



WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks – april 2021 

nr 368



Inhoudsopgave

Koffiekot versus Zoom	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021	3
Medische artikels	5
Rubriek Vaccinaties	5
Rubriek Endocrinologie / Oncologie	10
Rubriek Pediatrie / Oncologie	12
Rubriek Toxicologie	16
Rubriek Pneumologie	20
Rubriek Coronapathologie	21
MCH Digest	23
CARDIOVASCULAIR	23
ENDOCRINOLOGIE	27
Gynaecologie	28
Neurologie	31
Reumatologie	34
Focus	37
Rubriek INFO KORT	37

Koffiepot versus Zoom

In een bedrijf is het koffiepot vaak een place to be: daar worden de laatste nieuwtjes uitgewisseld en onvermijdelijk ook de laatste roddels. De hiërarchie tussen de deelnemers vervaagt en de drempels om ideeën uit te wisselen zijn er veel lager. Die nieuwe ideeën worden niet gehinderd door een strakke formele agenda en getuigen bijwijken van een ongeremde fantasie. Zonder het harnas van de ingebakken gewoonten komt er onverwacht zuurstof voor een origineel idee en loopt men toch niet het risico af te gaan als een gieter.

In veel bedrijven heeft zo'n onbewaakt idee een grote vlucht genomen en tot grote successen geleid. Spontane stakingen zijn evenwel ook al ontkiemd in het koffiepot en menige kantooridylle is ook daar ontloken.

Er zijn natuurlijk heel wat andere vergaderingen dan in het koffiepot, want laat ons hopen dat daar niet de voornaamste vergaderingen doorgaan. Maar staan we toch eens stil bij het verschil tussen fysieke vergaderingen en het online overleg. Het is genoegzaam bekend dat online vergaderingen veel vermoeiender lijken te zijn. Hoe komt dat?

Het is een belangrijke verandering in de vergadercultuur: de niet-verbale communicatie staat bij online-vergaderen op een laag pitje en mimiek/ lichaamstaal zijn veel moeilijker in te schatten. Het zuchten of gapen van een deelnemer valt minder op.

De interactie tussen de verschillende deelnemers is al helemaal niet in te schatten en dat is nochtans een belangrijk handvat voor wie de vergadering moet leiden.

Er is de onzekerheid van de spreker over hoe zijn boodschap is aangekomen of overgekomen. Hij vraagt zich af of iedereen mee is, of de aanwezigen wel aandachtig zijn. En waarom toch heeft die collega weer zijn camera uitgezet en van wie is die foto toch op die kast?

De discussies verlopen dikwijls steriel en formeler. Sommigen noemen dat efficiënter en meer gestructureerd, met doorgedreven PowerPoint gebruik. Weg zijn de geanimeerde discussies en de vruchtbare meningsverschillen: de minderheid heeft toch dikwijls gelijk? De nieuwe zakelijkheid wint vaker van de soms afwijkende meningen, die in een echte vergadering veel veiliger aan bod kunnen komen zonder de solidariteit, de collegialiteit en zelfs de kameraadschap te bedreigen.

En dan die zagezegde variapunten die ook in een fysieke vergadering gewoonlijk na de agenda komen: niet altijd onschuldig, maar een mogelijke vrijplaats om tersluiks een nieuw idee te lanceren dat bij het naar buiten gaan nog kan nazinderen.

De navorming online is dikwijls een weg terug naar ex cathedra onderwijs. De wandel-discussies tussen leermeester en leerlingen uit de oudheid komen natuurlijk niet terug. Maar een echte voordracht is onbetwistbaar aangenamer en met meer schwung door de discussies die geanimeerd kunnen zijn. Pittige vragen met woord en wederwoord kunnen tegenstrijdigheden naar boven halen zodat de voordracht minder vlak wordt en meer diepgang krijgt. Reflecties over de voordracht worden meteen ingebakken.

Vergaderingen op locatie hebben nog andere meerwaarden die ik de gezelligheidsfactor van het socialiseren zou noemen, buiten de eigen comfortzone thuis. Het is ook minder vermoeiend, een beetje met vakantie gaan. Met kans op het terugzien van vrienden van lang geleden en vooral ook nieuwe verrassende ontmoetingen. Het hoeft niet noodzakelijk om netwerken te gaan, maar ook de gewone informele contacten kunnen erg leuk en leerrijk zijn.

Online vergaderen kan een nuttige aanvulling zijn voor vergaderen en navorming. Maar als het belangrijk is zal dat nooit de fysieke vergaderingen vervangen. Dan kunnen de deelnemers in de wandelgangen ook nog eens keuvelen over wat echt belangrijk is en de plooiën waar nodig gladstrijken.

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH

Nascholingsprogramma academiejaar 2020-2021

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

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

- 20.05.2021 Titel: Pediatrische pitfalls.
Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 17.06.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.
Spreker: dr. Kathleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

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

- 11.05.2021 Titel: Stapelingsziekten
Spreker: Prof. dr. Wouter Meersseman, internist UZ Leuven
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle, huisarts
- 08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.
Sprekers: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH, Christophe Indevuyst, ap.klinisch bioloog MCH
Moderator: dr. Sarah Gils, arts klinisch bioloog MCH

KLINISCHE NAVORMINGAVONDEN 2021 SPECIALISTEN - HUISARTSEN MCH

*Specialisten stellen hun discipline voor aan de hand van een demonstratie van klinische of technische vaardigheden, een casusbeschrijving...
(Volledige programma van deze klinische navormingsavonden volgt op website MCH).*

3. P.U.K. WEZEMBEEK-OPPEM (VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER) VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND - AANVANG: 21.00U. STIPT

- 22.04.2021 Titel: Top 5 van de urgenties in de 1ste lijn.
Spreker: prof. dr. Ives Hubloue, UZ Brussel
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.05.2021 Titel: Dermatologische letsels als teken van onderliggende pathologie.
Spreker: prof. dr. De Haes Petra, dermatologie UZ Leuven
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe

24.06.2021 Titel: Geneeskunde, genetica en ethiek. TBD –Dagdromen over geneeskunde.
Spreker: prof. Marlies Saelaert, PhD Research Group Philosophy of Medicine and Ethics,
Department of Public Health and Primary Care– UGent
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

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

2021 Titel:
Spreker:
Moderator:
Locatie:

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

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

LEUVENSE DAGEN “

Data: NOG TE BEPALEN
(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat
Academisch Centrum voor HA-Geneskunde, mevr. Monique Smets,
tel. 016/33.74.68).
Uitnodiging volgt.

**7. SYMPOSIA REGIONAAL ZIEKENHUIS HEILIG HART IN SAMENWERKING MET MCH EN DE K.G.K.L. VERANTWOORDELIJKEN
DR. LIEVEN PEPERSTRAETE – DR. NANCY DE VADDER**

VIJFDE DONDERDAG VAN DE MAAND - INLICHTINGEN VIA HEILIG HARTZIEKENHUIS – LEUVEN, NUCLEAIRE GENEESKUNDE -
TEL. 016/209664 - 016 20 96 65

Medische artikels

RUBRIEK VACCINATIES

ONDERZOEK EN RECENTE ONTWIKKELINGEN IN VERBAND MET BETERE VACCINS TEGEN TBC

Voor de wereldgezondheid blijft tuberculose een grote bedreiging, immers meer dan een kwart van de wereldbevolking is latent geïnfecteerd en jaarlijks komen er zo'n 10 miljoen patiënten bij met actieve tuberculose, en er is een toename van de resistentie tegen de huidige tuberculostatika.

Een paar feiten:

Er overlijden elk jaar rond de 1,7 miljoen mensen aan TBC, terwijl het aantal multi-drugresistente *Mycobacterium tuberculosis*- stammen toeneemt.

Doorgaans beschermt vaccinatie met *M. bovis* Bacillus Calmette-Guerin (BCG, intradermaal toegediend) neonaten en jonge kinderen goed (voor ongeveer 80%) tegen ernstige vormen van acute TBC, zoals tuberculeuze meningitis:

- Neonatale BCG beschermt echter niet consistent en afdoende tegen open longtuberculose bij adolescenten en volwassenen.
- En dit is juist de belangrijkste vorm van overdraagbare TBC.

Voor deze gebrekkige bescherming blijven de precieze redenen voorsnog onopgehelderd:

- Ze omvatten waarschijnlijk een langzame afname van het immunologisch geheugen.

- Betreft in het bijzonder T-geheugencellen, naast een interferentie door andere infecties.
- Kan gaan om niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) of bepaalde virale co-infecties die een immuun modulerende werking kunnen hebben (o.a. CMV of Epstein-Barr-virus).

Dit is mogelijk ook de reden dat BCG-revaccinatie heel beperkte meerwaarde heeft bij de preventie van TBC, zoals eerdere studies aangetoond hebben.

Een latere meta-analyse liet wel zien dat BCG-revaccinatie de totale sterfte, en dus ook deniet-tuberculose-gerelateerde, bij kinderen deed dalen:

- De huidige, eenmalige BCG-vaccinatie wordt op jonge leeftijd gegeven.
- Maar deze heeft in die context slechts een relatief beperkte invloed op de preventie van TBC en tuberculosetransmissie.

Daarom doet men momenteel veel onderzoek naar de ontwikkeling van betere TBC-vaccins, die vooral op het voorkomen van TBC bij volwassenen en jongvolwassenen gericht zijn.

De ontwikkeling van nieuwe tuberculosevaccins:

In de strijd tegen TBC, waaronder antibioticare-sistente TBC, zijn betere TBC-vaccins dus van groot belang.

De hoeksteen van de WHO 'End TB'-strategie wordt dan ook gevormd door het ontwikkelen van zowel pre- als post-expositie-vaccinatiestrategieën met verbeterde TBC-vaccins:

- Men beschrijft daarin hoe de TBC-pandemie tegen het jaar 2035 beëindigd kan worden.
- Aan het begin van het millennium gingen daarom een aantal onderzoeksprojecten van start die gesponsord werden door zowel private als publieke geldschietters – en dan vooral de Europese Commissie – om dus betere TBC-vaccins te ontwikkelen.

Aanvankelijk richtte het onderzoek zich op het evalueren van nieuwe kandidaat-vaccins tegen TBC in preklinische modellen:

Een eerste kandidaat-vaccin kwam hieruit naar voren, genaamd MVA85A.

Betrof een vaccin dat gebaseerd was op een *M. tuberculosis* eiwit, Ag85A, dat tot expressie werd gebracht met DNA-technologie, en dat gebeurde via een recombinante virale vector (MVA).

Klinisch werd het vaccin getest als boostervaccin voor neonaten die al BCG hadden gekregen:

- Het vaccin was immunogeen en had bescherming geboden in proefdiermodellen.
- het bleek echter niet in staat om significante extra bescherming tegen TBC te geven in een grote 2B-studie bij jonge kinderen die gevaccineerd waren met BCG.

Er werden diverse ‘correlaten van immuniteit’ in deze trial getest om de immunogeniciteit van MVA85 te bepalen: correlaten zijn markers die met belangrijke biologische of klinische uitkomsten correleren, in dit geval gaat het om immuniteit tegen de tuberculosebacterie.

- Die spitsten zich in deze trial vooral toe op de rol van T-helper-1 (Th₁)- en T-helper-17 (Th₁₇)-cellen.
- Th₁-cellen produceren de cytokines interleukine (IL)-2, interferon-γ (IFNγ) en tumornecrosefactor (TNF).
- Th₁₇-cellen produceren onder meer IL₁₇.

Er was van beide celtypen al aangetoond dat zij een rol spelen bij beschermende immuniteit tegen TBC bij proefdieren:

- Deze Th₁- en Th₁₇-parameters lieten wel zien dat er een reactie was op het vaccin.
- Zij correleerden echter niet met bescherming tegen de ziekte.

Dit alles, de teleurstellende resultaten van zowel het vaccin als de gekozen correlaten van immuniteit, leidden naar een intensieve zoektocht

naar betere vaccins en betere correlaten van bescherming tegen TBC.

Diversiteit in strategieën verhoogt de kans op succes:

In essentie zijn er de afgelopen 10 jaar 5 verschillende strategieën gevolgd om betere TBC-vaccins te ontwikkelen:

Subunitvaccins:

Zijn gebaseerd op specifieke immunogene componenten van de M. tuberculosis-bacterie, zoals eiwitten, fusie-eiwitten of lipiden:

- Doorgaans worden deze moleculen toegediend met een adjuvans, dat de noodzakelijke ‘innate immunity’ stimuleert.
- Immunologisch zijn eiwitten namelijk vaak inert of ze bevorderen juist een Th₂-type respons.
- Deze respons wordt gekenmerkt door productie van IL₄, IL₅ en IL₁₃, terwijl bij TBC goede Th₁ en Th₁₇-responsen nodig, al zijn die op zich niet voldoende.

Het is mogelijk om met het juiste adjuvans het immuunsysteem de juiste kant uit te sturen.

Virale-vectoragemedieerde subunitvaccins:

De gekozen eiwitsubunit wordt hier in een virus tot expressie gebracht door een coderend DNA-fragment in de virale vector in te brengen. Bij MVA85A was dit bvb.: het geval.

‘Next generation’ BCG:

BCG wordt genetisch gemanipuleerd door extra eiwitantigenen in te brengen, dit om de respons

te verbeteren, immers BCG mist meer dan 100 belangrijke genen in vergelijking met M. tuberculosis.

Kan ook gebeuren door eigen genen van de BCG te modificeren zodat BCG meer immunogeen wordt.

Verzwakte M. tuberculosis:

Er kan een veilig en immunogeen M. tuberculosis-‘dubbelganger’-vaccin geconstrueerd worden door specifieke virulentiegenen in het M. tuberculosis-genoom te inactiveren. Het voordeel is hier dat vrijwel het volledige antigene repertoire van M. tuberculosis behouden blijft.

Alternatieve routes van vaccinatie:

Bestaande vaccins, zoals BCG, of nieuwe vaccins worden via een andere route dan de gebruikelijke intradermale injectie toegediend: dat kan gaan om mucosale toediening, bvb.: via aerosolen.

De hypothese is hier dan dat de natuurlijke route van infectie ook de relevante vaccinatieroute is om lokale immuniteit en een blijvend immunologisch geheugen te induceren.

De systemische route is een andere mogelijkheid:

- Kan bvb.: via intraveneuze injectie van BCG.
- De hypothese is hier dat BCG immuniteit kan induceren op meerdere locaties, inclusief immuniteit van de long en systemische immuniteit.

Korte beschouwing:

Momenteel worden kandidaat-vaccins uit elk van de vijf besproken categorieën op veiligheid en immunogeniciteit getest in klinische fase 1 of 2-studies.

Enkele andere zijn al of worden nog onderzocht op mogelijke effectiviteit in grotere fase 2B- en 3-studies

Als belangrijkste uitkomstmaten gelden 'prevention of disease' (PoD) en 'prevention of infection' (Pol).

Op de website van het Tuberculosis Vaccine Initiative kan men een actueel, wereldwijd overzicht vinden van de tuberculosevaccins die in ontwikkeling zijn, zowel preklinisch als klinisch.

Subunitvaccin M72:

De resultaten van twee grote tuberculosevaccinatie studies werden gerapporteerd in de tweede helft van 2019:

- De resultaten hiervan waren veelbelovend.
- Ze tonen aan dat het inderdaad mogelijk is om betere tuberculosevaccins te ontwikkelen.

Een studie waarin een subunitvaccin genaamd M72 gebruikt werd, gaf de belangrijkste resultaten:

- Gaat om een fusie-eiwit dat uit twee M. tuberculosis-antigenen bestaat.
- Het werd toegediend samen met een krachtig adjuvans, AS01E.
- Gebeurde bij volwassenen met een latente – d.w.z. asymptomatische – infectie met M. tuberculosis.

Men weet dat 3-10% van de individuen met een latente M. tuberculosis-infectie actieve TBC ontwikkelt, en bij de meesten gebeurt dit doorgaans binnen de eerste 2 jaar na infectie.

De cohorten werden in de studie naar M72 zo'n 3 jaar gevolgd, zodat men de meeste patiënten met actieve TBC moet hebben kunnen detecteren.

Spectaculair resultaat met M72:

Ook al waren de aantallen patiënten met actieve TBC in de vaccinatiearm (n = 13) en in de controlearm (n = 26) aan de lage kant, toch gaf het vaccin ruim 50% bescherming tegen actieve tuberculose (Pol).

M72 had niettemin een significante PoD-effectiviteit, zonder ernstige bijwerkingen:

- Om de duur van de vaccineffectiviteit te bepalen moet dit bemoedigende resultaat nu bevestigd worden.
- Men moet ook bepalen of verdere boosterinjecties nodig zijn om de vaccineffectiviteit verder te verbeteren.

Werkingsmechanisme van M72:

Hoe het precies werkt, is momenteel nog niet duidelijk, en er zijn verschillende opties mogelijk:

- Gezien het sterke adjuvans kan het gaan om het opwekken van aangeboren ('innate') immunresponsen, inclusief zogenoemde 'trained innate immune memory'-responsen in myeloïde cellen of NK-cellen.
- Kan gaan om adoptieve immunresponsen – M72 induceert duidelijke M72-

specifieke responsen van CD4 Th₁- en Th₁₇- cellen en B-cellen.

- Kan ook gaan om een combinatie van beide.

Om dit en mogelijk toekomstige vaccins te verbeteren en verder te ontwikkelen is een beter inzicht in de immunomechanismen die verantwoordelijk zijn voor het beschermend effect van belang.

Er zijn naast de genoemde levensduur van de waargenomen vaccinactiviteit nog andere belangrijke vragen die spoedig moeten beantwoord worden:

- Werkt M72 ook bij mensen die nog niet geïnfecteerd zijn met M. tuberculosis en bij mensen die gevaccineerd zijn met BCG ?
- Werkt M72 ook bij andere populaties dan de Zuid-Afrikaanse waar het vaccin het best onderzocht is ?

Tussen populaties zijn er immers verschillen in M. tuberculosis-epidemiologie, populatiegenetica, desamenstelling van het microbiom en de prevalentie van co-infecties., en dat zijn maar een paar voorbeelden.

Deze vragen staan nog wel open, maar toch betekent het resultaat van de M72-studie een mijlpaal in de geschiedenis van tuberculose-vaccinontwikkeling:

- Sinds een eeuw is M72 immers het eerste nieuwe TBC-vaccin met aantoonbare activiteit.

- Bonnenkort wordt de effectiviteit van dit vaccin getest in fase-3-trials bij geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde individuen.

BCG-revaccinatie:

Er kwam een tweede veelbelovend resultaat uit een BCG-revaccinatiestudie, en dat was enigszins onverwacht:

- We weten dus uit eerdere studies dat BCG-revaccinatie maar heel beperkte toegevoegde waarde had als interventie om actieve TBC te voorkomen (PoD):
- Zowel een kandidaat-subunit-vaccinarm (H₄/IC₃₁) als een BCG-vaccinatiearm werden in een complex studieprotocol geïncorporeerd.
- Er werd gekeken naar zogenoemde 'langdurige Pol' in plaats van PoD als uitkomstmaat.
- Daarbij werd infectie gedefinieerd als het ontwikkeld hebben van een positieve immuun bloedtest ('interferon-gamma release essay', IGRA) tegen M. tuberculosis-specifieke antigenen.

Geen van beide vaccins beschermde tegen infectie op zich, wat betekent dat geen van beide beschermde tegen een IGRA-conversie van negatief naar positief.

Toch bleek dat BCG-revaccinatie statistisch significant beschermde tegen 'langdurige' M. tuberculosis-infectie:

- Er bleven namelijk veel minder personen persisterend IGRA-positief gedurende de follow-up van 24 maanden in

de BCG-vaccinatiearm dan in de controlearm.

- Dat resulteerde in een Pol-effect van 45% , terwijl het H₄/C₃₁-subunitvaccin wel enig effect had (30%), maar dat was statistisch niet-significant.

Ook conceptueel zijn de resultaten van de BCG-revaccinatie interessant:

Deze suggereren immers dat het immuunsysteem in staat is om een bestaande M. tuberculosis-infectie op te ruimen mits het adequaat geactiveerd is.

In dit geval gebeurt dit door revaccinatie met BCG.

Gaat om een belangrijke hypothese die verdient om nader bestudeerd te worden:

- Kan o.a. in nieuwe proefdiermodellen.
- Dit kan immers leiden tot nieuwe en effectievere manieren om bestaande M.tuberculosis-infecties via post-infectievaccinatie op te ruimen.

Resultaten van pre-klinisch en vroeg-klinisch onderzoek:

Actueel zijn er diverse kandidaat-vaccins tegen TBC in een vroeg stadium van klinische evaluatie:

- Betreft onder meer levende vaccins zoals recombinant-BCG.
- Gaat ook om verzwakte M. tuberculosis (bv.: MTB-VAC), next generation, multi-eiwitsubunitvaccins en toediening van BCG in de long via aerosolen.

Om nieuwe TBC-vaccins en nieuwe toedieningsroutes te bestuderen en te vergelijken alvorens

deze in klinische fase 1-studies te onderzoeken, worden daarnaast geavanceerde proefdiermodellen – namelijk non-humane primaten – gebruikt.

Zo zijn er enkele veelbelovende kandidaat-vaccins en toedieningsroutes:

a) intrapulmonale vaccinatie van non-humane primaten met BCG, met een vaccinatie-effectiviteit van > 60%.

b) i.v. toediening van BCG, met een vaccineffectiviteit van 90% tegen actieve TBC (60% van de dieren had bij necropsie zelfs geen microbiologisch aantoonbare M. tuberculosis-infectie meer).

c) ontwikkeling van subunitvaccins met rhesus-CMV-virusvectoren waarin een fusie-eiwit en meerdere M. tuberculosis-antigenen toegevoegd worden aan non-humane primaten.

Ook deze laatste aanpak liet bij non-humane primaten sterke effecten zien.

Ook combinatievaccins kunnen in de toekomst met heterologe primer-boosterschema's getest worden om de effectiviteit van het vaccin verder te optimaliseren en het langetermijngeheugen te stabiliseren.

Correlaten van bescherming tegen tuberculose:

Gaat om markers die correleren met belangrijke biologische of klinische uitkomsten, zoals ziekte of beschermende immuniteit tegen TBC:

- Men zou de huidige langdurige en financieel kostbare trajecten van vaccinatie-onderzoek in grootschalige fase-3-studies kunnen bekorten en efficiënter maken.
- Dat kan door met zulke correlaten de beste kandidaten te selecteren in een vroeg stadium.

Om het benodigde aantal proefdieren voor vaccinonderzoek te reduceren kunnen correlaten ook in aanmerking komen.

Probleem is echter dat er op dit ogenblik nog geen duidelijke humane correlaten bestaan van beschermende immuniteit tegen TBC:

- Er zijn goede biobanken nodig met samples van cohorten patiënten met verschillende stadia van *M. tuberculosis*, inclusief zogenoemde 'langdurige resisters' om correlaten te vinden.
- 'Langdurige resisters' zijn mensen die ondanks infectiedruk geen tekens van infectie vertonen – o.a. geen IGRA-conversie – en mensen bij wie onder hoge infectiedruk wel een IGRA-conversie optrad, maar die niet ziek werden.

Een goede biobank moet uiteraard ook materiaal bevatten van deelnemers aan klinische trials met TBC-vaccins die aantoonbaar effectief zijn, bvb.: M72.

Om correlaten van bescherming tegen TBC te vinden, te testen en te valideren, zijn er hoogwaardige biobanken noodzakelijk.

Relevant zijn ook correlaten van het risico op progressie bij patiënten met een asymptomatische *M. tuberculosis*-infectie:

- Om deelnemers te kunnen stratificeren in klinische studies, zoals observationele studies en interventiestudies met – al dan niet therapeutische – vaccins of nieuwe medicatie zijn deze correlaten bvb.: van belang.
- Men kan de omvang van de studiepopulatie en de tijdsduur beperken door zulke studies in eerste instantie uit te voeren met personen die een hoog risico hebben op ontwikkeling van actieve TBC.

Enkele jaren geleden zijn de eerste correlaten van het risico op tuberculoseprogressie gevonden:

- Daarvan worden er momenteel verschillende uitgewerkt en vereenvoudigd voor toepassing in klinische studies.
- Het mag dus duidelijk zijn dat betere correlaten van beschermende immuniteit de ontwikkeling van betere TBC-vaccins aanzienlijk kunnen versnellen.

Besluit:

Het onderzoek naar nieuwe TBC-vaccins en naar markers voor bescherming tegen TBC hebben in de afgelopen twee jaar belangrijke doorbraken opgeleverd.

Deze bevindingen leveren reële hoop op effectieve, levensreddende TBC-vaccins.

Op korte termijn zijn deze nodig om de tuberculosepandemie in te dijken, inclusief de toeneemende multiresistente *M. tuberculosis*-stammen, en om de 'End-TB'-strategie van de WHO te kunnen realiseren.

Ned Tijdschr Geneeskd 11 september 2020 pag. 29-34.

RUBRIEK ENDOCRINOLOGIE / ONCOLOGIE

ATYPISCH BELOOP BIJ DM TYPE II, ANDERE ACHTERGRONDEN ?

Bij 53.600 Nederlanders werd in 2018 diabetes mellitus ontdekt en het is niet eenvoudig voor behandelaars om uit dit grote aantal patiënten diegenen te selecteren bij wie de diabetes mogelijk een manifestatie van een pancreascarcinoom is.

Het verband tussen pancreascarcinoom en diabetes mellitus:

Bij ongeveer 2400 patiënten werd in 2018 een pancreascarcinoom vastgesteld.

De incidentie van het pancreascarcinoom is leeftijdsafhankelijk:

- Onder de leeftijd van 50 jaar bedraagt dit 0,5-3,6/100.000 mensen.
- In de leeftijdsgroep ouder dan 75 jaar is dit 55,989,2/100.000 mensen.

Er bestaat een complex verband tussen pancreascarcinoom en DM:

- Voor het ontstaan van pancreascarcinoom is lang bestaande DM type II een risicofactor.
- Omgekeerd kan pancreascarcinoom ook aanleiding vormen voor het ontstaan van DM.

In epidemiologische studies is bij patiënten met DM type II herhaaldelijk geobserveerd dat de incidentie van pancreascarcinoom toegenomen was, met een relatief risico van 1,5 tot 2.

Blijkt omgekeerd dat bij een groot aantal patiënten met een pancreascarcinoom DM was vast

gesteld in een relatief korte periode voorafgaand aan deze diagnose.

Bij 74-88% van de deelnemers aan een retrospectieve studie bij wie een pancreascarcinoom ontdekt was, werd er DM vastgesteld in een periode van minder dan 24 maanden voorafgaand aan de manifestatie van het pancreascarcinoom.

DM als paraneoplastisch fenomeen:

Voor deze bidirectionele relatie tussen pancreascarcinoom en DM zijn de mechanismen nog niet volledig opgehelderd:

- Men beschouwt de ontwikkeling van DM in de relatief korte periode voordat een pancreascarcinoom zich manifesteert als een paraneoplastisch fenomeen.
- Cytokineproductie door het pancreascarcinoom en daarmee samenhangende toename van insulineresistentie spelen hierbij een belangrijke rol.

Bij veel andere maligniteiten is de cytokineproductie, overigens ook verhoogd en ziet men een daarmee samenhangende verslechtering van de glucoseregulatie.

Het is nog onduidelijk of er criteria bestaan om DM als vroege manifestatie van pancreascarcinoom te onderscheiden van DM type II.

Mogelijk zou deze differentiatie kunnen bijdragen aan een vroegere detectie van deze vaak te laat ontdekte maligniteit.

Classificatie als DM type 3c:

Internationaal wordt DM door ziekte van de pancreas geassocieerd als DM type 3c:

De aparte classificatie van deze vorm van diabetes die aan het pancreascarcinoom gerelateerd is creëert een aantal nadelen:

- Maakt dat deze vorm teveel als een pathofysiologische zelfstandige entiteit beschouwd wordt.
- Hiermee worden gemeenschappelijke kenmerken met andere vormen van diabetes onvoldoende benadrukt.

Het gaat bij 78,5% van de mensen met diabetes type 3c om patiënten met acute, recidiverende of chronische pancreatitis.

Er zijn daarnaast ook andere niet-maligne aandoeningen die verantwoordelijk zijn voor dit type diabetes:

- Gaat o.a. over hemochromatose, cystische fibrose, pancreasagenesie, trauma van de pancreas of pancreatectomie.
- Pancreascarcinoom zou ten grondslag liggen aan 8% van de gevallen van diabetes type 3c.

Van alle diabetespatiënten vertoont zo'n 5 tot 10% DM type 3c, maar een juiste diagnosestelling ervan vindt nog niet altijd plaats.

Bij het onderdeel diagnosestelling wordt in de laatste herziening van de NHG-standaard 'Diabetes mellitus type II' enkel geattendeerd op problemen die diabetestypering kan opleveren bij

varianten zoals 'maturity-onset diabetes of the young' (MODY) of auto-immuundiabetes die zich manifesteert op latere leeftijd.

In de standaard wordt niet verder ingegaan op DM als gevolg van ziekte van de pancreas.

Beperkte delay bij tijdige typering van diabetes type 3c:

Eerst en vooral heeft een negatieve familieanamnese voor DM onvoldoende voorspellende waarde voor de aanwezigheid van een pancreascarcinoom.

Men stelt de diagnose DM vaak pas na een langere, klinisch weinig opvallende ziektefase:

- Als de diagnose gesteld zonder acht te slaan op atypische kenmerken of beloop, denkt men niet altijd aan de mogelijkheid van een onderliggend pancreascarcinoom.

- De DM wordt hierdoor ten onrechte niet getypeerd als diabetes type 3c.

Zoiets houdt in dat adequate diagnosestelling naar pancreascarcinoom vertraging kan oplopen. Directe verwijzing naar de tweede lijn is aangegeven bij een atypische presentatie en twijfel aan de diagnose DM type II.

Vanwege de beperkte sensitiviteit is er voor aanvraag van beeldvormende diagnosestelling in de eerste lijn geen plaats.

Besluit:

Als er een afwijkend beloop is van DM die als DM type II behandeld wordt, dan moet dit aanleiding geven om het type diabetes te heroverwegen:

- Men moet zich hierbij allereerst afvragen of er wellicht sprake kan zijn van auto-immuun-diabetes.

- Verder moet men overwegen of er misschien sprake kan zijn van een atypisch beloop bij een onderliggende ziekte, type pancreascarcinoom.

Men kan onder een afwijkend beloop van DM type II het volgende verstaan:

a): Gewichtsverlies voorafgaand aan de diagnose 'diabetes mellitus' en vervolgens aanhoudend ondanks de diabetesbehandeling.

b): het ontbreken van andere metabole kenmerken, type HT, dyslipidemie en overgewicht.

c): een plotse verslechtering van de glykemische controle die niet verklaarbaar is door andere factoren.

Ned Tijdschr Geneeskd 18 september 2020 pag. 32-37.

RUBRIEK PEDIATRIE / ONCOLOGIE

EEN MEISJE VAN 16 J MET BENAUWDHEID: CORONA WELLES, NIETES ?

De coronacrisis heeft er voor gezorgd dat de zorg in de afgelopen maanden ontregeld geraakt is, met als gevolg dat de zorg voor patiënten zonder covid-19 in het gedrang gekomen is.

Casus:

Een meisje, 16 jaar oud, bezoekt de huisarts een dag voordat de eerste landelijke maatregelen afgekondigd worden om verdere verspreiding van het SARS-CoV-2-virus te voorkomen:

Anamnese:

- Ze is bekend met constitutioneel eczeem en vertoont nu last van persistente gegeneraliseerde jeuk en vermoeidheid.
- Ze voelt zich ook geregeld benauwd, haar conditie is achteruitgegaan en haar nek is gezwollen.

Lichamelijk onderzoek:

- De huisarts voelt een zwelling in de hals en om een schildklierandoening uit te sluiten laat hij een bloedonderzoek en echografie van de hals uitvoeren.
- Het bloedonderzoek toont geen afwijkingen, en wegens de coronamaatregelen wordt de geplande echografie geannuleerd.

Verder verloop:

Patiënte heeft in de daaropvolgende weken bijna dagelijks telefonisch contact met de huisarts:

- Er is een afname van haar conditie en een toename van hoest- en benauwdheidsklachten.
- In liggende houding is patiënte ook benauwd (= orthopneu).
- Met de werkdiagnose 'covid-19' wordt ze herhaaldelijk beoordeeld op de speciaal opgezette coronapost.

Er volgt overleg met de longarts, omdat de dienstdoende huisarts bij auscultatie basaal over de longen verminderd ademgeruis hoort: patiënte wordt behandeld met AB wegens vermoeden van een bacteriële superinfectie, maar zonder effect.

Verdere aanpak:

Aankankelijk acht de (dienstdoende) huisarts een verwijzing naar het ziekenhuis niet noodzakelijk, vermits er geen sprake is van een acute bedreiging van de vitale functies. Toch wordt ze 4 weken na de initiële presentatie alsnog verwezen naar de dienst Spoedgevallen, wanneer blijkt dat haar conditie verder achteruit gegaan is.

- Men ziet daar een benauwd meisje, dat in korte zinnen spreekt.
- Er is sprake van neusvleugelen, orthopneu en oedeemvorming in het gelaat en de halsvaten zijn gestuwd:

Volgt lichamelijk onderzoek waarbij de anios kindergeneeskunde fors vergrote cervicale en supraclaviculaire lymfeklieren palpeert:

- De anios hoort bij auscultatie van de longen bronchiaal en ook rechts basaal verminderd ademgeruis.
- De lever is 3 cm onder de ribbenboog palpabel.

Verdere behandeling:

- De zuurstofsaturatie daalt naar 93% en als gevolg hiervan krijgt ze zuurstof toegediend.
- Bij RX van de thorax ziet men een fors verbreed mediastinum, met als waarschijnlijk dader een lymfadenopathie.
- De trachea is naar rechts verplaatst en er is aan beide zijden pleuravocht zichtbaar.

Ze wordt met een bedreigde luchtweg naar de afdeling I.C.Kinderen overgeplaatst. Omdat de zuurstofbehoefte toeneemt, plaatst men daar een thoraxdrain.

- Ze wordt behandeld met Prednison 60mg/m² wegens vermoeden van een lymfoom.
- De benauwdheidsklachten zijn enkele dagen na de aanvang van de behandeling zodanig afgenomen dat aanvullende diagnosestelling mogelijk is.

Er blijkt sprake te zijn van een Hodgkin-lymfoom.

Korte beschouwing:

Bij kinderen en jong volwassenen ziet men zelden een verbreed mediastinum.

Wordt zo'n verbreed mediastinum niet tijdig ontdekt, dan kunnen er zeer ernstige complicaties optreden, zelfs met de dood tot gevolg.

Het is daarom van belang om te weten welke klachten kunnen bij een verbreed mediastinum en ook om patiënten tijdig te verwijzen.

Compartimenten:

Er zijn in het mediastinum drie compartimenten:

- Het voorste mediastinum: dit bevat de thymus, lymfklieren, vet en de V. brachiocephalica sinistra.
- Het middelste mediastinum: dit bevat de trachea, de carina, de oesophagus,

lymfeklieren, de grote vaten en het hart.

- Het achterste mediastinum: dit bevat de thoracale wervelzuil, en paravertebrale weke delen.

De oorzaak van een verbreed mediastinum is bij kinderen meestal gelegen in het voorste mediastinum, en dan gaat het in de meeste gevallen om een maligniteit;

Etiologie van verbreed mediastinum bij kinderen, uitgesplitst naar aard en compartiment:

Aard	Compartiment		
	Voor	Midden	Achter
Maligne	Hodgkin-lymfoom Non-Hodgkin-lymfoom Kiemceltumor Leukemie	Lymfoom	neuroblastoom Ewing sarcoom
Benigne	Thymoom Hyperplasie van de thymus Lipoom Hemangioom Fibroom Ectopisch schildklierweefsel	Bronchogene cyste Pericardiale cyste Vasculaire tumor Duplicatuur van oesofagus	Meningiokèle Ziekte van Pott Neurofibroom Ganglioneuroom

Klachten van een verbreed mediastinum:

Deze zijn divers:

Meest frequent zijn orthopneu, dyspneu en hoesten.

Minder frequent komen een piepende ademhaling ('wheezing') voor, naast stridor en het vena-cava-superiorsyndroom.

Het vena-cava-syndroom kent een morbiditeit van 30% en een mortaliteit van 18%.

Behandeling:

Bij patiënten met een bedreigde luchtweg door een verbreed mediastinum is het van groot belang om te handelen volgens de principes van 'minimal handling' en dat houdt het volgende in:

- (Invasieve) handelingen die bij de patiënt stress kunnen veroorzaken worden tot een minimum beperkt.
- De patiënt wordt in zijn of haar voorkeurshouding behandeld.
- Handelingen worden zoveel mogelijk geclusterd.

Men moet zuurstof toedienen aan patiënten met een bedreigde luchtweg, behalve wanneer dit stress geeft en de zuurstofsaturatie hierdoor daalt. Ze mogen nooit verplicht worden om plat te liggen, ook niet in het kader van beeldvormend onderzoek: aangezien de trachea kan collabereren door de spierverslappende werking van de anesthetica kan anesthesie gevaarlijk zijn. Intubatie en beademing zijn hierdoor soms niet meer mogelijk.

Terug naar de casus:

Er zijn verschillende factoren die bijgedragen hebben aan de vertraging in het diagnostisch traject:

- Hoest - en benauwdheidsklachten pasten bij covid-19, maar deze diagnose kon niet bevestigd worden omwille van het restrictieve testbeleid.
- Zo ontstond er een tunnelvisie, namelijk dat de persisterende klachten door covid-19 verklaard konden worden.
- De drempel om patiënte naar het ziekenhuis te verwijzen was bovendien erg hoog, immers de reguliere zorg lag stil.
- Ziekenhuizen waren druk bezig met de zorg voor covid-19-patiënten en enkel zorg die niet kon uitgesteld worden omwille van medische redenen, zoals acute zorg, vond doorgang.

De vertraging werd ook uitgelokt door logistieke veranderingen binnen de zorg:

- Huisartsen wisselden o.a. frequent op de coronapost, waarbij patiënten niet gezien werden door hun eigen huisarts.
- Hierdoor kwam de continuïteit van de zorg in het gedrang en was de progressie van de klachten moeilijker te monitoren.

Consulten werden, indien mogelijk, telefonisch afgehandeld: maakt dat subtiele veranderingen in het klachtenpatroon, zoals stuwings van de halsvaten en oedeemvorming in het gelaat bij patiënte niet opgemerkt werden. Aanvullend onderzoek werd bovendien beperkt uitgevoerd of

afgezegd omwille van de coronamaatregelen. Was de echografie van de hals niet afgezegd, dan was de maligniteit bij patiënte vermoedelijk in een eerder stadium ontdekt.

Een paar mijmeringen ter zake:

Algemeen:

Als er zich in Nederland een tweede piek van besmettingen met het SARS-CoV-2-virus voordoet, is het van belang om vertraging in het diagnostisch traject te voorkomen. Dat patiënten snel op covid-19 getest kunnen worden is van cruciaal belang, want zo kunnen andere oorzaken van benauwdheid eerder aan het licht komen. Het is verder essentieel dat de reguliere zorg voortgezet wordt, zodat onnodige progressie van (ernstige) ziekten mogelijk kan voorkomen worden.

Specifiek voor deze casus:

Orthopnoe is een alarmsignaal dat aanvullend onderzoek rechtvaardigt en bij kinderen is progressieve dyspneu een rode vlag. De gegeneraliseerde jeuk was achteraf gezien een paraneoplastisch verschijnsel en het verminderde ademgeruis over de basale longvelden was het gevolg van pleuravocht. Er werd omwille van de omstandigheden geen röntgenfoto gemaakt van de thorax, maar dit was wel op zijn plaats geweest.

Besluit:

Gans Nederland is in de ban van covid-19:

- Inmiddels is de gezondheidszorg volledig ingericht op het zo gestroomlijnd

mogelijk aanbieden van zorg aan covid-19-patiënten.

- Andere oorzaken van benauwdheid zijn echter niet van de aardbodem verdwenen.

Die oorzaken worden mogelijk door de veranderingen in de zorg (te) laat herkend. Een open vizier en een brede benadering zijn ook in tijden van corona onontbeerlijk.

Ned Tijdschr Geneesk 25 september 2020 pag. 20-23.

RUBRIEK TOXICOLOGIE

VITAMINSUPPLEMENTEN EN (MOGELIJKE) TOXICITEIT

Toxiciteit van vitamines is een vrij onbekend fenomeen, immers veel mensen leven met de idee van

‘baat het niet, dan schaadt het niet’. Vitamineslikkers krijgen door de soms forse doseringen per toedieningseenheid echter al snel meer dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid binnen. Volgt nu een inventarisatie van de gerapporteerde toxische symptomen van elk vitamine en ook hoe

potentieel toxische doseringen zich verhouden tot de toedieningseenheden van vitamines die vrij

verkrijgbaar zijn via de reguliere drogisterij of internet.

Hoeveel mensen gebruiken er vitamines ?

Ongeveer de helft van de Nederlanders slikt volgens het Voedingscentrum voedingssupplementen, waaronder vitamines, maar er is geen bewijs dat suppletie zonder medische indicatie de gezondheid verbetert van mensen die een gevarieerd dieet volgen:

- Het is niet goed bekend welke mensen in Nederland vitaminesupplementen kopen.
- Het supplementgebruik van bijna 12.000 volwassenen werd in de periode 2007-2010 in Amerika onderzocht en het bleek dat vooral hoogopgeleide en gezonde mensen supplementen slikten.

Hiervoor was de motivatie vaak behoud of zelfs verbetering van de algemene gezondheid, maar hooguit een kwart van de supplementen werd ingenomen op advies van een zorgverlener:

- Er is een studie onder ruim 8000 Amerikaanse kinderen die aantoonde dat kinderen vaker supplementen gebruiken als hun ouders dat eveneens doen.
- Een derde van de Amerikaanse kinderen neemt één of meer supplementen in, en in 90% van de gevallen gaat het om een multivitaminepreparaat.

Literatuuronderzoek:

Voor dit artikel werd de informatie bekomen via Pubmed:

- Er werd voor elk vitamine apart eerst niet-systematisch naar artikelen gezocht over toxiciteit.
- Dit geschiedde om de recente artikelen te identificeren en om te onderzoeken welke MeSH-termen relevant zijn (MeSH staat voor ‘medical subject headings’).
- Voor elk vitamine werd er hierna een tweede systematische search verricht met als MeSH-termen de naam of namen van de vitamine en de woorden ‘toxic’/‘toxicity’ of ‘adverse effects’.
- Er werden enkel in het Engels geschreven teksten geïncludeerd die betrekking hadden op toxiciteit bij mensen.

Hieruit bleek dat de toxische doseringen van heel wat vitamines nog onvoldoende onderzocht zijn:

- Heel wat publicaties zijn casuïstisch van aard of hebben methodologische tekortkomingen.
- Vaak is de bewijskracht beperkt, maar hiermee krijgt men een zo compleet mogelijk overzicht van de wetenschappelijke literatuur.
- Vaak zijn de maximale doseringen die als veilig bestempeld worden onzeker, en kunnen in de praktijk hoger, maar ook lager liggen.
- Het is niet zeker dat de vitamines waarvoor geen toxische grens werd aangegeven in alle doseringen veilig zijn.

Er bestaat geen twijfel over de vraag of vitamines toxisch kunnen zijn, en het is wenselijk dat men zich hiervan bewuster wordt:

- Er is geen bewijs dat mensen met een volwaardig dieet en zonder co-morbiditeit voordeel halen uit het slikken van vitamines.
- De meesten zouden er dus verstandig aan doen om supplementen te vermijden, zeker als daar doseringen inzitten, die ver boven de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) liggen.

Bovendien zouden artsen alert moeten zijn op het eventuele gebruik van vitaminesupplementen bij hun patiënten.

Vitamine A (retinol):

Voor de structuur van de huid en adnexen, als ook voor een adequate functie van het gezichtsvermogen en het immuunsysteem is deze vitamine belangrijk.

Toxiciteit hiervan lijkt zeldzaam, maar vormt bvb.: in Amerika een groter probleem dan deficiëntie.

Bij een inname van 7,5 µg/kg of meer kan een acute toxiciteit van vitamine A ontstaan:

- Er zijn gerapporteerde symptomen: misselijkheid, hoofdpijn, anorexie, duizeligheid, een droge en vervellende huid, en – in extreme gevallen – cerebraal oedeem.
- Dit kan een bomberende fontanel tot gevolg hebben bij baby's, en dan kan er een lumbaalpunctie nodig zijn.

Vanaf een dagelijkse inname van 15mg vitamine A gedurende 3 maanden kan er een chronische toxiciteit ontstaan:

- De hierbij passende symptomen zijn een droge, jeukende en vervellende huid, droge lippen, orale ulcera, lethargie, anorexie, misselijkheid, braken, overmatig zweten, roodheid en hyperpigmentatie.
- Cerebraal oedeem kan op termijn ontstaan, waarschijnlijk door functiestoornissen in de plexus choroïdeus.
- Door binding aan de parathyreoïdhormoonreceptor kunnen ook hypercalciëmie en osteoporose optreden.

- Hepatomegalie en levercirrose kunnen optreden door stapeling van vitamine A in de hepatische sterculaatcellen.
- Er zijn tenslotte congenitale malformaties beschreven bij kinderen van moeders die vitamine A gebruikten tijdens de zwangerschap.
- De meeste symptomen verdwijnen na het staken van de vitamine A-suppletie.

Bètacaroteen wordt matig geabsorbeerd en maar deels omgezet in vitamine A:

- In hoge dosis leidt dit supplement niet tot toxische symptomen.
- Onderzoek suggereert wel dat een overmaat aan bètacaroteen bij rokers het risico op longkanker kan verhogen.
- Bij een inname van 20mg bètacaroteen per dag bleek het risico op longkanker onder bijna 30.000 rokers met 18% verhoogd te zijn.

Vitamine B₁ (thiamine):

Betreft een cofactor voor enzymen die bij het metabolisme van koolhydraten en aminozuren betrokken zijn. Voor een intacte zenuwgeleiding is deze vitamine ook belangrijk. Er zijn geen toxische effecten bij acute of chronische overdosering met thiamine beschreven.

Vitamine B₂ (riboflavine):

Gaat om een essentieel bestanddeel (cofactor) van enzymen die o.a. bij de citroenzuurcyclus, de bèta-oxidatie van vetzuren en het metabolisme van andere vitamines zoals fosfaat, pyridoxine en vitamine B₁₂ betrokken zijn.

Omwille van fotoreactieve eigenschappen kan dit vitamine sterke pro-oxidatieve effecten ontwikkelen, maar toch is niet bekend of een teveel aan vitamine B₂ daadwerkelijk leidt tot toxische symptomen.

Vitamine B₃ (niacine):

Voor de aanmaak van nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD⁺) en nicotinamide-adenine-dinucleotidofosfaat (NADP⁺) is niacine belangrijk.

Bij de synthese en het metabolisme van zowel koolhydraten als vetzuren en eiwitten zijn deze cofactoren betrokken.

In vitaminesupplementen komt nicotinamide als niacine-variant voor, maar toxische effecten zijn hiervan niet beschreven.

Vitamine B₆ (pyridoxine):

Bij gluconeogenese, decarboxilering van aminozuren en de vorming van niacine, haem, steroïdhormonen en neurotransmitters is pyridoxine van belang.

Pyridoxine helpt daarnaast bij de vorming van het antioxidant cysteïne en is belangrijk voor het immuunsysteem.

Teveel vitamine B₆ kan leiden tot neuropathie:

- Doordat een overmaat aan pyridoxine de actieve vorm van vitamine B₆ – pyridoxaalfosfaat – inhibeert, treedt er demyelinisatie op, een neurotoxisch effect.
- Aangenomen wordt dat dit effect kan optreden bij een dosis vanaf 500mg/dag gedurende maanden tot jaren, maar

deze dosis-effectrelatie is nooit adequaat geobjectiveerd.

Sinds 2018 mag in Nederland in een supplement niet meer dan 21mg vitamine B₆ zitten.

Er zijn online nog wel supplementen beschikbaar met een dosis van 200mg/dag, en de gevolgen van vitamine B₆-intoxicatie zijn niet altijd reversibel.

Behandeling bestaat uit het stoppen van de suppletie en symptomatische therapie.

Incidenteel worden nog andere symptomen gerapporteerd bij chronisch gebruik van hoge doseringen vitamine B₆ zoals depressie, hoofdpijn, vermoeidheid, prikkelbaarheid, pijn op de borst, ulceratie in het maag-darmkanaal, huidafwijkingen, fotosensitiviteit en dermatitis.

Vitamine B₈ (biotine):

Is van belang bij het metabolisme van aminozuren, vetzuren en koolhydraten. Heeft een essentiële rol in o.a. de DNA-replicatie. Of een teveel aan vitamine B₈ tot toxische symptomen leidt is niet bekend.

Vitamine B₁₁ (folaat):

Is vereist voor de DNA- en RNA-synthese en ook voor de controle van de homocysteïneconcentratie.

Doorgaans bestaan supplementen uit het stabielere molecuul foliumzuur, dat in de darm en lever omgezet moet worden in bioactief folaat.

Over toxische symptomen van foliumzuur is er weinig bekend:

Men brengt langdurige inname van 0,5 tot 1mg foliumzuur per dag wel in verband met een

verhoogde incidentie van kanker. Betreft een dosis die onder de thans vastgestelde aanvaardbare bovengrens ligt.

De incidentie van colonkanker steeg nadat sommige landen voedingsmiddelen verrijkt hadden met foliumzuur, iets wat sommige onderzoeken suggereren, maar het bewijs voor dit verband is nog suboptimaal.

Men rapporteert ook dat foliumzuur de immunrespons mogelijk vermindert omdat het voor een afname zorgt van het aantal killerzellen en ook dat het het fosfaatmetabolisme kan verstoren van vaatendothelcellen.

Vitamine B₁₂:

Is als cofactor o.a. betrokken bij het metabolisme van vetzuren, koolhydraten en eiwitten:

- Hierbij horen het neuronale eiwit myeline en het hoger genoemde homocysteïne.
- Het is ook nodig voor de aanmaak van DNA en RNA, in het bijzonder bij de erytropoëse.

Meestal wordt vitamine B₁₂ toegediend onder de vorm van injectie.

Naar aanleiding van een RCT waarin 136 vrijwilligers een injectie met vitamine B₁₂ of een placebo kregen zijn bijwerkingen gerapporteerd: bij iedere deelnemer werd er chromaturie geconstateerd bij toediening van 5 gram. Een rode huid verscheen bij 62 van de 66 vrijwilligers en bij 11 zag men acnevormige huiduitslag in het gelaat en in de nek. Bij enkele deelnemers werden ook hoofdpijn, misselijkheid, dysfagie en jeuk en

erytheem op de injectieplaats vastgesteld, maar deze bijwerkingen verdwenen allemaal vanzelf.

Waarschijnlijk worden deze bijwerkingen in Nederland niet gezien omdat men daar een dosering van 1mg per injectie aanbeveelt.

Uit 3 kleine onderzoeken blijkt dat men met een injectie van 1mg dezelfde vitamine B₁₂-spiegel bereikt als met orale suppletie in dezelfde dosis.

Vitamine C (ascorbinezuur):

Het is een antioxidant en het is belangrijk voor vetzuurtransport, collageensynthese, neurotransmittersynthese, prostaglandinemetabolisme en de synthese van stikstofmonoxide:

- Klachten van misselijkheid, reflux, diarree en dysurie kunnen al optreden bij een dosis van meer dan 500mg per dag.
- Hemolyse kan in zeldzame gevallen optreden bij patiënten met een vitamine B₁₂- of G6PD-deficiëntie.
- Verder kan door overmatige inname van vitamine C de oxaalzuursecretie in de urine toenemen, met risico op calciumoxalaatstenen.
- 1g is de laagste dosis vitamine C waarbij een toename van excretie van deze zuren gezien werd.

Tot nu toe werd verhoging van het risico op nierstenen door innamen van vitamine C alleen maar gezien bij mensen die al aan nierfalen leden.

Sommige geneesmiddelen, zoals amfetamine en tricyclische antidepressiva worden ook sneller geëlimineerd omdat vitamine C de urine verzuurt

en op die manier de uitscheiding van deze middelen via de urine verhoogt.

Vitamine D:

Deze vitamine bevordert de gastro-intestinale resorptie van calcium en fosfaat en de reabsorptie van calcium door de nieren.

Er zijn verder directe effecten op het calciummetabolisme in bot- en ander weefsel.

Waarschijnlijk ontstaat een acute infectie bij een dosis vitamine D vanaf 250µg/dag, en dat zou leiden tot een serumconcentratie van meer dan 150ng/ml.

Waarschijnlijk ontstaat een chronische toxiciteit bij een inname van 100µg/dag, en dit gedurende enkele jaren, waarbij serumconcentraties gezien worden van 50-150ng/ml.

Inname van teveel vitamine D leidt tot hypercalcemie:

- Waarschijnlijk zijn alle symptomen die bij een hoge inname van vitamine D hieraan te wijten.
- Een tablet mag in Nederland maximaal 25µg vitamine D bevatten, maar bij drogisten en online zijn er nog steeds tabletten verkrijgbaar met een hogere dosis.

Vitamine E (tocoferol):

Net als vitamine C is het een antioxidant, met als bekendste functie de remming van lipidenperoxidatie en het tegengaan van schade door vrije-zuurstofradicalen.

De volgende symptomen zijn gerapporteerd bij chronisch gebruik van meer dan 240-480mg daags:

- Griepachtige symptomen, reflux, overgeven, diarree, spierzwakte en huidafwijkingen.
- Verder stelt men ook dubbelzien, hepatomegalie, seksuele disfunctie, hyperglykemie en hyperlipidemie vast.
- Na het stoppen van de inname van vitamine E verdwijnen alle symptomen.

Vitamine E remt de trombocytenaggregatie en de vitamine K-afhankelijke stolling, en daarom zouden patiënten die anticoagulantia gebruiken niet meer dan 40mg vitamine E moeten innemen.

Bij een dagelijkse inname van 200mg vitamine E gedurende een lange periode trad er een toename op van de ernst van acute luchtweginfecties bij ouderen.

Vitamine K:

Is essentieel voor de vorming van de stollingsfactoren II, VII, IX en X en de anti-coagulatie-eiwitten proteïne S en proteïne C.

Vitamine K is daarnaast belangrijk voor botmineralisatie.

Naar bijwerkingen van vitamine K-suppletie bij mensen is er beperkt onderzoek verricht, maar tot op heden zijn er geen aanwijzingen voor bijwerkingen gevonden.

Besluit:

Vitaminetoxiciteit is voor een groot deel onbekend terrein, wat maakt dat de toxische doseringen vaak onbekend of slechts matig onderbouwd zijn.

Evenwel kan een langdurige suprafysiologische dosering van deze bioactieve stoffen nooit zonder meer als risicoloos beschouwd worden.

Er valt iets te zeggen voor beter wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van vitamine-supplementen, omwille van de zorgvuldigheid die men betracht ten aanzien van de veiligheid van geneesmiddelen.

[Ned Tijdschr Geneeskd 2 oktober 2020 pag. 18-23](#)

RUBRIEK PNEUMOLOGIE

PIEPENDE ADEMHALING BIJ EEN JONGERE DAME

Casus:

Verwijzing van een dame, 26 jaar oud, met een huisstofallergie naar de longarts wegens dyspneu, hoesten en een sporadisch piepende ademhaling tijdens inspanning:

Anamnese:

- Zij rookt niet en er is geen sprake van inhalatieschade, een gewrichts- of huid-aandoening of een intubatie-trauma.
- De familieanamnese is positief voor astma.

Klinisch onderzoek:

Bij auscultatie hoort men vesiculair ademgeruis zonder stridor.

Behandeling:

Ze krijgt een proefbehandeling met salbutamol wegens vermoeden van astma.

Poliklinische controle na 3 weken:

Zij geeft aan dat de kortademigheid toegenomen is en dat ze ook tijdens rust kortademig is.

Spirometrie:

Naast een plateau-fase tijdens in- en expiratie toont deze de volgende waarden:

- FEV₁: 1,97 l (55% van de voorspelde waarde voor vrouwen).
- PEF: 2,4 l (31%); FIV: 1,61 l (40%); en FVC: 4,47 (109%).

Verdere diagnose:

- Na toediening van een bronchusverwijder is de luchtwegobstructie niet reversibel.
- Röntgenfoto van de thorax: er zijn geen afwijkingen zichtbaar.
- CT-scan: men ziet een tracheastenose over een afstand van 1-1,5 cm met een geschat restlumen van 20%, zonder aanwijzingen voor een tumor of lymfadenopathie.
- Laryngoscopie: men ziet een subglottische stenose.

Verdere aanpak:

- Er volgt een verwijzing naar een academisch ziekenhuis, waar men endotracheale dilatatie en biopsie uitvoert.
- Histopathologisch onderzoek van het bi-opt: toont inflammatie en verlittekening.

- Immunofluorescentie: er zijn geen antineutrofielencytoplastische of antinucleaire antistoffen aantoonbaar.

Poliklinische controle na opnieuw 3 weken: bij spirometrie vindt men geen afwijkingen.

Na 8 weken:

- Er treedt een recidief op waarbij de trachea opnieuw gedilateerd wordt.
- Patiënte krijgt lokaal ook Prednison toegediend.

Beschouwing:

Vaak treedt een tracheastenose op door verlittekening na een intubatie-trauma, glomerulaire polyangitis of amyloidose.

Diagnosestelling gebeurt op basis van laryngoscopie.

Men kan de vernauwing opheffen met behulp van endotracheale dilatatie of een chirurgische ingreep.

Bij recidief moet men een resectie van de trachea overwegen, gevolgd door een reconstructie.

Diagnosestelling:

Idiopathische subglottische stenose.

Ned Tijdschr Geneeskd 9 oktober 2020 pag. 38.

RUBRIEK CORONAPATHOLOGIE

IMMUNOLOGISCHE BETEKENIS BIJ RE-INFECTIE MET SARS-COV-2

Het aantal goed gedocumenteerde casussen van re-infectie met SARS-CoV-2 neemt toe in de internationale literatuur: in Nederland zijn er inmiddels ook meer dan 50 patiënten met een mogelijke re-infectie gemeld.

Gaat om patiënten bij wie de uitslag van de PCR-test voor SARS-CoV-2 positief was tijdens de eerste én de tweede ziekte-episode.

Korte beschouwing:

Op een totaal van meer dan 500.000 Nederlanders die positief getest zijn op SARS-CoV-2, lijkt dit aantal geen groot klinisch probleem te zijn. Na een initiële infectie is de duur van de virusverspreiding (‘viral shedding’) erg variabel en kan tot meerdere weken zijn.

Het is daarom van belang om op een nauwkeurige manier te bepalen of er sprake is van een re-infectie.

Men kan daarbij letten op een aantal zaken:

- hoe zit het met de genetische variatie van het virus, want men verwacht dat die bij een re-infectie groter geworden is dan wanneer het dezelfde infectie betreft.
- welke is de hoeveelheid virus in de naso-faryngeale uitstrijk, zoals bepaald met een PCR-test.
- een eventuele titerstijging van SARS-CoV-2-specifieke antistoffen.

Wereldwijd zijn er nu een handvol patiënten beschreven met een re-infectie bij wie met een sequentie-analyse aangetoond is dat er daadwerkelijk sprake was van een re-infectie.

Immuniteit:

Er bestaan virussen waarvoor geldt dat je na een initiële infectie levenslang beschermd bent, denk maar aan het mazelen- en hepatitis A-virus.

Dat geldt echter niet voor veel verkoudheidsvirussen:

- Blijkt namelijk uit een al meer dan 3 decennia lopend Amsterdams cohortonderzoek naar het hiv-virus dat re-infectie met ‘gewone’ seizoensgebonden, niet-SARS-gerelateerde coronavirussen frequent optreden.
- Er werden meer dan 100 besmettingen met een niet-SARS-gerelateerd coronavirus bij 10 deelnemers met een langdurige follow-up gediagnosticeerd met serologisch onderzoek, en dat gebeurde vaak al binnen 12 maanden met hetzelfde coronavirus.
- Optreden van de re-infectie vond plaats tussen de 6 en de 105 maanden na de initiële infectie.

Uit deze studie blijkt dat de opgebouwde immuniteit na een infectie met een onschuldig coronavirus, type HCoV-NL63, HCoV-229,

HCoVOC₄₃ en HCoV-HKU₁ beperkt is. Het valt vanuit dit perspectief niet te verwachten dat dit voor SARS-CoV-2 anders zal zijn.

Volgt een essentiële vraag: welk deel en welke eigenschappen van het afweersysteem zorgen ervoor dat iemand tegen een re-infectie beschermd is?

- Het immunologische geheugen, dat bewerkstelligd wordt door antistoffen (B-cellen) en T-cellen staat bij een re-infectie centraal.
- Er worden bij een SARS-CoV-2-infectie zowel antistoffen als T-cellen gevormd die tegen het virus gericht zijn.
- Neutraliserende antistoffen tegen SARS-CoV-2 bieden bij proefdieren (apen, hamsters en fretten) bescherming tegen een infectie.
- Er is minder bekend over de rol van T-cellen in de opbouw van immuniteit na een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie.

Nog een belangrijke vraag: welke immunologische factoren (waaronder wellicht antistoffen en T-cellen) zorgen bij mensen voor bescherming tegen een initiële infectie en een re-infectie met SARS-CoV-2?

- Om hier een antwoord op te vinden is er inzicht nodig in de verschillen in de humorale en cellulaire afweerrespons tussen patiënten met een re-infectie en

mensen die niet opnieuw geïnfecteerd raken.

- Zo is de relatie tussen de IgG-antistof-titer en de mate van bescherming tegen een SARS-CoV-2-infectie nog onvoldoende uitgekristalliseerd.

Er is bvb.: bij veel patiënten die beschreven zijn in de literatuur niet gekeken naar de antistof-respons na de initiële infectie.

Uit een grote seroprevalentiestudie onder meer dan 30.000 IJslanders weten we intussen wel dat de SARS-CoV-2-specifieke IgG-antistoftiter de eerste 4 maanden na de diagnosestelling in ieder geval niet snel afneemt.

Waarom een re-infectie bij de ene patiënt tot een ernstig ziektebeeld leidt en bij de andere patiënt juist minder ernstig verloopt, is nog onduidelijk:

- Mogelijk worden de geheugen-T- en B-cellen van mensen die al een initiële, veelal asymptomatische SARS-CoV-2-infectie doorgemaakt hebben, geactiveerd wanneer ze opnieuw in contact komen met relatief lage hoeveelheden van het SARS-CoV-2-virus.
- Hierdoor is het risico op een symptomatische re-infectie klein.

Dan is er nog een casuïstische mededeling van een patiënt uit Nevada in de V.S.: de auteurs hiervan suggereren dat een heel hoge concentratie van het virale inoculum tijdens de re-infectie mogelijk de oorzaak was van het ernstigere ziektebeloop bij hun patiënt.

Verder is het ook onbekend of patiënten die een tweede infectie doormaken nog even besmettelijk zijn voor hun omgeving.

Vaccinontwikkeling:

Bij de ontwikkeling van een vaccin kan inzicht in de 'falende' immuniteit als verklaring voor het optreden van re-infecties belangrijke bruikbare informatie geven:

- Men kan zich afvragen welke componenten van het afweersysteem cruciaal zijn in de bescherming tegen het SARS-CoV-2-virus.
- Juist deze componenten moeten het doelwit van een vaccin vormen.

Is de opgebouwde immuniteit maar van korte duur, dan kan het zijn dat er regelmatig een booster-dosis nodig is.

Actieve immunisatie, opgewekt bij middel van vaccinatie, kan sterker zijn dan natuurlijk opgebouwde immuniteit, en dat is toch wel merkwaardig.

Eventuele mutaties in het virus kunnen de effectiviteit van een vaccin verminderen, zoveel is zeker:

- Er zijn verschillende mutaties in het SARS-CoV-2-genoom beschreven, waaronder een mutatie in het spike-eiwit.
- Er zijn vooralsnog echter geen aanwijzingen dat een infectie met een gemuteerd virus ernstiger of minder ernstig verloopt.
- Het lijkt er verder ook niet op dat deze mutaties invloed hebben op de effectiviteit van de nu ontwikkelde vaccins.

Uit de casuïstische mededelingen in de literatuur kunnen we leren en weerhouden dat vaccinatie tegen covid-19 ook moet overwogen worden bij mensen die een SARS-CoV-2-infectie doorgemaakt hebben.

De algemene voorzorgsmaatregelen blijven vooralsnog ook voor hen gelden, en dan spreken we van het dragen van mondkapjes, het beperken van sociale contacten en voldoende afstand houden van elkaar.

Ned Tijdschr Geneeskd 15 januari 2021 pag. 10-12

Met dank aan dr. Willy Storms

MCH Digest

CARDIOVASCULAR

Verband tussen granen en cardiovasculaire pathologie

Objective :

To evaluate the association between intakes of refined grains, whole grains, and white rice with cardiovascular disease, total mortality, blood lipids, and blood pressure in the Prospective Urban and Rural Epidemiology (PURE) study.

Design :

Prospective cohort study.

Setting :

PURE study in 21 countries.

Participants :

148858 participants with median follow-up of 9.5 years.

Exposures :

Country specific validated food frequency questionnaires were used to assess intakes of refined grains, whole grains, and white rice.

Main outcome measure :

Composite of mortality or major cardiovascular events (defined as death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, stroke, or heart failure). Hazard ratios were estimated for associations of grain intakes with mortality,

major cardiovascular events, and their composite by using multivariable Cox frailty models with random intercepts to account for clustering by centre.

Results :

Analyses were based on 137130 participants after exclusion of those with baseline cardiovascular disease. During follow-up, 9.2% (n=12668) of these participants had a composite outcome event. The highest category of intake of refined grains (≥ 350 g/day or about 7 servings/day) was associated with higher risk of total mortality (hazard ratio 1.27, 95% confidence interval 1.11 to 1.46; P for trend=0.004), major cardiovascular disease events (1.33, 1.16 to 1.52; P for trend<0.001), and their composite (1.28, 1.15 to 1.42; P for trend<0.001) compared with the lowest category of intake (<50 g/day). Higher intakes of refined grains were associated with higher systolic blood pressure. No significant associations were found between intakes of whole grains or white rice and health outcomes.

Conclusion :

High intake of refined grains was associated with higher risk of mortality and major

cardiovascular disease events. Globally, lower consumption of refined grains should be considered.

What is already known on this topic:

Among cereals that largely contribute to carbohydrate intake, higher consumption of whole grains has been associated with lower risk of total mortality and cardiovascular disease. However, no clear associations have been observed between refined grains and these outcomes.

What this study adds:

The Prospective Urban and Rural Epidemiology study includes participants from low, middle, and high income countries, covering broad patterns of diet globally. A higher intake of refined grains was associated with a higher risk of total mortality and major cardiovascular disease. No associations with the outcomes were found for whole grains or white rice.

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4948>

Heeft behandeling van hypertensie ook nadelen?

Objective :

To examine the association between

antihypertensive treatment and specific adverse events.

Design :

Systematic review and meta-analysis.

Eligibility criteria :

Randomised controlled trials of adults receiving antihypertensives compared with placebo or no treatment, more antihypertensive drugs compared with fewer antihypertensive drugs, or higher blood pressure targets compared with lower targets. To avoid small early phase trials, studies were required to have at least 650 patient years of follow-up.

Information sources :

Searches were conducted in Embase, Medline, CENTRAL, and the Science Citation Index databases from inception until 14 April 2020.

Main outcome measures :

The primary outcome was falls during trial follow-up. Secondary outcomes were acute kidney injury, fractures, gout, hyperkalaemia, hypokalaemia, hypotension, and syncope. Additional outcomes related to death and major cardiovascular events were extracted. Risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias tool, and random effects meta-analysis was used to pool rate ratios, odds ratios, and hazard ratios

across studies, allowing for between study heterogeneity (τ^2).

Results :

Of 15023 articles screened for inclusion, 58 randomised controlled trials were identified, including 280638 participants followed up for a median of 3 (interquartile range 2-4) years. Most of the trials ($n=40$, 69%) had a low risk of bias. Among seven trials reporting data for falls, no evidence was found of an association with antihypertensive treatment (summary risk ratio 1.05, 95% confidence interval 0.89 to 1.24, $\tau^2=0.009$). Antihypertensives were associated with an increased risk of acute kidney injury (1.18, 95% confidence interval 1.01 to 1.39, $\tau^2=0.037$, $n=15$), hyperkalaemia (1.89, 1.56 to 2.30, $\tau^2=0.122$, $n=26$), hypotension (1.97, 1.67 to 2.32, $\tau^2=0.132$, $n=35$), and syncope (1.28, 1.03 to 1.59, $\tau^2=0.050$, $n=16$). The heterogeneity between studies assessing acute kidney injury and hyperkalaemia events was reduced when focusing on drugs that affect the renin angiotensin-aldosterone system. Results were robust to sensitivity analyses focusing on adverse events leading to withdrawal from each trial. Antihypertensive treatment was associated with a reduced risk of all-cause mortality, cardiovascular death, and stroke, but not of myocardial infarction.

Conclusions :

This meta-analysis found no evidence to suggest that antihypertensive treatment is associated

with falls but found evidence of an association with mild (hyperkalaemia, hypotension) and severe adverse events (acute kidney injury, syncope). These data could be used to inform shared decision making between doctors and patients about initiation and continuation of antihypertensive treatment, especially in patients at high risk of harm because of previous adverse events or poor renal function.

Registration :

PROSPERO CRD42018116860.

What is already known on this topic:

Many meta-analyses exist of randomised controlled trials that examine the efficacy of antihypertensive treatment, but few have studied potential harms

Existing meta-analyses have focused on the association between antihypertensive treatment and all adverse events, grouping mild and more serious outcomes

The association between antihypertensive treatment and specific adverse events is unclear

What this study adds:

In a meta-analysis of 58 randomised controlled trials, including 280638 participants, no evidence was found of an association between antihypertensive treatment and falls (primary outcome) or fractures

Evidence was, however, found of an association between antihypertensive treatment and

potentially both mild (hypotension) and more severe (acute kidney injury, syncope) adverse events

These data might be used to inform shared decision making between doctors and patients about the benefits and harms of initiation and continuation of antihypertensives, especially in

those at high risk of harm because of previous adverse events or poor renal function

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n189>

Statines en spierpijn: het verband in vraag gesteld

Abstract

Objective :

To establish the effect of statins on muscle symptoms in people who had previously reported muscle symptoms when taking statins.

Design :

Series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials.

Setting :

Primary care across 50 sites in the United Kingdom, December 2016 to April 2018.

Participants :

200 participants who had recently stopped or were considering stopping treatment with statins because of muscle symptoms.

Interventions :

Participants were randomised to a sequence of six double blinded treatment periods (two months each) of atorvastatin 20 mg daily or placebo.

Main outcome measures :

At the end of each treatment period, participants rated their muscle symptoms on a visual analogue scale (0-10). The primary analysis compared symptom scores in the statin and placebo periods.

Results :

151 participants provided symptoms scores for at least one statin period and one placebo period and were included in the primary analysis. Overall, no difference in muscle symptom scores was found between the statin and placebo periods (mean difference statin minus placebo -0.11 , 95% confidence interval -0.36 to 0.14 ; $P=0.40$). Withdrawals because of intolerable muscle symptoms were 18 participants (9%) during a statin period and 13 (7%) during a placebo period. Two thirds of those completing the trial reported restarting long term treatment with statins.

Conclusions :

No overall effect of atorvastatin 20 mg on muscle symptoms compared with placebo was found in participants who had previously reported severe muscle symptoms when taking statins. Most people completing the trial intended to restart treatment with statins. N-of-1 trials can assess drug effects at the group level and guide individual treatment.

Trial registration :

ISRCTN30952488, EUDRACT 2016-000141-31, NCT02781064.

What is already known on this topic:

A causal link between statins and rare but severe muscle adverse effects is well characterised but the causal effect of statins on less severe muscle symptoms, such as stiffness, pain, and weakness, is uncertain. Widely publicised results of unblinded observational studies has led to many patients stopping treatment, believing their muscle symptoms are caused by statins, thus increasing morbidity and mortality from cardiovascular disease. Blinded, randomised n-of-1 trials can provide evidence of the role of statins in muscle symptoms.

What this study adds:

In a series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials, no overall effect of statins on the frequency or severity of muscle symptoms was found in participants who had previously reported severe muscle symptoms when taking statins. Most people completing the trial planned to restart long term treatment with statins. The n-of-1 trial could be a powerful clinical tool for clinicians and patients to determine how best to investigate muscle symptoms associated with statins.

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n135>

ENDOCRINOLOGIE

Semaglutide voor obesitas?

Abstract

Background:

Obesity is a global health challenge with few pharmacologic options. Whether adults with obesity can achieve weight loss with once-weekly semaglutide at a dose of 2.4 mg as an adjunct to lifestyle intervention has not been confirmed.

Methods:

In this double-blind trial, we enrolled 1961 adults with a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 30 or greater (≥ 27 in persons with ≥ 1 weight-related coexisting condition), who did not have diabetes, and randomly assigned them, in a 2:1 ratio, to 68 weeks of treatment with once-weekly subcutaneous semaglutide (at a dose of 2.4 mg) or placebo, plus lifestyle intervention. The coprimary end points were the percentage change in body weight and weight reduction of at least 5%. The primary estimand (a precise description of

the treatment effect reflecting the objective of the

clinical trial) assessed effects regardless of treatment discontinuation or rescue interventions.

Results:

The mean change in body weight from baseline to week 68 was -14.9% in the semaglutide group as compared with -2.4% with placebo, for an estimated treatment difference of -12.4 percentage points (95% confidence interval [CI], -13.4 to -11.5 ; $P < 0.001$). More participants in the semaglutide group than in the placebo group achieved weight reductions of 5% or more (1047 participants [86.4%] vs. 182 [31.5%]), 10% or more (838 [69.1%] vs. 69 [12.0%]), and 15% or more (612 [50.5%] vs. 28 [4.9%]) at week 68 ($P < 0.001$ for all three comparisons of odds). The change in body weight from baseline to week 68 was -15.3 kg in the semaglutide group as compared with -2.6 kg in the placebo group (estimated treatment difference, -12.7 kg; 95% CI, -13.7 to -11.7).

Participants who received semaglutide had a greater improvement with respect to

cardiometabolic risk factors and a greater increase in participant-reported physical functioning from baseline than those who received placebo. Nausea and diarrhea were the most common adverse events with semaglutide; they were typically transient and mild-to-moderate in severity and subsided with time. More participants in the semaglutide group than in the placebo group discontinued treatment owing to gastrointestinal events (59 [4.5%] vs. 5 [0.8%]).

Conclusions:

In participants with overweight or obesity, 2.4 mg of semaglutide once weekly plus lifestyle intervention was associated with sustained, clinically relevant reduction in body weight. (Funded by Novo Nordisk; STEP 1 ClinicalTrials.gov number, NCT03548935. opens in new tab).

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2032183?query=featured_home

GYNAECOLOGIE

Een nieuwe behandeling voor de gevolgen van baarmoeder fibromen?

Abstract

Background:

Uterine fibroids are a common cause of heavy menstrual bleeding and pain. Treatment with the combination of relugolix (an oral gonadotropin-releasing hormone-receptor antagonist), estradiol, and norethindrone acetate, administered once daily, may have efficacy in women with uterine fibroids and heavy bleeding while avoiding hypoestrogenic effects.

Methods:

We conducted two replicate international, double-blind, 24-week, phase 3 trials involving women with fibroid-associated heavy menstrual bleeding. Participants were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive once-daily placebo, relugolix combination therapy (40 mg of relugolix, 1 mg of estradiol, and 0.5 mg of norethindrone acetate), or delayed relugolix combination therapy (40 mg of relugolix monotherapy, followed by relugolix

combination therapy, each for 12 weeks). The primary efficacy end point in each trial was the percentage of participants with a response (volume of menstrual blood loss <80 ml and a $\geq 50\%$ reduction in volume from baseline) in the relugolix combination therapy group, as compared with the placebo group. Key secondary end points were amenorrhea, volume of menstrual blood loss, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, pain, fibroid volume, and uterine volume. Safety and bone mineral density were assessed.

Results:

A total of 388 women in trial L1 and 382 in trial L2 underwent randomization. A total of 73% of the participants in the relugolix combination therapy group in trial L1 and 71% of those in trial L2 had a response (primary end point), as compared with 19% and 15%, respectively, of those in the placebo groups ($P < 0.001$ for both comparisons). Both relugolix combination therapy groups had significant improvements,

as compared with the placebo groups, in six of seven key secondary end points, including measures of menstrual blood loss (including amenorrhea), pain, distress from bleeding and pelvic discomfort, anemia, and uterine volume, but not fibroid volume. The incidence of adverse events was similar with relugolix combination therapy and placebo. Bone mineral density was similar with relugolix combination therapy and placebo but decreased with relugolix monotherapy.

Conclusions:

Once-daily relugolix combination therapy resulted in a significant reduction in menstrual bleeding, as compared with placebo, and preserved bone mineral density in women with uterine fibroids. (Funded by Myovant Sciences; LIBERTY 1 [L1] and LIBERTY 2 [L2] ClinicalTrials.gov numbers, NCT03049735.

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008283?query=featured_home

Heeft klinisch borstonderzoek zin in de opsporing van borstkanker?

Abstract

Objective:

To test the efficacy of screening by clinical breast examination in downstaging breast cancer at diagnosis and in reducing mortality

from the disease, when compared with no screening.

Design

Prospective, cluster randomised controlled trial.

Setting

20 geographically distinct clusters located in Mumbai, India, randomly allocated to 10 screening and 10 control clusters; total trial duration was 20 years (recruitment began in May 1998; database locked in March 2019 for analysis).

Participants 151538 women aged 35-64 with no history of breast cancer.

Interventions:

Women in the screening arm (n=75360) received four screening rounds of clinical breast examination (conducted by trained female primary health workers) and cancer awareness every two years, followed by five rounds of active surveillance every two years. Women in the control arm (n=76178) received one round of cancer awareness followed by eight rounds of active surveillance every two years.

Main outcome measures

Downstaging of breast cancer at diagnosis and reduction in mortality from breast cancer.

Results :

Breast cancer was detected at an earlier age in the screening group than in the control group (age 55.18 (standard deviation 9.10) v 56.50 (9.10); $P=0.01$), with a significant reduction in the proportion of women with stage III or IV disease (37% (n=220) v 47% (n=271), $P=0.001$). A non-significant 15% reduction in breast cancer mortality was observed in the screening arm versus control arm in the overall study population (age 35-64; 20.82 deaths per 100000 person years (95% confidence interval 18.25 to 23.97) v 24.62 (21.71 to 28.04); rate ratio 0.85 (95% confidence interval 0.71 to 1.01); $P=0.07$). However, a post hoc subset analysis showed nearly 30% relative reduction in breast cancer mortality in women aged 50 and older (24.62 (20.62 to 29.76) v 34.68 (27.54 to 44.37); 0.71 (0.54 to 0.94); $P=0.02$), but no significant reduction in women younger than 50 (19.53 (17.24 to 22.29) v 21.03 (18.97 to 23.44); 0.93 (0.79 to 1.09); $P=0.37$). A 5% reduction in all cause mortality was seen in the screening arm versus the control arm, but it was not statistically significant (rate ratio 0.95 (95% confidence interval 0.81 to 1.10); $P=0.49$).

Conclusions :

These results indicate that clinical breast examination conducted every two years by primary

health workers significantly downstaged breast cancer at diagnosis and led to a non-significant 15% reduction in breast cancer mortality overall (but a significant reduction of nearly 30% in mortality in women aged ≥ 50). No significant reduction in mortality was seen in women younger than 50 years. Clinical breast examination should be considered for breast cancer screening in low and middle income countries.

Trial registration:

Clinical Trials Registry of India
CTRI/2010/091/001205; ClinicalTrials.gov
NCT00632047.

What is already known on this topic:

Breast cancer screening by mammography reduces mortality in women aged 50 and older, but its effectiveness in women younger than 50 is questionable

Breast self-examination has not been proven to be an effective method for early detection of breast cancer. Whether screening by clinical breast examination can reduce mortality from breast cancer is not known

What this study adds:

In a 20 year study, clinical breast examination conducted by trained female health workers in Mumbai led to a downstaging of breast cancer at diagnosis and reduced mortality from the disease by nearly 30% in women aged 50 and older, but with no mortality reduction seen in women younger than 50

A 5% reduction in all-cause mortality was seen in the screening arm compared with the control arm, but was not statistically significant

Clinical breast examination should be considered for breast cancer screening in low and middle income countries

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n256>

NEUROLOGIE

Antipsychotica en dementie: geen goed idee?

Summary:

Most patients with dementia have behavioural and psychological symptoms. The first-line treatments for these symptoms are not drugs, but behavioural and psychological interventions. Antipsychotic drugs are widely prescribed for people living with dementia. This is despite a high adverse effect burden and limited evidence of efficacy.

Most behavioural and psychological symptoms will subside spontaneously within six months. Trials of deprescribing are therefore recommended.

Behaviours should be seen as symptoms that have an underlying cause. Treatment should target these causes, rather than the resultant behaviours.

Introduction:

Older people are prescribed psychotropic drugs at a rate that dwarfs that of younger cohorts). Much of this prescribing occurs in residential care settings. The prevalence of antipsychotic use may be up to 44% in this population. A large proportion of antipsychotic prescribing occurs in the three months before someone enters aged care. It then increases markedly in the three months after admission. These drugs are often prescribed for the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia.

This is despite a lack of efficacy and high rates of adverse effects. It has been estimated that only 10% of psychotropic prescribing for those living with dementia is appropriate.

Antipsychotic effectiveness:

Many behaviours that can occur in dementia are unlikely to respond to pharmacotherapy at all. For example, there is no drug treatment for wandering, or calling out. A drug cannot be expected to modify behaviours such as shadowing staff, exit-seeking, disrobing or inappropriate voiding. In such cases, the only means by which an antipsychotic may have efficacy is by sedating the person to the point where they are no longer able to engage in such behaviours. This constitutes chemical restraint.

Placebo response rates in randomised controlled trials of antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia are high. This reflects the high rate of spontaneous remission of all these types of symptoms within three months. When an antipsychotic has been prescribed and a behaviour subsequently resolves, it may be tempting to conclude that this is because of the drug, however the behaviour may well have settled without the drug.

The behaviours for which antipsychotics may have some benefit are limited to psychosis, agitation and aggression. However, apart from

psychosis, the mechanism of action is unclear, so the effects may also represent non-specific sedation.

In Australia, risperidone is the only antipsychotic approved for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. However, there are data that other antipsychotics are frequently prescribed off label for the behavioural and psychological symptoms of dementia.

The Pharmaceutical Benefits Scheme restricts the use of risperidone to behavioural symptoms characterised by psychosis and aggression in those with Alzheimer's disease, for a 12-week period, and only after non-pharmacological interventions have failed. While there is evidence that risperidone can benefit the specific behavioural and psychological symptoms of agitation and aggression, the effect sizes are small.

The adverse effect burden of antipsychotic drugs is significant and includes falls, sedation, extrapyramidal adverse effects and death. These problems are often treatment-emergent and related not only to dose, but duration of exposure, underlining the need for frequent monitoring for adverse effects. The limited efficacy of antipsychotics, combined with their poor tolerability and safety profile, makes the obtaining of consent vital before starting any treatment. An assessment of an individual's capacity to refuse treatment must always be made before seeking

proxy consent from an authorised decision maker.

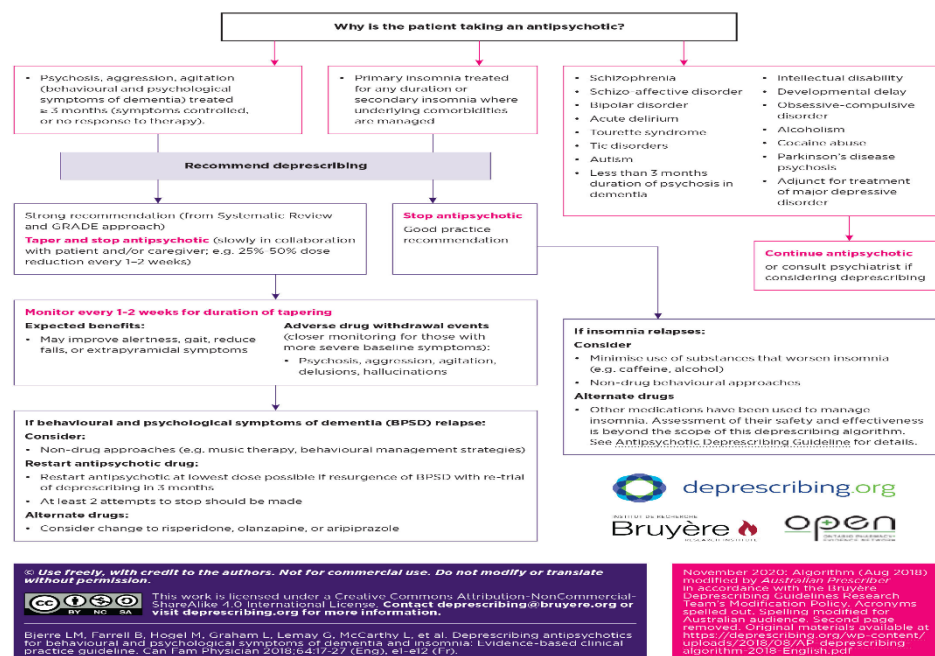
Deprescribing:

A deprescribing plan should be provided when

starting an antipsychotic drug in a patient with dementia. If an antipsychotic has been prescribed and the symptoms settle, a trial of deprescribing is warranted. It is important to involve other members of the multidisciplinary

team such as nurses and a pharmacist in the development of a deprescribing plan. Deprescribing provides an ideal opportunity to try specific non-drug strategies for any behaviours that might re-emerge as the drug is withdrawn.

Antipsychotic deprescribing algorithm



Assessing the patient:

It is important to identify what may be causing the behavioural and psychological symptoms in someone with dementia. Agitation and aggression are symptoms, not diagnoses. Just because a drug may have efficacy in treating agitation does not mean that the drug is indicated in response to the symptom. The key to developing effective non-pharmacological interventions is an accurate assessment of the cause of the behavioural symptoms. Appropriate management cannot occur in the absence of adequate assessment.

Common causes of symptoms include unrecognised or undertreated pain, depression, and delirium. Expert consensus for the pharmacotherapy of behavioural and psychological symptoms of dementia emphasises trials of analgesia and antidepressants before considering antipsychotic use. If an antipsychotic is going to be used, the need for continuing analgesics and antidepressants should be reviewed.

Conclusion:

The evidence for the efficacy of antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological

symptoms of dementia is unconvincing. However, the drugs cause definite harm including an increased risk of death.

The common medical causes of altered behaviour in someone with dementia should be identified. More detailed evaluation and the subsequent

development of individualised behaviour-management plans can involve referral to a multidisciplinary team with experience in the area.

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/limiting-antipsychotic-drugs-in-dementia>

REUMATOLOGIE

Lage rugpijn en medische beeldvorming: meestal niet nodig!

What you need to know:

Less than 5-10% of all low back pain is due to a specific underlying spinal pathology

The remaining 90-95% has no indication of a serious cause and should be managed with conservative treatments such as advice and reassurance, exercise, physical therapy, chiropractic care, cognitive-behavioural therapy, or pain management

Diagnostic triage based on clinical history and examination can help distinguish between non-specific or more serious low back pain

Imaging may do more harm than good when serious conditions are not suspected and is likely to prolong recovery in patients with non-specific low back pain

Patients' primary concerns of whether their pain is caused by something serious and what they should do to aid recovery can be addressed by sound education and reassurance, without the need for imaging

The clinical problem:

The past two decades have seen a paradigm shift in the way we use imaging when managing low back pain (LBP). Imaging was once a routine part of the diagnostic workup for most cases of LBP. Evidence now indicates that imaging is useful only in the small subgroup of patients for whom there is suspicion of red flag conditions.

These conditions include cancer, infection, inflammatory disease, fracture, and severe neurological deficits—which together account for only 5-10% of LBP presentations in primary care. For the remaining 90-95% of LBP cases (called non-specific or uncomplicated LBP), imaging will not guide management and can cause more harm than benefit. International guidelines and “Choosing Wisely” campaigns now encourage a diagnostic triage approach to identify those patients who require imaging (box 1). Given these advances in knowledge, imaging rates for LBP should be decreasing, but recent systematic reviews show the opposite, reporting that imaging has increased over the past 20 years and that at least a third of all images are unnecessary.

Box 1

“Choosing Wisely” statements from different countries related to avoiding the use of routine imaging for low back pain”

“Don’t routinely image patients with low back pain regardless of the duration of symptoms unless: (a) there are clinical reasons to suspect serious underlying pathology (i.e., red flags), or (b) imaging is necessary for the planning and/or execution of a particular evidenced-based therapeutic intervention on a specific spinal condition.”—Canadian Spine Society, Choosing Wisely Canada”

“Do not undertake imaging for low back pain in patients without indications of a serious underlying condition.”—Australian Rheumatology Association, Choosing Wisely Australia”

“Do not routinely offer imaging in a non-specialist setting for people with low back pain with or without sciatica. Consider imaging in specialist settings of care (for example, a musculoskeletal interface clinic or hospital) for people with low back pain with or without sciatica only if the result is likely to change management.”—Royal College of Physicians, Choosing Wisely UK”

The evidence for change:

Evidence from randomised controlled trials has established that imaging does not improve clinical outcomes, and several observational studies have linked liberal imaging with greater work absence and unnecessary use of health services. Unnecessary LBP imaging has the potential for harm. Perhaps the most obvious of these harms is exposure to radiation from xrays and computed tomography. Harm is also possible if a clinician acts on incidental findings from any imaging method, including magnetic resonance imaging (MRI), or if these findings are not appropriately explained to patients. For example, disc abnormalities such as bulging disc or degenerative disc disease are commonly seen on images but may not be the source of pain, as they are also seen on images in up to 97% of

asymptomatic patients. Incidental findings may lead to further investigations, specialist referral, and more intensive treatment such as surgery, which limits access to those services for the patients who are in genuine need of such care. Incidental findings may also provoke worry or concern in patients from a labelling effect (possibly delaying recovery) if they fail to understand that these anomalies are common and benign.

Imaging and follow-up based on incidental findings affects the health system in terms of direct costs (such as cost of equipment, staff time to conduct the imaging, and time to interpret the image findings) and downstream costs (subsequent tests, referrals, and interventions, many of which are expensive and are of limited benefit for most patients with back pain). The downstream costs of imaging also affect patients and society due to indirect costs relating to out of pocket expenses for unnecessary interventions, as well as expenses related to lost work or household productivity.

Two systematic reviews of six randomised controlled trials (1804 participants) both concluded that patients who received imaging without a clear clinical indication did not have improvements to pain, function, or quality of life compared with those who did not have imaging. Additionally, observational studies have found that those who received imaging when not indicated had greater use of health services such as injections and surgery and greater work absence

than their counterparts who did not receive imaging. For example, a 2020 study of 405 965 US primary care patients found that those who had early MRI were more likely to undergo back surgery (1.48% v 0.12%) and take prescription opioids (35.1% v 28.6%), yet had higher pain score at 1-year follow-up (3.99 v 3.87) than those who did not get early MRI.

Barriers to change:

Lack of awareness of current back pain guidelines and knowledge about how to apply them in practice are likely contributors to the over-reliance on imaging in primary care. This is often exacerbated if institutional policies and practices around imaging are not aligned to the latest evidence.

Recent systematic reviews suggest that the clinical environment itself may encourage physicians to over-order imaging due to (a) accommodating patient requests, (b) believing that imaging will reassure the patient, and (c) not having time to explain and justify a non-imaging approach. Reported less consistently in the literature, additional factors include worry about missing a specific pathology, not being aware of conservative interventions besides medication, and a lack of access to conservative management such as exercise therapy, physical therapy, chiropractic care, cognitive behavioural therapy, and pain management programmes.

Patient perspectives:

Clinicians often report that they order imaging when patients specifically request it. Systematic

reviews of surveys and interviews suggest that about half of patients expect imaging from their health provider because they believe it can help rule out a sinister cause for the pain.

Some patients also believe that imaging can identify the cause better than the clinician's physical exam and facilitate a more tailored approach to treatment. There is still considerable uncertainty as to what alternatives to imaging would convey the diagnosis of non-specific LBP satisfactorily from the patient's perspective. Future research should focus on this area to develop strategies for explaining LBP to patients.

How should practice change?

Practice changes in the following key areas are required to support appropriate imaging use: Diagnostic triage and management—Evidence suggests that, by conducting a more thorough diagnostic triage, clinicians can discern which patients fall into the category of non-specific LBP. Papers by Bardin et al and Traegar et al present a useful visual aid (fig 1) for conducting diagnostic triage in patients with LBP. Bardin et al's visual aid also details evidence based treatments for patients assessed to have radicular syndrome or non-specific LBP. We have supplemented this with a decision support tool (fig 2) to help clinicians identify the small subgroup of patients with suspected red flag conditions who do need imaging. As detailed in figure 1, advise all patients with non-specific LBP or radicular syndromes, regardless of pain duration, to

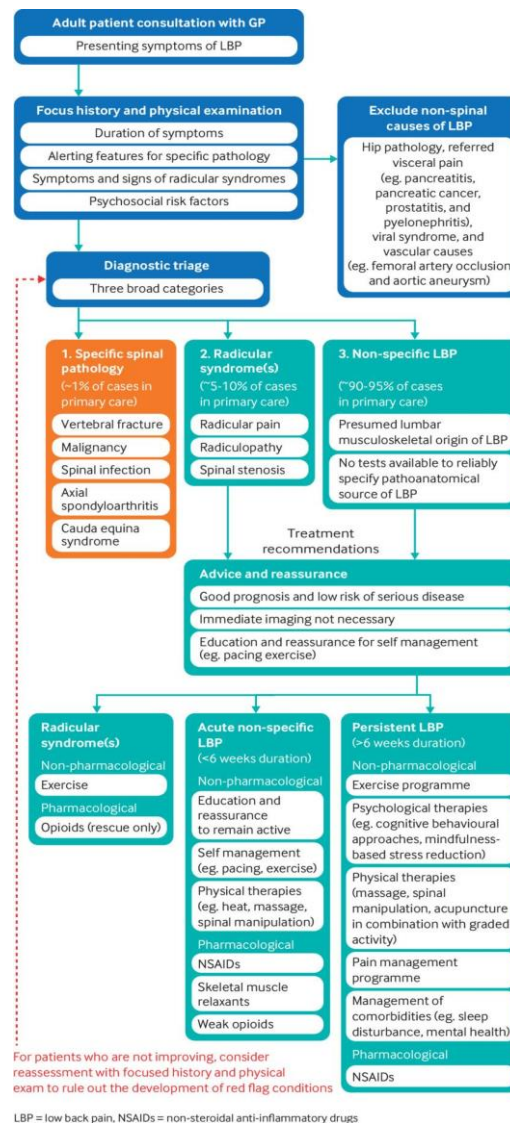
remain active and reassure them of a good prognosis.

Alerting features	Diagnosis and prevalence	Image type	Timing
Older age (>65 years for men, >75 years for women)	Vertebral fracture 0.7% - 4.5%	X ray possible CT scan	Major risk: immediate Minor risk: 1 month "watch and wait"
Prolonged corticosteroid use			
Severe trauma			
Presence of contusion or abrasion			
History of malignancy	Malignancy 0.2%	X ray and MRI	Major risk: immediate Minor risk: delay
Strong clinical suspicion			
Unexplained weight loss, >50 years			
Fever or chills	Spinal infection 0.01%	X ray and MRI	Immediate
Immune compromised patient			
Pain at rest or at night			
Intravenous drug user			
Recent injury, dental or spine procedure			
New bowel or bladder dysfunction	Cauda equina syndrome 0.04%	MRI	Immediate
Perineal numbness or saddle anaesthesia			
Persistent or progressive lower motor neuron changes			
Progressive lower limb motor weakness	Severe neurologic deficits	MRI	Immediate
Motor deficits at multiple levels			
Chronic back pain (>3 months' duration), with back pain onset before 45 years of age and one or more of the following	Axial spondyloarthritis 0.1% - 1.4%		Refer to rheumatologist if strong suspicion of axial spondyloarthritis
Inflammatory back pain with at least 4 of:			
- Insidious onset			
- Improvement with exercise			
- No improvement with rest			
- Pain at night - with improvement when getting up			
Peripheral manifestations (in particular arthritis, enthesitis, or dactylitis)			
Extra-articular manifestation (psoriasis, inflammatory bowel disease, or uveitis)			
Positive family history of spondyloarthritis			
Good response to NSAIDs			

Alerting features	Diagnosis and prevalence	Image type	Timing
Back pain with leg pain in an L4, L5, or S1 nerve root distribution	Radicular pain or radiculopathy	Consider MRI in patients who are candidates for surgery	Defer work up until a trial of therapy has been completed
Positive result on straight leg raise or crossed straight leg raise test			
Bilateral buttock, thigh, or leg pain	Spinal canal stenosis	Consider MRI in patients who are candidates for surgery	Defer work up until a trial of therapy has been completed
Older age			
Pseudoclaudication			

CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs

Diagnostic triage for low back pain. :



Decision aid based on the latest evidence for triaging LBP patients. (Imaging for all other conditions is probably not useful and may be harmful.)

- What patients need to know:

Most cases of LBP are simple strains and sprains of the back that, while painful and unpleasant, improve rapidly just like a sprained ankle. Having an image (xray or CT or MRI scan) of your back does not usually help to find the cause of the back pain or guide treatment. The treatment for most cases of back pain is the same whether imaging is used or not; and we have seen that those who have unnecessary imaging often have a delayed recovery.

Unnecessary imaging has some risks, including radiation exposure and delay in appropriate treatment, and has been associated with worse patient outcomes and an increase in unnecessary surgery.

You may know other people who have had an xray, CT, or MRI of their back that showed "changes"; but most of the changes seen on imaging are normal and are more common the older you get, just like grey hair and wrinkles. As these changes also occur in people without back pain, their relevance is unclear.

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n291>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

Focus

RUBRIEK INFO KORT

ENKELE TOELICHTINGEN BIJ DE ACTIVITEITEN VAN ONZE COMMISSIES MCH FOCUS:

Commissie Permanente Vorming – prof. dr. Birgitte Schoenmakers –

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

Graag informeren wij hierbij dat de er tijdens de maand april geen middag- of avonddnascholing MCH is gepland. Enkel de avonddnascholing PUK-Druivenstreek zal doorgaan op donderdag 22 april **via webinar**, gezien de huidige Covid-maatregelen.

U kan de voorbije webinars bekijken op onze website MCH via onze link downloads nascholingen: <https://www.mchinfo.be/downloads-nascholingen/>

Intervisiegroep WZC/CRA – voorzitter dr. Ursula Segaert, CRA

Op woensdag 24 maart vond er een Intervisie plaats online onder deskundige begeleiding van dhr. Walter Rombouts. Tijdens deze intervisie, met als doel debriefing rond corona, konden de aanwezige CRA's hun noden ventileren, moeilijke topics op tafel leggen, en zich gehoord voelen door hun mede-collega's.

Deze intervisie kaderde in het opstarten van een CRA werking die gedragen wordt door zowel MCH als Khobra, omdat we beiden al een aanbod voor CRA's hadden. Ook Zorgzaam Leuven heeft een aantal actielijnen rond WZC en bvb specialistisch advies. Ook op Vlaams niveau merken we dat er veel staat te gebeuren ivm bvb de invulling van de CRA functie.

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

Vesalius Koepel vzw heeft online vergaderd op dinsdag 9 maart omtrent volgende topics:

- Evaluatie symposium 7/3/20 'Juridisch gezond?'
- Financiën
- Rapportering kringen:
 - Toestand rond samenwerkingsverbanden
 - ELZ (Eerste Lijns Zones): stand van zaken
 - vaccinatiecentra

Volgende bijeenkomst Vesalius Koepel wordt gepland op dinsdag, 7 september 2021.