijd > 65 jaar, GCS-score < 15, gebruik van antistolling en multitrauma. Indicatie voor intensieve bewaking geldt ook bij ernstige CT-afwijkingen, waaronder 'midline-shift', een sub-of epiduraal hematoom, een temporale of subfrontale contusiehaard of een intraparenchymateuze bloeding > 10 ml. Voldoen patiënten niet aan deze criteria, dan kunnen ze op een reguliere afdeling opgenomen worden:

- Dit geldt bvb. voor patiënten met een LTH en < 5 ml subarachnoïdaal bloed.
- Ook een geïsoleerde intraparenchymateuze bloeding < 10 ml heeft doorgaans een goede prognose.

Als het gaat om het type opnameafdeling - afdeling acute opvang, neurologie of

traumatologie - dan blijken de ziekenhuizen sterk te verschillen in de uitvoering van het beleid en de mogelijkheden voor frequente vitale en neurologische controles.

Al dan niet een controle-CT?

Situatie in verschillende Amerikaanse klinieken:

Het is er vaak gebruikelijk om bij patiënten met een LTH en een afwijking op de CT-scan 6-8 uur na trauma een controle-CT-scan te maken. Men beslist dan aan de hand van deze scan of patiënt geopereerd moet worden, intensiever geobserveerd moet worden of ontslagen kan worden. Deze aanpak leidt, zoals voorspelbaar, tot een hoog percentage neurochirurgische ingrepen en een navenant aantal IC-opnames. Deze keuze om standaard een controle-CT te verrichten vloeit voort uit studies waarin een hoog percentage van de CT-afwijkingen progressief was:

- Bij 10-20% van de patiënten met LTH en een intracraniale afwijking op de eerste CT-scan treedt er progressie op van de afwijking, zoveel blijkt uit systematische reviews.
- Vaak is deze progressie echter niet gerelateerd aan de klinische toestand van de patiënt.
- Een toename van subarachnoïdaal bloed gaat bvb. zelden gepaard met klinische verslechtering,

tenzij er ook progressie is van een reeds bestaande contusiehaard.

Er is ook nog de meta-analyse van 2014 waarvan de resultaten evenmin steun verlenen voor de beslissing om op basis van een progressieve afwijking op een controle-CT-scan over te gaan tot interventie:

Betrof een analyse van 14 pro- en retrospectieve studies, waarbij standaard een controle-CT-scan gemaakt werd na 12-24uur. Liet zien dat dit slechts bij 2-4% van de patiënten tot een interventie leidt als er tevens op klinische parameters gestuurd wordt.

Andere nadelen van het standaard verrichten van een controle-CT-scan zijn stralingsbelasting en hoge opnamekosten. Men kan stellen dat een controle-CT-scan best gericht moet toegepast worden bij patiënten met klinische achteruitgang. Immers, dit leidt tot minder ingrepen, vermindering van het aantal opnamedagen, en nog belangrijker, niet tot een slechtere uitkomst.

Overplaatsing naar een neurochirurgisch centrum ?

Wanneer ze een patiënt hebben opgevangen met LTH en een afwijking op de CT-scan consulteren veel centra zonder neurochirurgische afdeling een neurochirurgisch centrum:

De CT-beelden worden hierbij digitaal verzonden conform de Nederlandse richtlijn LTH.

Overplaatsing naar een neurochirurgisch centrum werd in een studie onder 323 patiënten aangeraden bij 152 patiënten op basis van klinische gegevens (o.a. een GCS-score < 15 of herhaald braken) en CT-afwijkingen (o.a. een sub- of epiduraal hematoom of een schedelfractuur).

Van alle patiënten met een subduraal hematoom wordt ongeveer een kwart in de acute fase geopereerd:

- Evacuatie van het hematoom is nodig bij 6,5-35% van de patiënten die in eerste instantie conservatief behandeld zijn.
- Conservatieve aanpak zou bij meer patiënten met een subduraal hematoom haalbaar zijn, maar toch geldt het advies voor een laagdrempelige verplaatsing als de afstand tot een neurochirurgisch centrum meer dan 30-60 minuten per ambulance bedraagt.

Andere afwijkingen op de CT-scan, zoals subarachnoïdaal bloed, een contusiehaard of een epiduraal hematoom blijken geen voorspellers te zijn voor een neurochirurgische ingreep, zolang de patiënt klinisch niet verslechtert: 145

patiënten (29%) in een serie van 500 patiënten met LTH bij wie subarachnoïdaal of intraparenchymateus bloed zichtbaar was op de CT-scan werden overgeplaatst naar een neurochirurgisch centrum. Bij geen van deze patiënten bleek een ingreep noodzakelijk te zijn.

Besluit:

Een intracraniale afwijking is bij CT-onderzoek bij minder dan 10% van de patiënten met LTH zichtbaar:

- Een neurochirurgische ingreep is bij ongeveer 3,5% van deze patiënten noodzakelijk.
- Het betreft vrijwel uitsluitend een klein deel van de patiënten met een sub- of epiduraal hematoom.

Bij patiënten met subarachnoïdaal bloed, een intraparenchymateuze bloeding of een kleine contusiehaard is een operatie vrijwel nooit nodig.

Men stelt de operatie-indicatie vooral op basis van klinische achteruitgang en hierop dient ook de beslissing tot het maken van een controle-CT gebaseerd te zijn .

Ned Tijdschr Geneesk 8 november 2019 pag. 8-12.

Endocrinologie

Subklinische hypothyreoïdie: behandelen of juist niet ?

Er is bestaat een sterke aanbeveling van een internationale werkgroep om volwassenen met subklinische hypothyreoïdie **niet** met schildklierhormonen te behandelen:

- Voor zwangere vrouwen, vrouwen met een zwangerschapswens en voor patiënten met TSH-waarden > 20 mU/l geldt deze aanbeveling niet.
- Mogelijk geldt deze aanbeveling niet voor patiënten met ernstige symptomen of patiënten jonger dan 30 jaar.

Achtergrond:

Kenmerkend voor subklinische hypothyreoïdie zijn verhoogde waarden van het TSH, maar niet-afwijkende T₄-waarden:

- Kan men vaststellen bij 10% van de volwassenen en tot 20% van de ouderen.
- 1 op de 3 volwassenen met subklinische hypothyreoïdie vertoont geen klachten.
- De anderen ervaren wel klachten zoals vermoeidheid, gevoeligheid voor kou, een droge huid, geheugenstoornissen of depressie,

maar deze symptomen zijn vaak specifiek.

- Tussen deze klachten en de TSH-waarde bestaat er echter geen eenduidig verband.

Bij het merendeel van de volwassenen met een TSH tot 10 mU/l normaliseert deze binnen de 5 jaar zonder behandeling.

Samenvatting van het bewijs:

Een systematische review van 21 studies met in totaal 2192 volwassenen vormt de basis van deze aanbeveling en de resultaten van deze review leunen sterk op de resultaten van één grote trial onder ouderen.

De werkgroep bekeek daarom ook welke de resultaten van de review zouden zijn als je deze ene studie niet zou meenemen:

- Er bestaat bewijs van hoge kwaliteit voor ouderen (> 65 jaar) dat schildklierhormonen weinig of geen effect hebben op de kwaliteit van leven.
- Dat geldt ook voor klachten gerelateerd aan schildklierproblemen, depressieve klachten, vermoeidheid, cognitief functioneren, spierkracht en BMI.

- Mogelijk was er wel een verhoogd risico op overlijden in de groep die schildklierhormonen kreeg in vergelijking met de controlegroep, maar het bewijs was van lage kwaliteit.

Schildklierhormonen lijken ook voor volwassenen jonger dan 65 jaar geen voordelen te bieden, hoewel de zekerheid voor sommige uitkomstmaten iets minder was, maar de kwaliteit van het bewijs voor een gebrek aan effectiviteit is redelijk tot hoog.

Het feit dat schildklierhormonen, eenmaal voorgeschreven, vaak jarenlang gebruikt worden, woog mee in de beslissing om een sterke aanbeveling te geven:

Zoiets vraagt om regelmatige bloedtesten en patiënten lopen bovendien mogelijk vertraging op bij de diagnose van een andere onderliggende aandoening. De absolute effectenschattingen die de basis vormen voor de aanbeveling voor ouderen worden weergegeven door de infographic, terug te vinden op de website van BMJ.

Waarden en voorkeuren van patiënten:

Subklinische hypothyreoïdie is geen fatale aandoening, en dus verwacht de werkgroep dat de balans voor vrijwel elke

patiënt negatief zal zijn, omdat er geen positieve effecten zijn, maar wel mogelijke risico's.

Eventuele risico's, zoals een mogelijk hogere kans op overlijden, kunnen patiënten, afhankelijk van hun

gezondheid, minder of meer belangrijk vinden.

Implementatie:

Het is belangrijk dat arts en patiënt een gezamenlijke beslissing nemen over het beleid bij deze sterke aanbeveling om bij

subklinische hypothyreoïdie geen schildklierhormonen voor te schrijven.

Als men besluit om geen schildklierhormonen voor te schrijven, dan impliceert dit regelmatige controles van de patiënt en van de TSH-waarde om het beloop te volgen.

		< Geen belangrijk verschil > EQ-5D score: -0,59-1 (hoger is beter)	Schildklierhormonen kwaliteit van bewijs		
Geen schildklierhormonen Na 1 jaar		< geen belangrijk verschil >	0,83	***	hoog
Algemene kwaliteit van leven	0,85	Gemiddelde score: 0-100 (lager is beter)			
Schildkliergerelateerde klachten	16,7	< geen belangrijk verschil >	16,5	***	hoog
Vermoeidheid	28,6	< geen belangrijk verschil >	29,0	***	hoog
Depressieve klachten Na 1,5 jaar	3,3	Gemiddelde score: 0-21 (lager is beter)			
Cognitief functioneren Na 2 jaar	27,1	< geen belangrijk verschil >	3,6	***	hoog
Mortaliteit	4	Gebeurtenissen per 1000 mensen			
Cardiovasculaire gebeurtenissen	54	< geen belangrijk verschil >	27	***	laag
		< geen belangrijk verschil >	48	***	laag
Bijwerkingen	10,3	Gemiddelde score: 0-100 (lager is beter)			
		< geen belangrijk verschil >	10,9	***	redelijk

De figuur heeft betrekking op de aanbeveling voor volwassenen van circa 65 jaar en ouder.

Ned Tijdschr Geneeskd 15 november 2019 pag. 22-23

Gynaecologie

Een spontane vaginale bevalling gevolgd door acute buikpijn

Vooraf na een ongecompliceerde partus is een spontane intra-abdominale bloeding zeldzaam en meestal is de bloeding het gevolg van een ruptuur van een pseudoaneurysma van de A. uterina.

Casus: bij een amenorroeduur van 40 2/7 weken wordt een gravida op eigen verzoek opgenomen voor een inleiding:

Obstretische voorgeschiedenis:

- Deze vermeldt 2 spontane bevallingen van 2 gezonde kinderen bij een amenorroeduur van respectievelijk 40 5/7 en 40 3/7 weken en daarnaast een spontaan miskraam.
- De huidige zwangerschap is ongecompliceerd verlopen.

Verdere aanpak:

- Ze wordt ingeleid bij middel van het iatrogen breken van de vliezen (amniotomie).
- Ze krijgt epidurale pijnstilling, en nadien wordt oxytocine i.v. toegediend om de weeënactiviteit te stimuleren.
- Ze bevalt spontaan van een gezonde dochter na een ontsluitingstijdperk van 4 uur en een uitdrijving die 15 minuten duurt.

- Het nageboortetijdperk verloopt ongecompliceerd en het totale bloedverlies wordt geschat op 100 ml.
- Omwille van een vasovagale collaps postpartum blijft ze opgenomen op de kraamafdeling.

Verder verloop:

Patiënte krijgt in de nacht na de bevalling acuut hevige pijn in de buik.

- Hartfrequentie 129 slagen/ min (tachycardie), BD 126/70, lichaamstemperatuur 37,5 °C, ademhalingsfrequentie 12/min en een zuurstofsaturatie van 98%.

Lichamelijk onderzoek:

Het abdomen is drukpijnlijk, maar niet geprikkeld. Er is geen sprake van abnormaal vaginaal bloedverlies.

Differentiaaldiagnose:

- In eerste instantie wordt gedacht aan obstretische diagnoses, zoals pre-eclampsie, het HELLP-syndroom of endometritis.
- Er wordt echter ook gedacht aan gastro-oesofageale reflux, cholelithiasis, nefrolithiasis obstipatie en myalgie.

Laboratoriumonderzoek:

Er is een Hb-waarde van 5,8 mmol. De infectieparameters, het trombocytenaantal en de lever- en

nierfunctie zijn niet-afwijkend. Er is geen sprake van proteïnurie. Men veronderstelt dat de anemie het gevolg is van de bevalling, want er is geen recentere Hb-waarde bekend dan die gemeten is bij een amenorroeduur van 30 weken (7,9 mmol/l).

. Tussentijdse diagnosestelling:

De BD is niet-afwijkend en buiten de anemie zijn er geen afwijkende waarden, dus wordt de diagnose 'pre-eclampsie', 'HELLP-syndroom' en 'endometritis' verworpen.

Men start een behandeling met algedraat/magnesiumhydroxyde wegens het vermoeden van gastro-oesofageale reflux.

Verdere evolutie:

Patiënte heeft de volgende ochtend nog steeds buikpijn en een tachycardie. De Hb-waarde is onveranderd t.o.v. de eerdere meting.

Er wordt een echografie verricht van het abdomen omwille van de klachten en de tachycardie:

- Er worden daarbij geen afwijkingen gezien aan lever, galblaas, galwegen en nieren.
- Men ziet wel vrij veel vocht in de buik, en dat past bij een bloeding.
- Er wordt aanvullend Ct-angiografie verricht op advies van de radioloog:

- Men ziet op het CT-angiogram een sterk gevasculariseerde uterus en veel vrij vocht in de buik, passend bij een bloeding.
- Vermoeden van de radioloog is dat er sprake is van een contrastlekkage ('contrast blush'), mogelijk afkomstig uit de A. uterina of de V. ovarica rechts.

Men verricht een angiografie ter behandeling van de intra-abdominale bloeding:

Men ziet hierbij aankleuring van de ganse uteruswand, zonder duidelijke contrastlekkage of stase van het bloed.

- Spongostan wordt gebruikt om de A. uterina rechts te emboliseren en in beide takken van de A. iliaca interna worden occlusieballonnen ingebracht.
- De volgende dag worden deze ballonnen probleemloos verwijderd.
- Ze wordt een nacht op de I.C. opgenomen voor observatie en na een verblijf van 2 dagen op de kraamafdeling wordt ze naar huis ontslagen.

Beschouwing:

Tijdens de zwangerschap of na de bevalling is een spontaan hemoperitoneum zeldzaam.

Er zijn in de literatuur circa 50 casussen beschreven van zwangere vrouwen met een spontaan hemoperitoneum:

- Via de website van het Nederlands Obstetric Surveillance System zijn in de periode april 2016-maart 2018 alle spontane intra-abdominale bloedingen geregistreerd die tijdens de zwangerschap of in de periode tot 6 weken na de bevalling optraden.
- Of een spontaan hemoperitoneum vaker voorkomt dan tot nu toe werd gedacht moet uit de analyse hiervan blijken.

Pathofysiologie, symptomatologie en risicofactoren:

Meestal wordt een spontaan hemoperitoneum veroorzaakt door een ruptuur van een pseudo-aneurysma van de A. uterina en dat kan leiden tot een levensbedreigende situatie.

Er zijn in de literatuur meerdere casussen beschreven van zo'n ruptuur na een sectio caesarea of kunstverlossing. Zo'n ruptuur is echter nog maar enkele malen beschreven na een ongecompliceerde vaginale bevalling.

Meestal presenteren deze patiëntes zich met acute buikpijn en tekens van een hypovolemische shock of een afwijkend foetaal hartritme.

Nullipariteit en endometriose zijn risicofactoren voor een spontaan

hemoperitoneum tijdens de zwangerschap.

Diagnosestelling:

Men moet bij een vrouw met acute buikpijn na de bevalling in eerste instantie lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek uitvoeren:

- Pijn in de bovenbuik kan passen bij pre-eclampsie of het HELLP-syndroom. Ze ontstaan beide tijdens de zwangerschap of na de bevalling en geven vaak een bandgevoel om de bovenbuik.
- Pre-eclampsie wordt gekenmerkt door hypertensie en proteïnurie.
- Bij het HELLP-syndroom ziet men leverfunctiestoornissen en trombocytopenie.

Vindt men op die manier geen verklaring voor de buikpijn, dan moet men beeldvormend onderzoek verrichten, zoals echografie of CT-onderzoek:

Een actieve bloeding kan vastgesteld worden bij middel van CT-angiografie en direct behandeld worden:

De behandeling bestaat bij een hemodynamisch stabiele patiënte uit embolisatie van de aangedane arterie of arteriën.

Men kan met arteriële embolisatie een chirurgische ingreep, zoals een hysterectomie voorkomen.

Terug naar de casus:

Mogelijk was de diagnose bij haar eerder gesteld als er direct na het ontstaan van de klachten een echografie van het abdomen uitgevoerd was:
Bij CT-angiografie waren er geen aanwijzingen voor een ruptuur van een pseudoaneurysma.
Er werd geen andere verklaring gevonden voor de bloeding en de hele uteruswand kleurde aan op het angiogram.
Daarop stelde men de diagnose 'spontane intra-abdominale bloeding uit de uteruswand'.

Men kan differentiaaldiagnostisch nog denken aan een arteriële of veneuze bloeding die vanzelf gestelpt is.

Besluit:

Het is belangrijk om een intra-abdominale bloeding te overwegen bij een kraamvrouw met felle buikpijn en een anemie, maar zonder vaginaal bloedverlies.

Na een spontane bevalling is een intra-abdominale bloeding zeldzaam, maar kan leiden tot een levensbedreigende situatie.

De diagnose kan tijdig gesteld worden door in een vroeg stadium echografie van het abdomen te verrichten:

- De bloeding is meestal het gevolg van een ruptuur van een pseudoaneurysma van de A. uterina.
- De behandeling bestaat bij een hemodynamisch stabiele patiënt uit arteriële embolisatie.

Ned Tijdschr Geneeskd 22 november 2019 pag. 30-33.

Neonatologie

Het rotavirus: welbekend als dader van gastro-enteritis, maar er is meer.....

Rotavirus is bekend als een veelvoorkomende verwekker van gastro-enteritis, maar dat een infectie met rotavirus een encefalitis kan geven met potentieel ernstige gevolgen is veel minder bekend. Gastro-intestinale verschijnselen zijn hierbij ten andere veelal afwezig.

Casus:

Een jongen wordt na een ongecompliceerde zwangerschap en partus geboren bij 36,5 weken zwangerschapsduur: Hij vertoont een geboortegewicht van 2760 g (P₁₀-P₅₀). Op zijn 17^e levensdag ontwikkelt hij kortdurende aanvallen van blauwzien, trekkingen van de linker arm en het gelaat en wegdraaiende ogen. Deze klinische convulsies duren enkele seconden en worden succesvol behandeld met Fenobarbital (30 mg/kg verdeeld over 2 doses) en eenmalig Midazolam (0,1 mg/kg). Er volgt een opname op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) en er dient vermeld te worden dat zijn 2 jaar oude zusje sinds anderhalve dag klachten vertoont van gastro-enteritis.

Verdere aanpak:

Algemeen pediatrisch onderzoek: behoudens een rinitis zijn er geen bijzonderheden te zien. Neurologisch onderzoek: er zijn geen afwijkingen te zien behalve een neiging tot hypertonie en overstrekken bij prikkeling. De tonus in rust is niet-afwijkend en ook de reflexen zijn symmetrisch niet-afwijkend.

Differentiaaldiagnose van neonatale convulsies: uitgebreid: Een intracranieële infectie (bacterieel of viraal) of een cerebrale aanlegstoornis lijkt gezien het moment waarop de convulsies ontstaan zijn het meest waarschijnlijk. Meestal geven andere oorzaken, zoals cerebrale infarctering, een bloeding, hypoxisch-ischemische encefalopathie, metabole ontregeling of stofwisselingsaandoeningen al in de eerste levensweek symptomen. Tot de mogelijkheden behoren ook zeldzame oorzaken zoals epilepsiesyndromen.

Verdere evolutie: 'Cerebral function monitoring', een vorm van continue eeg-registratie met gecompliceerde weergave, toont na opname en eenmalige anti-convulsieve medicatie een slaap-waakpatroon met 'continuous normal voltage', zonder epileptiforme afwijkingen. Men ziet bij echografie van het cerebrum verhoogde periventriculaire

echogeneciteit, zonder aanwijzingen voor een bloeding, sinus-sagittalistrombose of een aanlegstoornis.

Aanvullend laboratoriumonderzoek: De elektrolytenconcentraties zijn niet afwijkend en de CRP-waarde is laag. Er is geen pleiocytose van de liquor. Uitslagen van het bacteriologisch onderzoek van bloed en liquor zijn negatief. In de liquor zijn er ook met moleculair microbiologisch onderzoek met PCR géén neurotrope virussen aangetroffen (type enterovirus, parechovirus, herpes-simplexvirus, cytomegalovirus, varicella-zostervirus).

MRI van het cerebrum:

Laat geen afwijkingen zien van de anatomische structuren. Op de diffusiegewogen opnames ziet men wel uitgebreide afwijkingen in beide hemisferen, en deze zijn verdacht voor encefalitis.

Aanvullend moleculair-microbiologisch onderzoek:

Toont in de faeces rotavirus aan. De waarschijnlijkheidsdiagnose 'rotavirusencefalitis' wordt hiermee bevestigd.

Nazorg:

Patiëntje wordt na 6 dagen in goede conditie naar huis ontslagen en bij

controle op de leeftijd van 6 weken zijn er bij lichamelijk en neurologisch onderzoek geen afwijkingen meer te vinden. Hij heeft sinds zijn ontslag uit het ziekenhuis geen convulsies meer gehad.

Echografie van het cerebrum:

Deze laat echter ruimere subarchnoïdale ruimtes en licht verwijde ventrikels zien. Deze passen bij volumeverlies van de witte stof. Paraventriculair zijn er links frontaal en occipitaal enkele microcysteuze afwijkingen zichtbaar.

MRI van het cerebrum op de leeftijd van 2,5 maanden:

Men ziet licht verwijde ventrikels en perifere liquorruimtes, uitgebreide wittestofdegeneratie en cysteuze afwijkingen frontaal en parietaal-occipitaal. Er zijn op grond hiervan zorgen over de cognitieve en motorische ontwikkeling.

Test met de Bayley Scale of Infant Development-III (Nederlandse versie):

Zijn psychomotorische ontwikkeling op de gecorrigeerde leeftijd van 3, 6 en 12 maanden blijkt echter goed te zijn.

Beschouwing:

Lange tijd is het ziektebeeld 'rotavirusencefalitis' niet herkend geweest:

- Komt omdat de gastro-intestinale verschijnselen en de pleiocytose in

de liquor in het ziektebeeld ontbreken.

- Komt ook omdat het rotavirus enkel in de feces aantoonbaar is.

Het rotavirus werd voor het eerst in 1990 in verband gebracht met de 'fifth day fire'. Dat het rotavirus een veroorzaker is van cerebrale schade bij pasgeborenen werd in 2012 aangetoond:

Er werden in die publicatie de bevindingen beschreven van echografie en MRI van het cerebrum bij 6 neonaten. Het betrof 5 prematuren en 1 aterm geborene met convulsies tijdens een rotavirusinfectie.

Voor een neonatale rotavirusencefalitis zijn er 6 kenmerken gedefinieerd als karakteristiek:

(a) Het rotavirus is aantoonbaar bij een voorheen gezonde pasgeborene met neonatale convulsies en een afwijkend patroon op de diffusie-gewogen MRI.

(b) Men kan het rotavirus detecteren in feces, maar niet in liquor.

(c) Er zijn geen gastro-intestinale verschijnselen te vinden bij de pasgeborene.

(d) Er zijn geen andere virale pathogenen aantoonbaar.

(e) Er is geen pleiocytose van de liquor.

(f) Er treden cysteuze afwijkingen en neurologische verslechtering op bij een deel van patiënten.

Terug naar de casus:

Bovengenoemde kenmerken zijn allemaal terug te vinden bij het patiëntje.

Voor rotavirusencefalitis lijken late prematuren het meest vatbaar, vooral in de eerste levensweken:

- In de eerste 2 levensweken kunnen door de korte incubatietijd (1-3 dagen) ziekteverschijnselen ontstaan zoals bij patiëntje.
- Mogelijk kunnen passieve bescherming door maternale antistoffen tegen rotavirus in de moedermelk en fysiologische immaturiteit van de darm verklaren waarom gastro-intestinale verschijnselen van de rotavirusinfectie bij neonaten ontbreken.

Pathofysiologie:

Nog niet bekend: Het rotavirus kan mogelijk direct een neuronale infectie geven: Het feit dat in de liquor wel rotavirus-RNA maar geen rotavirusantigeen gevonden is past bij deze hypothese. In vitro en in vivo zijn er ook neuronen aangetoond die met rotavirus geïnfecteerd waren. Er is nog een andere hypothese, namelijk dat enterotoxines, geproduceerd in de darm, zoals bv. NSP₄, wittestofafwijkingen veroorzaken via hematogene verspreiding of indirect via het neuronale darmstelsel.

Diagnosestelling:

In de anamnese moet men bij neonatale convulsies vragen naar ziekteverschijnselen in de familie. Men moet daarnaast het gebruikelijke lichamelijk en neurologisch onderzoek uitvoeren. Laboratoriumonderzoek: bepaling van de elektrolyten, glucose en ontstekingsparameters, naast uitgebreid liquoronderzoek.

MRI-onderzoek:

- Laat bij patiënten met rotavirusencefalitis typische symmetrische, diffuse, al dan niet homogene wittestofafwijkingen zien.
- Men moet dan moleculair-microbiologisch onderzoek naar neurotrope virussen (entero- en parechovirus, herpes simplex, varicella) uitbreiden met onderzoek naar rotavirus in de keel, feces en liquor.

Een negatieve PCR-uitslag voor rotavirus in de liquor sluit een rotavirusencefalitis niet uit. Om de diagnose 'rotavirusencefalitis' te bevestigen volstaat detectie van rotavirus in feces of keel in combinatie met de eerder genoemde kenmerken.

Behandeling:

Met dank aan dr. Willy Storms

Symptomatisch: namelijk bestrijding van convulsies en ondersteuning van de psychomotorische ontwikkeling.

Wat zou men anders nog kunnen doen ?

Aan het diagnostisch onderzoek bij neonatale convulsies moet PCR op rotavirus in de feces toegevoegd worden. Verder is preventie belangrijk, dus geef je handhygiëne-instructies bij verschijnselen van gastro-enteritis tijdens de bevallingsperiode.

Men verwacht weliswaar binnenkort de invoering van rotavirusvaccinatie:

- Dat zou gelden voor risicogroepen zoals prematuren < 36 weken, dysmaturen < 2500 g bij de geboorte of neonaten met congenitale afwijkingen.
- Dit zal neonatale rotavirusencefalitis echter niet voorkomen, vermits de vaccinatie pas plaatsvindt tussen 6-32 weken postpartum.

Moest men rotavirusvaccinatie invoeren voor alle zuigelingen, dan kan dit het risico wel aanzienlijk reduceren:

- Kan door het creëren van koude-immuniteit.
- Kan ook door een afname van het rotavirus in de circulatie.

In deze context is heroverweging van de keuze om niet alle zuigelingen te vaccineren op zijn plaats.

Besluit:

Bij neonatale convulsies moet men aan een rotavirusencefalitis denken en doet men een PCR op rotavirus in de feces, zeker als er verschijnselen zijn van gastro-enteritis binnen het gezin. Op de MRI-scans van het cerebrum zijn er bij neonaten met rotavirusencefalitis typische diffusie-gewogen afwijkingen zichtbaar.

Dit ziektebeeld is lange tijd niet herkend geweest:

- Komt omdat gastro-intestinale verschijnselen en pleiocytose van de liquor ontbreken.
- Komt ook omdat het rotavirus niet in de liquor maar enkel in de feces aantoonbaar is.

Van belang is preventie door goede handhygiëne tijdens de bevallingsperiode. Mogelijk kan invoering van rotavirusvaccinatie voor alle zuigelingen een aanzienlijke risicoreductie geven.

Ned Tijdschr Geneesk 29 november 2019 pag. 25-29.

CORONA: alle info gratis te lezen in NEJM, JAMA, BMJ, LANCET

Deze Digest 15 april -wanneer hij zal verschijnen is onduidelijk- is gewijd aan alle collega's, verpleegkundigen en zorgverstrekkers die in de frontlijn staan in de strijd tegen sars-CoV-2. Ik ben helaas te oud om aan jullie zijde te staan en hoop dat jullie niet werken in de omstandigheden beschreven hieronder die heersen in het VK, eens een lichtend voorbeeld, nu in meltdown.

"When this is all over, the NHS England board should resign in their entirety." So wrote one National Health Service (NHS) health worker last weekend. The scale of anger and frustration is unprecedented, and coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the cause. The UK Government's Contain-Delay-Mitigate-Research strategy failed. It failed, in part, because ministers didn't follow WHO's advice to "test, test, test" every suspected case. They didn't isolate and quarantine. They didn't contact trace. These basic principles of public health and infectious disease control were ignored, for reasons that remain opaque. The UK now has a new plan—Suppress-Shield-Treat-Palliate. But this plan, agreed far too late in the course of the outbreak, has left the NHS wholly unprepared for the surge of severely and critically ill patients that

will soon come. I asked NHS workers to contact me with their experiences. Their messages have been as distressing as they have been horrifying. "It's terrifying for staff at the moment. Still no access to personal protective equipment [PPE] or testing." "Rigid command structures make decision making impossible." "There's been no guidelines, it's chaos." "I don't feel safe. I don't feel protected." "We are literally making it up as we go along." "It feels as if we are actively harming patients." "We need protection and prevention." "Total carnage." "NHS Trusts continue to fail miserably." "Humanitarian crisis." "Forget lockdown—we are going into meltdown." "When I was country director in many conflict zones, we had better preparedness." "The hospitals in London are overwhelmed." "The public and media are not aware that today we no longer live in a city with a properly functioning western health-care system." "How will we protect our patients and staff...I am speechless. It is utterly unconscionable. How can we do this? It is criminal...NHS England was not prepared...We feel completely helpless." England's Deputy Chief Medical Officer, Jenny Harries, said on March 20, 2020: "The country has a

perfectly adequate supply of PPE." She claimed that supply pressures had now been "completely resolved". I am sure Dr Harries believed what she said. But she was wrong and she should apologize to the thousands of health workers who still have no access to WHO-standard PPE. I receive examples daily of doctors having to assess patients with respiratory symptoms but who do so without

the necessary PPE to complete their jobs safely. Health workers are challenged if they ask for face masks. Even where there is PPE, there may be no training. WHO standards are not being met. Proper testing of masks is being omitted. Stickers with new expiry dates are being put on PPE that expired in 2016. Doctors have been forced to go to hardware stores to buy their own face masks. Patients with suspected COVID-19 are mixing with non-COVID-19 patients. The situation is so dire that staff are frequently breaking down in tears. As one physician wrote, "The utter failure of sound clinical leadership will lead to an absolute explosion of nosocomial COVID-19 infection." Front-line staff are already contracting and dying from the disease.

The NHS has been wholly unprepared for this pandemic. It's impossible to understand why. Based on their modeling of the Wuhan outbreak of COVID-19, Joseph Wu and his colleagues wrote in The Lancet on Jan 31, 2020: "On the present trajectory, 2019-nCoV could be about to become a global epidemic...for health protection within China and internationally...preparedness plans should be readied for deployment at short notice, including securing supply chains of pharmaceuticals, personal protective equipment, hospital supplies, and the necessary human resources to deal with the consequences of a global outbreak of this magnitude." This warning wasn't made lightly. It should have been read by the Chief Medical Officer, the Chief Executive Officer of the NHS in England, and the Chief Scientific Adviser. They had a duty to immediately put the NHS and British public on high alert. February should have been used to expand coronavirus testing capacity, ensure the distribution of WHO-approved PPE, and

- jaar zou die inderdaad een kwart lager liggen(BMJ, natuurlijk).

establish training programmes and guidelines to protect NHS staff. They didn't take any of those actions. The result has been chaos and panic across the NHS. Patients will die unnecessarily. NHS staff will die unnecessarily. It is, indeed, as one health worker wrote last week, "a national scandal". The gravity of that scandal has yet to be understood.

[https://www.thelancet.com/journals/lan/article/PIIS0140-6736\(20\)30727-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lan/article/PIIS0140-6736(20)30727-3/fulltext)

Er is ook niet corona nieuws:

- In BMJ een artikel dat stelt dat een eitje per dag niet gevaarlijk is voor cardiovasculaire pathologie
- Prescrire: pas op met Tramadol, geen banale pijnstiller!
- Prescrire: blaasontsteking tijdens eerste trimester van zwangerschap: fosfomycine is een goede keuze
- Wat weten we met ongeveer zekerheid over het verband tussen

dieet en kanker? Lang artikel in BMJ besluit: Obesity and alcohol increase the risk of several types of cancer, these are the most important nutritional factors contributing to the total burden of cancer worldwide

- Vit D supplementen helpt in de preventie van pulmonaire infecties, BMJ of helemaal continu, en zijn daar gevaar aan verbonden. Quid non...
- Patiënt met COPD doet een opstoot. Antibiotica of niet? CRP bepalen is een goede leidraad! (BMJ)
- De NELSON studie, blijkbaar een Nederlands initiatief, maar ook bij ons lopend, onderzoekt of regelmatige CT scans bij (ex)rokers invloed heeft op de mortaliteit. Na 10

Cardiovascular

Een eitje per dag is OK.

Objective:

To evaluate the association between egg intake and cardiovascular disease risk among women and men in the United States, and to conduct a meta-analysis of prospective cohort studies.

Design:

Prospective cohort study, and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies.

Setting:

Nurses' Health Study (NHS, 1980-2012), NHS II (1991-2013), Health Professionals' Follow-Up Study (HPFS, 1986-2012).

Participants:

Cohort analyses included 83 349 women from NHS, 90 214 women from NHS II, and 42 055 men from HPFS who were free of cardiovascular disease, type 2 diabetes, and cancer at baseline.

Main outcome measures:

Incident cardiovascular disease, which included non-fatal myocardial infarction, fatal coronary heart disease, and stroke.

Results:

Over up to 32 years of follow-up (>5.54 million person years), 14 806 participants with incident cardiovascular disease were identified in the three cohorts.

Participants with a higher egg intake had a higher

bodymass index, were less likely to be treated with statins, and consumed more red meats.

Most people consumed between one and less than five eggs per week. In the pooled multivariable analysis, consumption of at least one egg per day was not associated with incident cardiovascular disease risk after adjustment for updated lifestyle and dietary factors associated with egg intake (hazard ratio for at least one egg per day v less than one egg per month 0.93, 95% confidence interval 0.82 to 1.05). In the updated meta-analysis of prospective cohort studies (33 risk estimates, 1 720 108 participants, 139 195 cardiovascular disease events), an increase of one egg per day was not associated with cardiovascular disease risk (pooled relative risk 0.98, 95% confidence interval 0.93 to 1.03, I²=62.3%). Results were similar for coronary heart disease (21 risk estimates, 1 411 261 participants, 59 713 coronary heart disease events; 0.96, 0.91 to 1.03, I²=38.2%), and stroke (22 risk estimates, 1 059 315 participants, 53 617 stroke events; 0.99, 0.91 to 1.07, I²=71.5%). In analyses stratified by geographical location (P for interaction=0.07), no

association was found between egg consumption and cardiovascular disease risk among US cohorts (1.01, 0.96 to 1.06, I²=30.8%) or European cohorts (1.05, 0.92 to 1.19, I²=64.7%), but an inverse association was seen in Asian cohorts (0.92, 0.85 to 0.99, I²=44.8%).

Conclusions:

Results from the three cohorts and from the updated meta-analysis show that moderate egg consumption (up to one egg per day) is not associated with cardiovascular disease risk overall, and is associated with potentially lower cardiovascular disease risk in Asian populations.

Systematic review registration PROSPERO CRD42019129650.

What is already known on this topic?:

The association between egg consumption and cardiovascular disease risk has been a topic of intense debate during the past decade. Findings from previous studies on egg consumption and risk of cardiovascular disease have been inconclusive.

What this study adds:

Results from this cohort study and updated meta-analysis show that moderate egg consumption (up to one egg per day) is not associated with cardiovascular disease risk overall

Results were similar for coronary heart disease and stroke. Egg consumption seems to be associated with a slightly

lower cardiovascular disease risk among Asian cohorts.

Farmacologie

Tramadol (Topalgic° ou autre) : un antalgique opioïde à ne pas banaliser.

Classé opioïde faible, le tramadol (Topalgic° ou autre) expose à des risques qui exigent la même vigilance qu'avec la morphine.

Le Tramadol (Topalgic° ou autre) est un opioïde commercialisé pour le soulagement des douleurs modérées à intenses. Il expose aux effets indésirables des opioïdes (troubles digestifs, neuropsychiques, respiratoires, dépendance et accoutumance, etc.) et à des effets indésirables spécifiques (hypoglycémie, troubles du rythme cardiaque, etc.), avec un risque de surdose en cas d'associations médicamenteuses ou chez certains patients.

Le Tramadol est l'opioïde le plus vendu en France depuis que le dextropropoxyphène (associé au paracétamol dans ex-Diantalvic° ou autre) a été retiré du marché compte tenu de ses risques mortels. Le Tramadol est l'antalgique le plus impliqué dans les surdoses involontaires. Il est, avec la morphine,

l'opioïde le plus impliqué dans les surdoses mortelles.

Des études épidémiologiques britanniques et coréenne ont montré une mortalité plus grande chez les patients exposés au Tramadol que chez des témoins, par exemple exposés à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Selon une autre étude britannique, de 2004 à 2014, la mortalité imputée à l'utilisation du

Tramadol a augmenté parallèlement à sa consommation. En 2014, la réglementation sur le Tramadol a été renforcée, la consommation a diminué et la mortalité aussi. Ces études ont certaines fragilités qui exposent à divers biais mais vont dans le sens d'un surrisque de mort lié au Tramadol. Cela confirme qu'en cas d'utilisation d'un opioïde dit faible, malgré de grandes différences de réputation et de réglementation, il est prudent d'être au moins aussi vigilant qu'avec la morphine.

La prise en charge de la douleur doit passer par une meilleure maîtrise des traitements antalgiques autres que médicamenteux, et de l'utilisation du

paracétamol et des antalgiques AINS (Ibuprofène, Naproxène).

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/58496/0/NewsDetails.aspx>

Infections urinaires basses au premier trimestre de grossesse : la Fosfomycine (Monuril°, Uridoz° ou autre) est une option.

Lors d'une infection urinaire basse, la Fosfomycine Trométamol (Monuril°, Uridoz° ou autre) est une option au cours du premier trimestre de grossesse, notamment en raison de sa facilité d'utilisation, en prise unique. La Fosfomycine Trométamol (Monuril°, Uridoz° ou autre) est un antibiotique utilisé dans certaines infections urinaires, dont la prise en dose unique rend l'utilisation facile et pratique.

Courant 2019, le Centre de pharmacovigilance de Toulouse a analysé de nouvelles données portant sur environ 5 900 femmes enceintes exposées à la Fosfomycine Trométamol, dont environ 2 600 au cours du 1er trimestre. Il n'a pas été mis en évidence de risque augmenté de malformations chez les enfants de

femmes ayant été exposées à ce médicament.

Par ailleurs, il n'apparaît pas de risque particulier avec l'utilisation d'Amoxicilline, avec (Clamoxyl° ou autre) ou sans (Augmentin° ou autre) acide clavulanique, au vu du suivi de plusieurs milliers de femmes enceintes exposées pendant le premier trimestre de grossesse. Le Céfuroxime (Zinnat° ou autre) et l'Amoxicilline + acide

clavulanique ont en général une efficacité clinique proche de celle d'une prise unique de Fosfomycine Trométamol. Le Céfuroxime expose la mère à moins de troubles digestifs, sans danger particulier connu pour l'enfant. Le Pivmécillinam (Selexid°) est encore peu évalué. Ces données confirment que, en cas d'infection urinaire basse chez une femme enceinte, la prise unique de fosfomycine est une option à retenir au premier trimestre.

En sachant que l'évaluation des effets à long terme de l'exposition in utero aux divers antibiotiques est encore sous-développée en 2020.

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/58497/0/NewsDetails.aspx>

Oncologie

Diēt en kanker.

Scientists have suspected for decades that nutrition has an important influence on the risk of developing cancer. Epidemiological studies as early as the 1960s showed that cancer rates varied widely between populations and that cancer rates in migrants moving from low to high risk countries could rise to equal or sometimes exceed the rates in the host population. These observations implied the existence of important environmental causes of cancer, and other studies showed strong correlations between

many types of cancer and dietary factors; for example, countries with high intakes of meat had high rates of colorectal cancer. Furthermore, experiments in animals showed that cancer rates could

be altered by manipulating diet, with compelling evidence that restricting energy intake causes a general reduction in cancer development.

Cancer is predicted to be the leading cause of death in every country of the world by the end of this century. Although dietary factors are thought to be important in determining the risk of developing cancer, establishing

the exact effects of diet on cancer risk has proved challenging. Here we describe the relatively few dietary factors that clearly influence risk of cancers along the digestive tract (from top to bottom) and of other common types of cancer, as well as challenges for future research.

Cancers of the oral cavity and pharynx

Nasopharyngeal cancer is common in a few populations around the globe, such as the Cantonese population in southern China and some indigenous populations of South East Asia, the Arctic, north Africa, and the Middle East. Consumption of foods preserved with salt has been linked with this cancer, and the mechanism might be through nitrosamine formation or reactivation of the Epstein-Barr virus. Based on case-control studies, Chinese style salted fish has been classified as a carcinogen by the International Agency for Research on Cancer (IARC), part of the World Health Organization. For oral and pharyngeal cancers overall, eating more fruits, vegetables, and related micronutrients such as vitamin C and folate is associated with lower cancer risk. These associations,

however, might be influenced by residual confounding by smoking (a major non-dietary risk factor) and alcohol consumption, so the evidence is only suggestive of a protective effect.

Oesophageal cancer

There are two types of oesophageal cancer: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. The squamous form predominates in most of the world, whereas adenocarcinoma is relatively common only in Western countries, where rates have recently increased. Obesity is an established risk factor for adenocarcinoma, probably partly owing to reflux of stomach contents into the oesophagus. Alcohol increases the risk of squamous cell carcinoma but not of adenocarcinoma.

Smoking increases the risk of both types, with a larger effect for squamous cell carcinoma.

Oesophageal cancer incidence rates are very high in parts of eastern and southern Africa, Linzhou (China), and Golestan (Iran). People in high risk populations have often consumed a restricted diet, low in fruit, vegetables, and animal products, so deficiencies of micronutrients have been postulated to explain the high risk. Despite several observational studies and some randomized trials, however, the relative roles of various micronutrients are not yet clear. In Western countries early case-

control studies indicated a protective role for fruit and vegetables, but more recently published prospective studies show weaker associations, which might be due to residual confounding from smoking and alcohol consumption.

Consumption of drinks such as tea and mate when scalding hot is associated with an increased risk of oesophageal cancer and drinking beverages above 65°C is classified by IARC as probably carcinogenic to humans.

Stomach cancer

Stomach cancer is the fifth most common cancer worldwide, with the highest rates in eastern Asia. Eating large amounts of salted foods, such as salt preserved fish, is associated with an increased risk; this might be caused by the salt itself or by carcinogens derived from the nitrites in many preserved foods. Salted food might increase the risk of *Helicobacter pylori* infection (an established cause of stomach cancer) and act synergistically to promote development of the disease. Some evidence indicates that eating large amounts of pickled vegetables increases the risk of stomach cancer because of the production of N-nitroso compounds by mould or fungi, which are sometimes present in these foods.

The risk of stomach cancer might be decreased by diets high in fruit and vegetables and for people with high

plasma concentrations of vitamin C. A trial in Linzhou, China, showed that supplementation with β carotene, selenium, and α Tocopherol resulted in a significant reduction in stomach cancer mortality, and other trials have indicated enhanced regression of precancerous lesions with the use of supplements of vitamin C, β carotene, or both. Prospective studies in Japan have also shown an inverse association between stomach cancer risk and green tea consumption in women (the majority of whom are non-smokers), perhaps related to polyphenols. These studies indicate a protective role of antioxidant micronutrients or other antioxidant compounds, but these associations need clarification.

Colorectal cancer

Colorectal cancer is the third most common cancer in the world. Overweight and obesity increase risk, as do alcohol and smoking.

Ecological analyses show striking positive correlations between eating meat and colorectal cancer rates. In 2015 IARC classified processed meat as carcinogenic to humans and unprocessed red meat as probably carcinogenic, partly based on a meta-analysis reporting an increase in risk of 17% for each daily 50 g increment in consumption of processed meat and 18% for each 100 g increment in consumption

of red meat. More recent systematic reviews have reported smaller increases in risk for unprocessed red meat.

The chemicals used to preserve processed meat, such as nitrates and nitrites, might increase exposure of the gut to mutagenic N-nitroso compounds. Both processed and unprocessed red meat also contain haem iron, which might have a cytotoxic effect in the gut and increase formation of N-nitroso compounds. Cooking meat at high temperatures can generate mutagenic heterocyclic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons. Whether any of these putative mechanisms explain the association between eating red and processed meat and risk for colorectal cancer is unclear.

Higher consumptions of milk and calcium are associated with a moderate reduction in risk of colorectal cancer. Calcium might be protective by forming complexes with secondary bile acids and haem in the intestinal lumen. Higher circulating concentrations of vitamin D are associated with a lower risk, but this might be confounded by other factors such as physical activity. Mendelian randomization studies of genetically determined vitamin D have not supported a causal relation.

In the 1970s Burkitt suggested that the low rates of colorectal cancer in parts of Africa were caused by the high consumption of dietary fibre. Prospective studies have

shown that consuming 10 g more total dietary fibre a day is associated with an average 10% reduction in risk of colorectal cancer; further analyses suggest that cereal fibre and wholegrain cereals are protective, but not fibre from fruit or vegetables.

High dietary folate intake has been associated with reduced risk of colorectal cancer, and adequate folate status maintains genomic stability, but high folate status might promote the growth of colorectal tumors. Whether folate or folic acid have any material impact on the risk of colorectal cancer is uncertain. Most randomized trials of folic acid supplementation have found no effect, and although studies of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase have indicated that lower circulating folate is associated with a slightly lower risk, the interpretation of these genetic data is not straightforward.

Liver cancer

Alcohol is the main diet related risk factor for liver cancer, probably through the development of cirrhosis and alcoholic hepatitis. Overweight and obesity also increase risk. Aflatoxin, a mutagenic compound produced by the fungus *Aspergillus* in foods such as grains, nuts, and dried fruit when stored in hot and humid conditions, is classified as a carcinogen by IARC and is an important risk

factor in some low income countries (for people with active hepatitis virus infection). The major non-dietary risk factor is chronic infection with hepatitis B or C viruses.

Some studies indicate an inverse association between coffee drinking and risk of liver cancer. Coffee might have a true protective effect because it contains many bioactive compounds, but the association might be influenced by residual confounding, as well as by reverse causation if subclinical liver disease reduces appetite for coffee.

Pancreatic cancer

Obesity increases risk of pancreatic cancer by about 20%. Diabetes is also associated with increased risk, and a mendelian randomization analysis indicates that this is due to raised insulin rather than diabetes itself. Studies of dietary components and risk have been inconclusive.

Lung cancer

Lung cancer is the most common cancer in the world, and heavy smoking increases risk around 40-fold. Prospective studies have indicated that diets higher in fruits and vegetables are associated with a slightly lower risk of lung cancer in smokers, but not in never smokers. The weak inverse association of fruit and vegetables with lung cancer risk in smokers might perhaps indicate some true

protective effect, but it might simply be due to residual confounding by smoking. Trials that tested supplements of β carotene (and retinol in one trial) to prevent lung cancer showed an unexpected higher risk of lung cancer in participants in the intervention group.

Breast cancer

Breast cancer is the second most common cancer in the world. Reproductive and hormonal factors are key determinants of risk. Obesity increases breast cancer risk in postmenopausal women, probably by increasing circulating oestrogens, which are produced by aromatase in adipose tissue. Most studies have shown that obesity in premenopausal women is associated with a reduction in risk, perhaps due to lower hormone levels related to an increased frequency of anovulation. Alcohol increases risk by about 10% for each drink consumed daily; the mechanism might involve increased oestrogens.

Much controversy has surrounded the hypothesis that a high fat intake in adulthood increases breast cancer risk. Early case-control studies supported this hypothesis, but prospective observational studies have overall been null,⁸ and two randomized controlled trials of a reduced fat diet were also null.

Studies of other dietary factors including meat, dairy products, and fruit are

generally inconclusive. Some recent studies have indicated an inverse association between vegetable intake and risk of oestrogen receptor negative breast cancer and between dietary fibre and overall risk. Isoflavones, largely from soya, have been associated with a lower risk of breast cancer in Asian populations. These associations are potentially important and should be investigated for causality.

Prostate cancer

Prostate cancer is the fourth most common cancer in the world. The only well-established risk factors are age, family history, black ethnicity, and genetic factors. Obesity probably increases the risk for more aggressive forms of prostate cancer.

Lycopene, primarily from tomatoes, has been associated with a reduced risk, but the data are not conclusive. Some studies have indicated that risk might be reduced with higher levels of other micronutrients including β carotene, vitamin D, vitamin E, and selenium, but the findings from trials and mendelian randomization analyses are overall null or inconclusive.

Isoflavones, largely from soya foods, have been associated with a reduced risk for prostate cancer in Asian men, and plasma concentrations of the Isoflavone equol might be inversely associated with prostate cancer risk in men in Japan.

Substantial evidence shows that prostate cancer risk is increased by high levels of the hormone insulin-like growth factor 1, which stimulates cell division, and further research is needed to determine whether dietary factors, such as animal protein, might influence prostate cancer risk by affecting production of this hormone.

Evaluations by expert groups

Given the huge variation in diets around the world and the large number of cancers that diets can influence, how do we know which foods or diets should be avoided and which should be recommended? The World Cancer Research Fund (WCRF) and IARC have reviewed the carcinogenic risk of foods and nutrients using systematic reviews of the evidence and evaluation by expert panels. As with much nutritional research the topic is complex, but the WCRF and IARC have identified nutritional factors with convincing evidence or probable evidence of cancer risk.

WCRF and IARC concluded that obesity and alcohol cause cancer at several sites. For overweight and obesity, increases in risk for every 5 kg/m² rise in body mass index (BMI) vary from 5% for colorectal cancer to 50% for cancer of the endometrium (IARC also considered the evidence to be sufficient for meningioma, thyroid cancer, and multiple myeloma). For alcohol, risk increases for each 10 g rise in consumption a day vary from 4% for liver cancer to 25%

for squamous cell carcinoma of the oesophagus.

Processed meat was judged to be a convincing cause of cancer by both WCRF and IARC; in the most recent WCRF report the relative risk for colorectal cancer was 1.16 (1.08 to 1.26) for each 50 g/day increment. IARC judged Chinese-style salted fish to be a carcinogen (with a relative risk of nasopharyngeal cancer of 1.31 (1.16 to 1.47) for each additional serving per week), as well as foods contaminated with Aflatoxin. Neither expert body judged any dietary factor to be convincingly protective against cancer.

Uncertainty remains

WCRF and IARC judged some associations between nutritional factors and cancer risk to be “probably” causal or protective. Some researchers might think that the criteria for “probable” are not stringent enough. Further evidence might change the conclusions, and this should be kept in mind when using the reports to estimate the likely effects of diet or to make dietary recommendations. Notably, WCRF also categorized adult and young adulthood body fatness as probably protective for premenopausal breast cancer

Obesity probably increases the risk of cancers of the oral cavity and pharynx and of aggressive prostate cancer. Alcohol probably increases the risk of stomach cancer but is inversely associated with the

risk of kidney cancer, which might indicate a true biological effect or reflect residual confounding or bias. Very hot drinks probably increase the risk of cancer of the oesophagus, foods preserved by salting probably increase the risk of stomach cancer, and several dietary factors probably reduce the risk of colorectal cancer. The expert panels also concluded that the risk of endometrial cancer is probably increased by a diet with a high glycaemic load. Coffee was judged to probably be protective for liver and endometrial cancer, but some of the current authors think that this conclusion is too strong and that the data on coffee and endometrial cancer might be affected by selective publication of only part of the evidence.

Independently from overweight and obesity, greater adult height is associated with the risk of several cancers.

Why do taller people have a higher risk of cancer?

The risk for most types of cancer increases with height. A WCRF systematic review showed that increases in risk for each 5 cm increment in height ranged from 4% for prostate cancer to 12% for malignant melanoma. The mechanism is uncertain but might be related to taller people having more stem cells at risk of cancer or a factor such as insulin-like growth factor 1 having effects on both height and cancer

risk. Undernutrition causes restricted growth, and some aspects of adequate nutrition during childhood and adolescence, such as an ample intake of energy and protein, might lead to relatively greater height and a higher overall cancer risk. It is not clear, however, whether better understanding of this pathway could lead to strategies for reducing cancer risk.

Acrylamide, a chemical produced during high temperature cooking and in the manufacture of many types of carbohydrate-rich foods (such as potato chips, cereal crispbreads, and coffee), is classified by IARC as probably carcinogenic to humans. This conclusion was based largely on studies in experimental animals; epidemiological studies have been mostly null or inconclusive but are limited by the difficulty of estimating long term exposure and by confounding owing to smoking. Recent research on possible mutational signatures of this chemical indicate that it might contribute to risk.

How important is diet as a preventable cause of cancer?

Overweight and obesity is the second largest attributable cause, responsible for 6.3% of cancers in the UK, and is the largest cause in non-smokers. Alcohol (3.3%), dietary fibre (3.3%), and processed meat (1.5%) are also among the top 10 causes (although dietary fibre is currently

classed by WCRF as only “probable”). Analyses from some other countries have produced broadly similar estimates; recent estimates for Brazil were 4.9% for overweight and obesity, 3.8% for alcohol, 0.8% for dietary fibre, and 0.6% for processed meat. In Japan, however, where the prevalence of obesity is lower, estimates were 1.1% for overweight and obesity and 6.3% for alcohol (and 1.6% for salt).

Are fruit and vegetables important determinants of cancer risk—and what about vegetarians?

Early case-control studies indicated that higher intakes of fruit and vegetables were associated with a lower risk of several types of cancer. But subsequent prospective studies, which are not affected by recall or selection bias, produced much weaker findings. In the 2018 World Cancer Research Fund report neither fruits nor vegetables were considered to be convincingly or probably associated with the risk of any cancer. There was suggestive evidence for protection of some cancers, and risk might increase at very low intakes. Specific components of certain fruits and vegetables might have a protective action.

Vegetarians eat no meat or fish and usually eat more fruit and vegetables than comparable non-vegetarians. The risk of all cancer sites combined might be slightly

lower in vegetarians and vegans than in non-vegetarians, but findings for individual cancers are inconclusive.

Do vitamins and minerals reduce cancer risk?

By definition, deficiencies of vitamins and essential minerals cause ill health; this might include increased susceptibility to some types of cancer, but establishing the details of any such effects has proved difficult. High dose vitamin or mineral supplements have not reduced cancer risk in well-nourished populations and might increase risk; for example, high dose β carotene might increase the risk of lung cancer. Vitamin and mineral supplements should not be used for cancer prevention, although they can be important for other aspects of health, such as folic acid supplements for women before conception.

The way forward

Research into the effects of nutrition on health is difficult. We have summarized here the relatively few well established clear links between nutrition and cancer, but future research might show further important risk factors—perhaps for specific food components or for broader dietary patterns, such as so called plant based diets. To move forward, the new generation of studies needs to improve estimates of long term exposure with, for example, repeated dietary records, which

are now feasible using web based questionnaires. Biomarkers of dietary intake and nutritional status can be used more extensively, and new biomarkers might be found through metabolomics, for example, but they will need to be validated and interpreted in the light of possible confounding and reverse causation. For some exposures, both for intake and nutritional status, mendelian randomization will help to clarify causality, and randomized trials will be needed to test specific hypotheses. It will also be important to attempt to coordinate systematic analyses of all the data available worldwide, to reduce the risk of publication bias. For public health and policy, the top priority should be tackling the known major diet related risk factors for cancer, particularly obesity and alcohol.

Key messages

Obesity and alcohol increase the risk of several types of cancer; these are the most important nutritional factors contributing to the total burden of cancer worldwide.

For colorectal cancer, processed meat increases risk and red meat probably increases risk; dietary fiber, dairy products, and calcium probably reduce risk.

Foods containing mutagens can cause cancer; certain types of salted fish cause nasopharyngeal cancer, and foods

contaminated with aflatoxin cause liver cancer.

Fruits and vegetables are not clearly linked to cancer risk, although very low intakes

might increase the risk for aerodigestive and some other cancers.

Other nutritional factors might contribute to the risk of cancer, but the evidence is currently not strong enough to be sure.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m511>

Pneumologie

Vit D en pulmonaire infecties

Objectives:

To assess the overall effect of vitamin D supplementation on risk of acute respiratory tract infection, and to identify factors modifying this effect.

Design: Systematic review and meta-analysis of individual participant data (IPD) from randomized controlled trials.

Data sources: Medline, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, ClinicalTrials.gov, and the International Standard Randomized Controlled Trials Number registry from inception to December 2015.

Eligibility criteria for study selection: Randomised, double blind, placebo controlled trials of supplementation with vitamin D3 or vitamin D2 of any duration were eligible for inclusion if they had been approved by a research ethics committee and if data on incidence of acute respiratory tract infection were collected

prospectively and prespecified as an efficacy outcome.

Results: 25 eligible randomized controlled trials (total 11 321 participants, aged 0 to 95 years) were identified. IPD were obtained for 10 933 (96.6%) participants. Vitamin D supplementation reduced the risk of acute respiratory tract infection among all

participants (adjusted odds ratio 0.88, 95% confidence interval 0.81 to 0.96; P for heterogeneity <0.001). In subgroup analysis, protective effects were seen in those receiving daily or weekly vitamin D without additional bolus doses (adjusted odds ratio 0.81, 0.72 to 0.91) but not in those receiving one or more bolus doses (adjusted odds ratio 0.97, 0.86 to 1.10; P for interaction=0.05). Among those receiving daily or weekly vitamin D, protective effects were stronger in those with baseline 25-hydroxyvitamin D levels <25 nmol/L (adjusted odds ratio 0.30, 0.17 to 0.53) than in those with baseline 25-hydroxyvitamin D levels ≥25 nmol/L (adjusted odds ratio 0.75, 0.60 to 0.95; P

for interaction=0.006). Vitamin D did not influence the proportion of participants experiencing at least one serious adverse event (adjusted odds ratio 0.98, 0.80 to 1.20, P=0.83). The body of evidence contributing to these analyses was assessed as being of high quality.

Conclusions: Vitamin D supplementation was safe and it protected against acute respiratory tract infection overall. Patients who were very vitamin D deficient and those not receiving bolus doses experienced the most benefit.

Systematic review registration PROSPERO CRD42014013953.

What is already known on this topic

Randomized controlled trials of vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection have yielded conflicting results.

Individual participant data (IPD) meta-analysis has the potential to identify factors that may explain this heterogeneity, but this has not previously been performed.

What this study adds:

Meta-analysis of IPD from 10 933 participants in 25 randomized controlled trials showed an overall protective effect of vitamin D supplementation against acute respiratory tract infection (number needed to treat (NNT)=33).

Benefit was greater in those receiving daily or weekly vitamin D without additional bolus doses (NNT=20), and the protective effects against acute respiratory tract infection in this group were strongest in those with profound vitamin D deficiency at baseline (NNT=4).

These findings support the introduction of public health measures such as food fortification to improve vitamin D status, particularly in settings where profound vitamin D deficiency is common.

<https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6583>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

Extra: Preview Digest 15-05-2020: Dragen van mondkmaskers?

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 prostaatkanker en PSA screening, een onuitputtelijk onderwerp, maar dit lijkt zeer autoriteit uit te stralen.

Een bijdrage aan het debat mondkmaskers 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>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst