



Napoleon bezoekt de pestlijders in Jaff – Antoine Gros 1804
-Zien we onze machthebbers nog niet doen.. (geen 1,5m)-

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – december 2021

nr. **373**

DOOR DR. LESLIE VANDER GINST & DR. WILLY STORMS



Inhoudstafel

Greep op het onvoorspelbare.....	3
Nascholingsprogramma academiejaar 2021-2022	4
De waarde van Guidelines is niet altijd evident - Can we trust strong recommendations based on low quality evidence?	7
Endocrinologie: een niet invasieve bariatrische ingreep?	9
Een nieuw spoor in de behandeling van obesitas?	10
Farmacologie: spondyloarthritis axiale : adapter le traitement à la gêne du patient.....	11
Drink meer koffie en/of tee	12
Gynaecologie: borstkanker screening na 75 jaar?	14
Orthopedie: question Does intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP), compared with placebo saline injection, improve symptoms and joint structure in patients with knee osteoarthritis?.....	15
Pediatrie: over het onnut van ‘verbeterde’ babyvoeding: Added nutrients have no cognitive benefits and could cause harm	16
Covid-19: CST? Ja, maar vergeet dit niet!:	18
Rubriek Gastro-Enterologie: diverticulitis rechtsonder in de buik bij een kind: zeldzaam, maar het kan.....	19
Rubriek Immunologie / Vaataandoeningen: glucocorticoïden en CVRM	23
Rubriek Farmacologie: toevoeging van cafeïne aan bestaande pijnstillers: waardevol of niet ?	26
Rubriek Dagelijkse Praktijk / Vasculaire pathologie: behandeling van HT: kan diversiteit op basis van huidskleur ?	28
Rubriek Toxicologie: gevaren bij recreatief lachgasgebruik (N2O)	31
Rubriek Traumatologie: sternale zwelling bij een klein kindje	34
FOCUS	35
MCH lanceert campagne #draagzorgvoorzorg	35
Bronnen	36

Greep op het onvoorspelbare

De charmante dame vroeg mij om een voorschrift van ivermectine. Een ongebruikelijke vraag, want het antiparasitaire middel wordt in onze contreien maar zelden voorgeschreven voor mensen. Maar tja, ondanks de twijfelachtige werkzaamheid, circuleren op internet de euforische verhalen over de werking van het wondermiddel tegen corona. Zij was niet gevaccineerd omdat zij 'niet klaar' was voor het vaccin. De mogelijke nevenwerkingen weet je wel. Mijn heldhaftige verklaring dat ik zelf al drie keer zo'n vaccin had gekregen en er toch niets mis was met mij maakte weinig indruk. Of was zij er niet zeker van dat mij niets scheelde?

Nochtans bleek zij geen rabiante antivaxer pur sang en ook geen complotdenker. Maar gewoon onzeker en met wantrouwen voor de mogelijke gevolgen op lange termijn. Vaccins worden geweigerd om zeer uiteenlopende redenen. Hoe komt dat?

Veel heeft te maken met communicatie. En deze keer nog wel over een moeilijk thema: het intussen beruchte voortschrijdend inzicht dat telkens moet vertaald naar impact op het gedrag van de individuele burger. Communicatie over het onvoorspelbare is niet simpel voor de bevolking die zekerheid en houvast zoekt. Onzekerheid is troef in coronazaken. Over zowat ieder item bestaan verschillende opinies en versies. Dit zorgt voor begripsverwarring en maakt ook de nauwgezette burger al eens tureluurs.

Het begint al met de wetenschappers. Wetenschap is per definitie voortschrijdend inzicht. Van mening veranderen is dan ook geen schande: herinner u het gezegde 'alleen domme mensen veranderen nooit van mening'. Beslagen wetenschappers weten dat natuurlijk ook, maar hun communicatie daarover naar de goegemeente is een ander paar mouwen, zeker als ze zich laten verleiden tot bekechten in de media over de verschillende opinies. Ook de politici doen hier hun duit in het zakje. Na de ondertussen legendarische powerpoint van de regering, worden we vergast op erg verschillende communicatiestijlen, van standvastige verwardheid tot goed gestructureerde en voor iedereen toegankelijke heldere communicatie. Met consistente en redelijk eenvoudige boodschappen. Maar het partijpolitieke getouwtrek wordt steeds meer zichtbaar en het 'jojobeleid' kan bijna het woord van het jaar worden.

Toegegeven, er moeten moeilijke en gevoelige beslissingen worden genomen. Over het covid safe ticket versus privacy, vaccinatieplicht versus sensibilisatie. Het gevoel groeit bij sommigen dat aan vrijheid moeten worden ingeboet en dat roept weerstanden op. De polarisatie van de bevolking wordt in een opgehitst klimaat door sommigen nog opgepookt en leidt zelfs tot bedreigingen van beleidsmakers. Alhoewel de weerstand lijkt te temperen, als we kijken naar de afkalvende betogingen tegen de maatregelen.

Mensen overtuigen zich te laten vaccineren is geen eenvoudige klus, en is niet altijd te klaren met rationele argumenten. Misschien moeten de oude marketingtrucs wel van stal worden gehaald.

Een beloning of erkenning bijvoorbeeld. Het hoeven daarom geen forse bedragen te zijn zoals nu al is gebeurd in de Verenigde Staten van Amerika. Maar bijvoorbeeld een voordeel zoals vlottere toegang tot evenementen, meer vrijheid zoals dat heet. Het benadrukken van de voordelen kan helpen met daarbij het gevoel van erbij te horen. Dat speelt in op het solidariteitsgevoel. Hoort daar dan geen speldje of 'button' bij? Met bv. 'Ik ben gevaccineerd, jij ook?' (Grapje!)

Figuren die men leuk en succesvol vindt kunnen een voorbeeldfunctie hebben. Daarvoor worden nu al artiesten en sportfiguren ingezet.

Mensen die autoriteit en gezag uitstralen kunnen ook helpen om mensen over de streep te trekken voor de vaccinatie, op voorwaarde natuurlijk dat zij ook vertrouwen genieten. Huisartsen worden in dat verband al een keer genoemd.

Maar het blijft dansen op een slappe koord tussen wat wenselijk en wat haalbaar is in een toch al rumoerige tijd.

Dr. Karel DE KOKER

Bestuurder MCH



Nascholingsprogramma academiejaar 2021-2022

✓ **IN FUNCTIE VAN DE COVID-19 PANDEMIE 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

- 16.12.2021 Titel: Robotica in de orthopedie – zin of onzin? Wat is er veranderd voor de patiënten en hun huisartsen in de laatste 15 jaar in verband met de heupprothese: myths and traditions
Sprekers: dr. Etienne Willemart & dr. Stijn Ghijselings, orthopedie MCH Wezembeek-Oppem
Moderator: dr. Paul Milants, orthopedist MCH Leuven
- 20.01.2022 Titel: Het EMD als instrument tijdens de consultatie
Sprekers: dr. Nicolas Delvaux, dr. Patrick Coursier
Moderator: dr. Willem Raat, huisarts
- 17.02.2022 Titel: Voorschrijven van psychofarmaca bij kwetsbare groepen
Spreker: dr. Jeroen Decoster, medisch directeur, hoofdarts en psychiater
Moderator: dr. Van Raemdonck Annelies, huisarts
- 17.03.2022 Titel: Hoofdpijn: casuïstiek voor de Huisarts
Sprekers: dr. Anneke Govaerts, diensthoofd neurologie RZ Tienen, dr. De Pauw Adinda, neuroloog AZ Damiaan, dr. Annick Verstappen, diensthoofd neurologie GZA ziekenhuizen
Moderator: dr. Nele Van Pee, huisarts
- 21.04.2022 Titel: Spirometrie voor de huisarts
Spreker: dr. Nikolaas De Maeyer, pneumoloog MCH Leuven
Moderator: Geert Van Boxem, huisarts
- 19.05.2022 Titel: Artificiële intelligentie in de huisartsenpraktijk
Spreker: VAIA
Moderator: nog te bepalen
- 16.06.2022 Titel: Anticonceptie: indicatiestelling en opvolging door de huisarts
Sprekers: dr. Floris De Knijf – huisarts, dr. Sabine Van Baelen – huisarts, dr. Birgitte Schoenmakers ACHG, UGP huisarts
Moderator: Geert Van Boxem, huisarts
-



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

- 11.01.2022 Titel: Hartfalen, van diagnose tot behandeling. Wat is er nieuw in de nieuwe Europese hartfalen richtlijnen?
Spreker: dr. Ciarka Agnieszka, cardioloog MCH Wezembeek-Oppem en MCH Leuven
Moderator: dr. Karel de Koker, huisarts
- 08.02.2022 Titel: Systeemziektes: update voor de huisarts
Spreker: prof. dr. Ellen De Langhe, reumatoloog UZ Leuven
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle, huisarts
- 08.03.2022 Titel: Tolken en interculturele bemiddeling in de huisartsenpraktijk
Sprekers: dr. Alslabi Ola, pediater MCH Leuven & dr. Birgitte Schoenmakers, ACHG - UGP huisarts
Moderator: dr. Karel de Koker, huisarts
- 19.04.2022 Titel: Brandwonden: zorg voor de huisarts
Spreker: prof. dr. Michael P. Casaer, Anesthesist – Intensivist Kliniekhoofd in UZ Leuven Intensieve Geneeskunde en Brandwonden
Hoogleraar aan de faculteit Geneeskunde KU Leuven
Moderator: dr. Karel de Koker, huisarts
- 10.05.2022 Titel: Bewindvoering, wilsonbekwaamheid
Spreker: prof. Tom Goffin - docent gezondheidsrecht aan de UGent, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle, huisarts
- 14.06.2022 Titel: Het labo microbiologie anno 2022
Spreker: dr. Sarah Gils, klinisch bioloog MCH Leuven
Moderator: Klinisch bioloog MCH
-



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

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

- 27.01.2022 Titel: Nieuwe technieken in de behandeling van infertiliteit
Spreker: prof. dr. Herman Tournaye, Fertilitieitscentrum VUB
Moderator: dr. De Luc Pelecijn
- 24.02.2022 Titel: Update spirometrie: zuchten voor patiënt en huisarts ?
Spreker: Desie Nele, Pneumologie MCH
Moderator: dr. Fonteyn Olivier
- 24.03.2022 Titel Vraag wat het OCMW voor u kan doen
Spreker: OCMW
Moderator: dr. Walraet Jan
-



Medische artikels

De waarde van Guidelines is niet altijd evident - Can we trust strong recommendations based on low quality evidence?

A necessary requirement for development of trustworthy guidelines is to respect the relation between the quality (certainty) of evidence and strength of recommendations. Strong recommendations are justified when they are based on high quality evidence, because such recommendations are considered more accurate. On the other hand, uncertainty in benefits and harms (that is, low quality evidence) generally leads to weaker recommendations.

The failure to recognise this important principle results in a tendency to issue strong recommendations based on low quality evidence (which we call discordant recommendations), often leading to harm. For instance, based on advice from low quality evidence, women have experienced avoidable adverse effects from hormone replacement therapy prescribed for the prevention of cardiovascular disease; and women with breast cancer have undergone highly toxic stem cell transplantation without benefit. This practice of decoupling the quality of evidence from the strength of recommendations is usually justified by separating guidelines into consensus guidelines versus evidence based guidelines—a

practice that does not appear to have abated over time.

Basing treatment decisions or clinical guidelines on low quality evidence means that the true effects of a treatment or clinical decision might differ considerably from best estimates. This discrepancy could result in launching campaigns (such as those designed to persuade women to use hormone replacement therapy) that are based on an unjustified faith in net benefit instead of transparently sharing the uncertainties in the quality of evidence on which the recommendations were based. Inappropriately strong recommendations have other problematic consequences, such as discouraging future randomised controlled trials that would generate higher quality evidence.

However, not all discordant recommendations are equally problematic. For instance, patients with a high likelihood of bad outcomes might all be willing to try an unproven, but potentially beneficial intervention.

Issuing discordant recommendations without a compelling rationale is not unusual. The problem has previously been highlighted by the World Health Organisation and Endocrine Society, and most recently in our study in The

BMJ. We found that when the American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (the two largest worldwide organisations that develop guidelines for heart disease and cancer, the two leading causes of death globally) faced low quality evidence, 41% and 20% of their recommendations proved to be inappropriate or discordant, respectively. Inappropriate discordant recommendations are those that do not meet the GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation) criteria of appropriateness. Although these leading organisations claim to use evidence based methods for their guidelines, the fact that up to 41% of their recommendations are inappropriate and discordant should raise concerns in both health professionals and patients.

Some organisations—including the ACC/AHA and ASCO—explicitly classify their guidelines as evidence based when much of the supporting evidence is deemed to be moderate or high quality, and classify their guidelines as consensus based when it is not. In their consensus versus evidence based guidelines, **the odds of issuing inappropriate discordant recommendations proved 2.6 times higher in**



ACC/AHA guidelines and 5.1 times higher in ASCO guidelines. Classifying guidelines as consensus based might allow panels to be less rigorous in ensuring that the strength of recommendations are consistent with the underlying quality of evidence. All guidelines require judicious consideration of the relevant

evidence—in other words, all guidelines should be evidence based—and organisations should focus on avoiding inappropriate discordant recommendations. When facing low or very low quality evidence, guidelines should avoid issuing inappropriate discordant recommendations. Abandoning

consensus based guidelines is likely to facilitate this goal.

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2833>

Endocrinologie: een niet invasieve bariatrische ingreep?

Background:

Intragastric balloons are anatomy-preserving, minimally invasive obesity therapies. Enhanced tolerance and durability could help broaden clinical adoption. We investigated the safety and efficacy of an adjustable intragastric balloon (aIGB) in adults with obesity.

Methods:

In this prospective, multicentre, open-label, randomised clinical trial done at seven US sites, adults aged 22–65 years with obesity were randomly assigned (2:1) to aIGB with lifestyle intervention or lifestyle intervention alone (control) for 32 weeks. Balloon volume could be increased to facilitate weight loss or decreased for tolerability. Coprimary endpoints included mean percentage total bodyweight loss and responder rate ($\geq 5\%$ total bodyweight loss) at

32 weeks. We used a multiple imputed intention-to-treat population analysis. This study was registered with ClinicalTrials.gov, NCT02812160.

Findings:

Between Aug 9, 2016, and Dec 7, 2018, we randomly assigned 288 patients to aIGB (n=187 [65%]) or control (n=101 [35%]) groups. Mean total bodyweight loss at 32 weeks was 15.0% (95% CI 13.9–16.1) in the aIGB group versus 3.3% (2.0–4.6) in the control group ($p < 0.0001$). Clinical response was observed in 171 (92%) patients in the aIGB group. Adjustments to the aIGB occurred in 145 (80%) patients for weight loss plateau or intolerance. Upward volume adjustment facilitated an additional mean 5.2% total bodyweight loss. Downward volume adjustment allowed 21 (75%) patients in the aIGB group to complete the full duration of

therapy. Intolerance caused early removal of the device in 31 (17%) patients. No micronutrient deficiencies were observed in the aIGB cohort. Device-related serious adverse events were observed in seven (4%) patients, without any deaths.

Interpretation:

When aIGB was combined with lifestyle modification, significant weight loss was achieved and maintained for 6 months following removal. Balloon volume adjustability permitted individualised therapy, maximising weight loss and tolerance.

Funding:

Spatz Medical.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02394-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02394-1/fulltext)



Een nieuw spoor in de behandeling van obesitas?

Background:

Natural amylin is a pancreatic hormone that induces satiety. Cagrilintide is a long-acting amylin analogue under investigation for weight management. We assessed the dose–response relationship of cagrilintide regarding the effects on bodyweight, safety, and tolerability.

Methods:

We conducted a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial at 57 sites including hospitals, specialist clinics, and primary care centres in ten countries (Canada, Denmark, Finland, Ireland, Japan, Poland, Serbia, South Africa, the UK, and the USA). Eligible participants were adults aged at least 18 years without diabetes, with a body-mass index of at least 30 kg/m² or at least 27 kg/m² with hypertension or dyslipidaemia. Participants were randomly assigned (6:1) to subcutaneous self-injections of once-weekly cagrilintide (0·3, 0·6, 1·2, 2·4, or 4·5 mg), once-daily liraglutide 3·0 mg, or volume-matched placebo (for six placebo groups). The trial had a 26-week treatment period, including a dose-escalation period of up to 6 weeks, and a 6-week follow-up period without treatment. Participants and investigators were masked to the assigned study

treatment with respect to active versus pooled placebo treatment, but not to different active treatments. The primary endpoint was the percentage change in bodyweight from baseline to week 26, assessed in all randomly assigned participants according to the trial product estimand (assuming all participants were adherent to treatment) and to the treatment policy estimand (regardless of adherence to treatment). Safety was assessed in all participants who received at least one dose of randomised treatment. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03856047, and is closed to new participants.

Findings:

Between March 1 and Aug 19, 2019, we randomly assigned 706 participants to cagrilintide 0·3–4·5 mg (100–102 per dose group), 99 to liraglutide 3·0 mg, and 101 to placebo. Permanent treatment discontinuation (n=73 [10%]) occurred similarly across treatment groups, mostly due to adverse events (n=30 [4%]). In total, 29 participants (4%) withdrew from the trial. According to the trial product estimand, mean percentage weight reductions from baseline were greater with all doses of cagrilintide (0·3–4·5 mg, 6·0%–10·8% [6·4–11·5 kg]) versus placebo (3·0% [3·3 kg];

estimated treatment difference range 3·0%–7·8%; p<0·001). Weight reductions were also greater with cagrilintide 4·5 mg versus liraglutide 3·0 mg (10·8% [11·5 kg] vs 9·0% [9·6 kg]; estimated treatment difference 1·8%, p=0·03). Similar weight loss reductions were observed with the treatment policy estimand. The most frequent adverse events were gastrointestinal disorders (eg, nausea, constipation, and diarrhoea) and administration-site reactions. More participants receiving cagrilintide 0·3–4·5 mg had gastrointestinal adverse events compared with placebo (41%–63% vs 32%), primarily nausea (20%–47% vs 18%).

Interpretation:

Treatment with cagrilintide in people with overweight and obesity led to significant reductions in bodyweight and was well tolerated. The findings support the development of molecules with novel mechanisms of action for weight management.

Funding:

Novo Nordisk A/S.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01751-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01751-7/fulltext)



Farmacologie: spondyloarthrite axiale : adapter le traitement à la gêne du patient

En l'absence de traitement permettant une guérison définitive, différents traitements, médicamenteux ou autres, visent à soulager les patients gênés par une spondyloarthrite axiale.

Une spondyloarthrite axiale (anciennement dénommée spondylarthrite ankylosante) est un rhumatisme inflammatoire chronique touchant notamment certaines articulations du bassin et la colonne vertébrale. Elle est parfois confirmée par des signes radiographiques caractéristiques. Évoluant par poussées, elle entraîne, chez une minorité de patients des raideurs articulaires et une perte importante de mobilité du rachis.

Mi-2021, on ne connaît pas de traitement qui guérisse cette maladie. Les traitements visent à soulager la douleur, diminuer la raideur articulaire et limiter les troubles de la mobilité.

Les traitements de premier choix sont des exercices physiques pratiqués plusieurs fois par semaine, à compléter en cas de douleurs par un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), continu ou à la demande, tel que l'ibuprofène ou le naproxène.

Chez les patients insuffisamment soulagés par un traitement par AINS, ou pour lesquels les AINS sont à écarter, un traitement par un anti-TNF alpha, pour lequel on dispose d'un recul d'utilisation suffisant, est à envisager. Par exemple, l'infliximab (Remsima°, Remicade° ou autre), l'étanercept (Enbrel° ou autre), voire l'adalimumab (Humira° ou autre), sans que leur efficacité à long terme soit connue. Ces traitements justifient une surveillance régulière des effets indésirables (infections, cancers, etc.),

une réévaluation de leur efficacité et un accompagnement en cas d'arrêt du traitement, avec réduction progressive des doses pour limiter les risques de rechutes. Toute grossesse est à éviter au cours d'un traitement par anti-TNF alpha et pendant toute la durée de son élimination.

L'ixékizumab (Taltz°), le sécukinumab (Cosentyx°), le méthotrexate (Novatrex° ou autre), les corticoïdes par voie locale ou générale et les opioïdes ont peu de place pour soulager les patients gênés par une spondyloarthrite axiale. Les manipulations vertébrales sont à écarter.

©Prescrire 1er novembre 2021

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/63726/0/NewsDeails.aspx>



Drink meer koffie en/of tee

Background

Previous studies have revealed the involvement of coffee and tea in the development of stroke and dementia. However, little is known about the association between the combination of coffee and tea and the risk of stroke, dementia, and poststroke dementia. Therefore, we aimed to investigate the associations of coffee and tea separately and in combination with the risk of developing stroke and dementia.

Methods and findings

This prospective cohort study included 365,682 participants (50 to 74 years old) from the UK Biobank. Participants joined the study from 2006 to 2010 and were followed up until 2020. We used Cox proportional hazards models to estimate the associations between coffee/tea consumption and incident stroke and dementia, adjusting for sex, age, ethnicity, qualification, income, body mass index (BMI), physical activity, alcohol status, smoking status, diet pattern, consumption of sugar-sweetened beverages, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), history of cancer, history of diabetes, history of cardiovascular arterial disease (CAD), and hypertension. Coffee and tea consumption was assessed at baseline. During a median follow-up of 11.4 years for new onset disease, 5,079 participants developed

dementia, and 10,053 participants developed stroke. The associations of coffee and tea with stroke and dementia were nonlinear (P for nonlinear <0.01), and coffee intake of 2 to 3 cups/d or tea intake of 3 to 5 cups/d or their combination intake of 4 to 6 cups/d were linked with the lowest hazard ratio (HR) of incident stroke and dementia. Compared with those who did not drink tea and coffee, drinking 2 to 3 cups of coffee and 2 to 3 cups of tea per day was associated with a 32% (HR 0.68, 95% CI, 0.59 to 0.79; P < 0.001) lower risk of stroke and a 28% (HR, 0.72, 95% CI, 0.59 to 0.89; P = 0.002) lower risk of dementia. Moreover, the combination of coffee and tea consumption was associated with lower risk of ischemic stroke and vascular dementia. Additionally, the combination of tea and coffee was associated with a lower risk of poststroke dementia, with the lowest risk of incident poststroke dementia at a daily consumption level of 3 to 6 cups of coffee and tea (HR, 0.52, 95% CI, 0.32 to 0.83; P = 0.007). The main limitations were that coffee and tea intake was self-reported at baseline and may not reflect long-term consumption patterns, unmeasured confounders in observational studies may result in biased effect estimates, and UK Biobank participants are not

representative of the whole United Kingdom population.

Conclusions:

We found that drinking coffee and tea separately or in combination were associated with lower risk of stroke and dementia. Intake of coffee alone or in combination with tea was associated with lower risk of poststroke dementia.

Author summary:

Why was this study done?:

Stroke and dementia become an increasing global health concern and bring a heavy economic and social burden worldwide. Considerable controversy exists on the association of coffee and tea consumption with stroke and dementia.

Little is known about the association between the combination of tea and coffee and the risk of stroke and dementia and poststroke dementia.

What did the researchers do and find?:

This study included 365,682 participants (50 to 74 years old) from the UK Biobank who reported their coffee and tea consumption.

We found that coffee intake of 2 to 3 cups/d or tea intake of 3 to 5 cups/d or their combination intake of 4 to 6 cups/d were linked with the



lowest hazard ratio (HR) of incident stroke and dementia.

Drinking 2 to 3 cups of coffee with 2 to 3 cups of tea daily were associated with a 32% lower risk of stroke and a 28% lower risk of dementia.

Intake of coffee alone or in combination with tea was associated with lower risk of poststroke dementia.

What do these findings mean?:

These findings highlight a potential beneficial relationship between coffee and tea consumption and risk of stroke, dementia, and poststroke dementia, although causality cannot be inferred.

These findings may be of interest to clinicians involved in the prevention and treatment of stroke, dementia, and poststroke dementia.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003830#abstract>



Gynaecologie: borstkanker screening na 75 jaar?

Background:

The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 75 years remains unclear.

Objective:

To estimate benefits, harms, and cost-effectiveness of extending mammography to age 80, 85, or 90 years according to comorbidity burden.

Design:

Markov microsimulation model.

Data Sources:

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) program and Breast Cancer Surveillance Consortium.

Target Population:

U.S. women aged 65 to 90 years in groups defined by Charlson comorbidity score (CCS).

Time Horizon:

Lifetime.

Perspective:

National health payer.

Intervention:

Screening mammography to age 75, 80, 85, or 90 years.

Outcome Measures:

Breast cancer death, survival, and costs.

Results of Base-Case Analysis:

Extending biennial mammography from age 75 to 80 years averted 1.7, 1.4, and 1.0 breast cancer deaths and increased days of life gained by 5.8, 4.2, and 2.7 days per 1000 women for comorbidity scores of 0, 1, and 2, respectively. Annual mammography beyond age 75 years was not cost-effective, but extending biennial mammography to age 80 years was (\$54 000, \$65 000, and \$85 000 per quality-adjusted life-year [QALY] gained for women with CCSs of 0, 1, and ≥ 2 , respectively). Overdiagnosis cases were double the number of deaths averted from breast cancer.

Results of Sensitivity Analysis:

Costs per QALY gained were sensitive to changes in invasive cancer incidence and shift of breast cancer stage with screening mammography.

Limitation:

No randomized controlled trials of screening mammography beyond age 75 years are available to provide model parameter inputs.

Conclusion:

Although annual mammography is not cost-effective, biennial screening mammography to age 80 years is; however, the absolute number of deaths averted is small, especially for women with comorbidities. Women considering screening beyond age 75 years should weigh the potential harms of overdiagnosis versus the potential benefit of averting death from breast cancer.

Primary Funding Source:

National Cancer Institute and National Institutes of Health.

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-8076>



Orthopedie: question Does intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP), compared with placebo saline injection, improve symptoms and joint structure in patients with knee osteoarthritis?

Findings:

In this randomized clinical trial that included 288 adults aged 50 years or older with mild to moderate radiographic knee osteoarthritis, treatment with PRP vs placebo injection resulted in a mean change in knee pain scores of -2.1 vs -1.8 on an 11-point scale (range, 0-10) and a mean change in medial tibial cartilage volume of -1.4% vs -1.2% at 12 months. Neither comparison was statistically significant.

Meaning:

Among adults with mild to moderate knee osteoarthritis, treatment with PRP vs saline injection did not significantly improve knee pain or slow disease progression.

Abstract:

Importance:

Most clinical guidelines do not recommend platelet-rich plasma (PRP) for knee osteoarthritis (OA) because of lack of high-quality evidence on efficacy for symptoms and joint structure, but the guidelines emphasize the need for rigorous studies. Despite this, use of PRP in knee OA is increasing.

Objective:

To evaluate the effects of intra-articular PRP injections on symptoms and joint structure in patients with symptomatic mild to moderate radiographic medial knee OA.

Design, Setting, and Participants:

This randomized, 2-group, placebo-controlled, participant-, injector-, and assessor-blinded clinical trial enrolled community-based participants ($n=288$) aged 50 years or older with symptomatic medial knee OA (Kellgren and Lawrence grade 2 or 3) in Sydney and Melbourne, Australia, from August 24, 2017, to July 5, 2019. The 12-month follow-up was completed on July 22, 2020.

Interventions:

Interventions involved 3 intra-articular injections at weekly intervals of either leukocyte-poor PRP using a commercially available product ($n=144$ participants) or saline placebo ($n=144$ participants).

Main Outcomes and Measures:

The 2 primary outcomes were 12-month change in overall average knee pain scores (11-point scale; range, 0-10, with higher scores indicating worse pain; minimum clinically important

difference of 1.8) and percentage change in medial tibial cartilage volume as assessed by magnetic resonance imaging (MRI). Thirty-one secondary outcomes (25 symptom related and 6 MRI assessed; minimum clinically important difference not known) evaluated pain, function, quality of life, global change, and joint structures at 2-month and/or 12-month follow-up.

Results Among 288 patients who were randomized (mean age, 61.9 [SD, 6.5] years; 169 [59%] women), 269 (93%) completed the trial. In both groups, 140 participants (97%) received all 3 injections. After 12 months, treatment with PRP vs placebo injection resulted in a mean change in knee pain scores of -2.1 vs -1.8 points, respectively (difference, -0.4 [95% CI, -0.9 to 0.2] points; $P=.17$). The mean change in medial tibial cartilage volume was -1.4% vs -1.2% , respectively (difference, -0.2% [95% CI, -1.9% to 1.5%]; $P=.81$). Of 31 prespecified secondary outcomes, 29 showed no significant between-group differences.



Conclusions and Relevance :

Among patients with symptomatic mild to moderate radiographic knee OA, intra-articular injection of PRP, compared with injection of saline placebo, did not result in a significant

difference in symptoms or joint structure at 12 months. These findings do not support use of PRP for the management of knee OA.

Trial Registration :

Australian New Zealand Clinical Trials Registry Identifier: ACTRN12617000853347

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2786501>

Pediatric: over het onnut van ‘verbeterde’ babyvoeding: Added nutrients have no cognitive benefits and could cause harm

Many claims are made for the long term importance of nutritional exposures in early life, but studies that examine the impact of such nutrition on a child’s neurodevelopment often measure outcomes too prematurely for robust assessment and before full development of cognition. Thus, the linked paper by Verfürden and colleagues (doi:10.1136/BMJ-2021-065805) is impressive. The researchers tracked 1763 participants in seven randomised controlled trials of novel infant formulas, started between 1993 and 2001, and linked 91% of them to centrally collected, objective, educational outcomes at ages 11 and 16 years.

These “dormant” trials shared similar timings and outcomes and emanated from a single research group, but several differences made meta-analysis impossible; one trial began when the infants were aged 6 months, and not at birth, two studied preterm infants, one studied small for gestational age term infants, and three studied only healthy term infants. Two tested formula milks enriched with a long chain polyunsaturated fatty acid (LCPUFA), one of the

many breast milk constituents with a role in brain development; one tested added iron; two tested formula milks with higher macronutrient concentrations; and two tested formulations with added sn-2 palmitate or nucleotides, not thought to relate to cognition.

None of these modified formula milks benefitted recipients’ later school performance in maths or English, which was perhaps expected, as effects on early development had not been shown previously. Verfürden and colleagues’ new results, however, also discount any new benefits arising later in childhood. The authors argue that the original trials were large enough to detect a true difference of at least 0.33 standard deviation (SD) scores for nationally mandated examinations in maths at age 16 years.

It is, however, somewhat surprising that the original trialists believed that such limited nutritional enhancements could have had such large effects. A difference of 0.33 SD scores is nearly three times the cognitive benefit of

breastfeeding reported by one meta-analysis: 0.13 SD (two time points) after adjustment for maternal cognition.

An optimistic approach to the size of an expected effect in a planned trial permits a much smaller and less costly study; the numbers needed to detect a difference of 0.33 SD would be around 260 participants; to detect 0.13 SD requires 1600. This optimistic approach means that individual trials are far more likely to be under-powered to detect true effects, however, increasing the risk that the findings will be null.

A recent large systematic review of formula milk trials by Helfer and colleagues found that most were funded by industry. The trials were small (median 114 participants) and even among those published since 2015, less than half were registered in advance or had a primary outcome stated in the paper. Without trial registration, researchers can conduct many small trials and assess multiple outcomes, then publish only those that find statistically significant effects, even though these apparent effects probably



occurred by chance. Helfer and colleagues' review found that 80% of studies were at high risk of bias, mainly because of selective reporting, with 92% of abstracts mentioning positive findings, despite only 42% of trials finding statistically significant differences in a stated primary outcome.

As well as exaggerating small or chance effects, small studies are less likely to detect true adverse effects. Verfürden and colleagues noted that participants in five out of the seven supplemented arms fared slightly (but not significantly) worse than controls in national maths examinations at age 16 years. Scores for both maths and English were significantly lower at age 11 years, though not at 16 years, for participants given enriched formula milk in the two LCPUFA trials. This finding is consistent with

a meta-analysis by the same research group suggesting that adding LCPUFA to formula milk is harmful to cognition. As Verfürden and colleagues note, despite their findings, formula milks are often supplemented with the LCPUFA docosahexaenoic acid, and in the European Union this is mandatory.

Verfürden and colleagues found no differences in cognition associated with iron supplementation, but they noted that a previous study found reduced cognition at age 16 years among children who had received formula milk supplemented with iron in infancy. Breast milk contains little iron, and the likely evolutionary reason for this is that iron in the gut facilitates the growth of pathogenic bacteria. Manufacturers of formula milk advertise the addition of iron to follow-on milks,

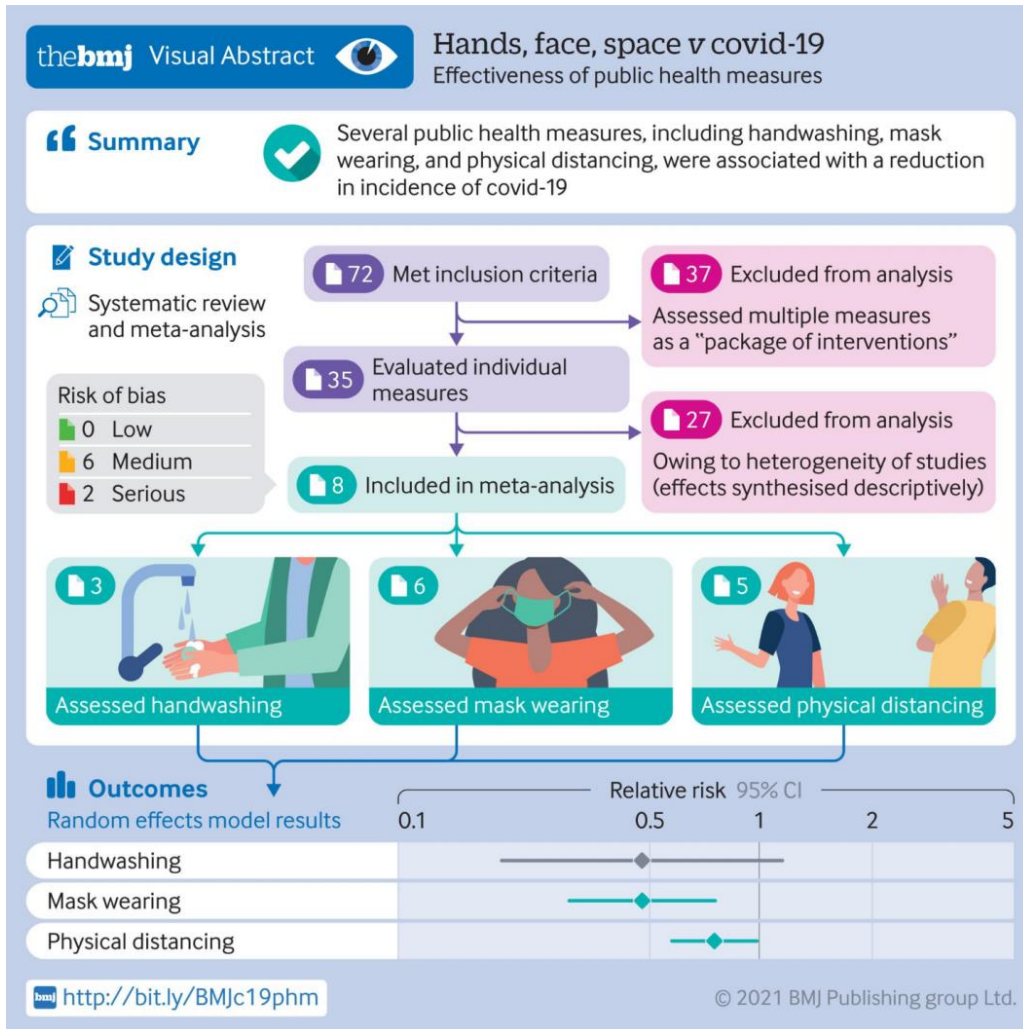
which could be interpreted as an advantage of formula milk over breast milk. Given the lack of benefit associated with supplementary iron and its possible adverse effect on growth and now cognition, it is time to consider whether current regulations governing the composition of formula milks need review worldwide.

Giving babies infant formula instead of breast milk has been shown convincingly and repeatedly to place babies at risk of harm. Recently published evidence suggests a need to better regulate research into infant formulas and to ensure that this evidence is used to remove unnecessary and potentially harmful nutrients from formula milk, and to prevent misleading promotional claims.

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n266>



Covid-19: CST? Ja, maar vergeet dit niet!:



Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Rubriek Gastro-Enterologie: diverticulitis rechtsonder in de buik bij een kind: zeldzaam, maar het kan.....

Rechtszijdige diverticulitis is op de kinderleeftijd een zeldzame diagnose en het klinisch beeld vertoont veel overeenkomsten met dat van appendicitis, een diagnose die veel vaker op de kinderleeftijd voorkomt.

Casus:

Betreft een 15-jarige jongen van Chinese afkomst met een blanco voorgeschiedenis:

Probleemstelling:

- Hij wordt door zijn huisarts naar de dienst Spoedgevallen verwezen omwille van buikpijn die sinds 2 dagen bestaat.
- Volgens de huisarts gaat het vermoedelijk om een appendicitis.
- Sinds 1,5 jaar woont patiënt samen met zijn familie in Nederland.

Klinisch beeld:

- Hij vertoont pijn in de onderbuik die continu aanwezig is en progressief erger wordt.
- Hij vertoont geen koorts, is niet misselijk en heeft niet gebraakt.
- Zijn ontlastingspatroon is onveranderd en hij heeft geen bloed opgemerkt bij de ontlasting.

Verdere anamnese:

- Er zijn geen bijzonderheden te vermelden, hij vertoont een normale ontwikkeling voor zijn leeftijd, gebruikt geen medicatie en is niet eerder geopereerd.
- Er is een negatieve familieanamnese voor systeemziekten en darmaandoeningen.

Lichamelijk onderzoek:

- Men ziet een bleke jongen die veel pijn vertoont.
- Behoudens een lichte tachycardie en een subfebriele temperatuur van 37,9°C zijn de vitale parameters niet afwijkend.
- Bij druk op het punt van McBurney ervaart patiënt pijn, maar er is geen loslaatpijn.
- Verder is het lichamelijk onderzoek niet afwijkend.

Laboratoriumonderzoek:

Er zijn verhoogde waarden van de ontstekingsparameters in het bloed: CRP 57 mg/l (0-10) en leukocytenaantal $10.5 \times 10^9/l$ (4-10).

Onderzoek van het urinesediment is niet afwijkend.

Echografie van het abdomen:

- Men ziet uitgebreide ileocecale vetinfiltratie en een divertikel van circa 9 mm in diameter t.h.v. de caecumpool, bevindingen die kunnen passen bij een diverticulitis.
- De appendix komt volledig in beeld, heeft een normale diameter en is luchthoudend en comprimeerbaar.

Verdere besluitvorming:

Appendicitis wordt op basis van deze bevinding minder waarschijnlijk geacht. Nochtans is de radioloog van mening dat appendicitis niet met zekerheid uitgesloten kan worden en wordt na overleg besloten om een MRI-scan van het abdomen te maken. Deze toont uitgebreide vetinfiltratie in de ileocecale hoek met een appendix die niet afwijkend is.

Diagnosestelling:

- 'Rechtszijdige diverticulitis' wordt weerhouden, maar de radioloog vindt de uitgebreidheid van de vetinfiltratie en de hoeveelheid vrij vocht in het klein bekken wel fors voor een diverticulitis bij een kind van deze leeftijd.



- Deze bevindingen passen beter bij een appendicitis.

Differentiaaldiagnose:

Inflammatoire darmziekte, infectieuze enteritis, een divertikel van Meckel of lymfadenitis mesenterica.

Verdere aanpak:

- In het kader van de werkdiagnose 'diverticulitis' wordt besloten om af te wachten en de patiënt de volgende dag opnieuw te beoordelen.
- De pijn is de volgende dag erger geworden, het punt van McBurney is nog steeds drukpijnlijk en er is tevens sprake van loslaatpijn.
- De CRP-concentratie in het bloed stijgt tot 161 mg/l en de leukocytose bedraagt $13,9 \times 10^9$ /l.
- In nauw overleg met de behandelende chirurg en de kinderarts beoordelen 2 andere radiologen opnieuw de radiologische beelden.
- Zij concluderen dat de klachten waarschijnlijk door diverticulitis veroorzaakt worden.

Er bestaat echter ook een sterk vermoeden van appendicitis omdat patiënt zieker wordt en de CRP-concentratie en het aantal leukocyten verder in stijgende lijn gaan. Er wordt besloten om een diagnostische laparoscopie uit te voeren kwestie van

appendicitis met zekerheid te kunnen uitsluiten.

Er wordt in overleg met de radioloog afgezien van een CT-onderzoek van het abdomen of een herhaling van het echografisch onderzoek

- Komt omdat de uitslag hiervan de beslissing om een laparoscopie te doen niet zou beïnvloeden.
- Komt ook omdat het klinisch beeld doorslaggevend is.

Men ziet tijdens de ingreep een appendix sana en de eerdere waarschijnlijkheidsdiagnose, rechtszijdige diverticulitis uitgaande van het caecum, wordt bevestigd.

Patiënt wordt conservatief behandeld met pijnstillers en een dag na de diagnostische laparoscopie kan patiënt in goede conditie naar huis ontslagen worden:

- Er wordt geen aanvullend onderzoek verricht en er is ook geen indicatie voor toediening van AB.
- Patiënt wordt na 2 weken nog eenmalig teruggezien op de polikliniek : hij is goed hersteld en de pijn is inmiddels volledig verdwenen.

Epidemiologie:

In westerse landen komt diverticulose veel voor, met een lage prevalentie onder kinderen, maar er is een sterke toename met het ouder worden:

- Een divertikel is een uitstulping in de wand van het colon.
- Als er meerdere divertikels aanwezig zijn in het colon spreekt men dus van diverticulose.

Deze aandoening blijft vaak asymptomatisch:

- Vaak zijn linkszijdige divertikels verworven en in meervoud aanwezig en deze uitstulpingen worden ook wel pseudodivertikels genoemd omdat ze uit mucosa, submucosa en serosa bestaan, terwijl de muscularis propria ontbreekt.
- Rechtszijdige divertikels daarentegen bestaan vaak uit alle lagen van de colonwand en worden dan ware divertikels genoemd., ze zijn vaak congenitaal en op slechts 1 plaats aanwezig.

Dit verklaart dan ook waarom rechtszijdige diverticulitis vaker op jongere leeftijd gezien wordt.

Complicaties zoals een bloeding of diverticulitis treden bij ten hoogste 20% van de patiënten met diverticulose op.

Men spreekt van diverticulitis bij inflammatie van één of meerdere divertikels:

Het gaat hier in 90% van de gevallen om linkszijdige diverticulitis.

- Hierbij is een divertikel van het sigmoid of van het colon descendens betrokken.



Men ziet rechtszijdige diverticulose en diverticulitis in westerse landen vaker bij patiënten met een migratie-achtergrond:

- Onder Aziatische patiënten is zowel de prevalentie van rechtszijdige diverticulose als rechtszijdige diverticulitis hoger dan onder westerse patiënten
- Voor Aziatische patiënten van Aziatische afkomst die een voornamelijk westerse levensstijl hebben geldt dit ook.
- Rechtszijdige diverticulitis komt in een Aziatische patiëntenpopulatie vaker voor bij jongere patiënten dan linker diverticulitis, en het gaat vaker om mannen dan om vrouwen.

Pathofysiologie:

De exacte pathogenese is onbekend, maar dit ziektebeeld ontstaat mogelijk door obstructie van een divertikel, wat tot bacteriële overgroei en partiële necrose van de divertikelwand leidt. Risicofactoren voor diverticulitis zijn roken, weinig lichaamsbeweging, overgewicht en het gebruik van NSAID's, terwijl een vezelrijk dieet mogelijk bescherming biedt.

Klinisch beeld:

Vrijwel altijd uit acute diverticulitis zich in acute buikpijn, mogelijk gepaard met misselijkheid, braken of koorts, obstipatie, diarree en soms rectaal bloedverlies:

- De symptomen nemen meestal na 2-3 dagen weer af.
- Bij hoge koorts, koude rillingen en hemodynamische instabiliteit moet men denken aan een abces of een perforatie.

Labo:

Hier ziet men vaak verhoogde waarden van de ontstekingsparameters in het bloed.

Differentiaaldiagnose: uitgebreid:

Gaat o.a. om appendicitis, lymfadenitis mesenterica, gastro-enteritis, diverticulitis van een Meckel-divertikel, enteritis, inflammatoire darmziekten en obstipatie.

Bij vrouwen zijn er gynaecologische oorzaken, zoals 'pelvic inflammatory disease', een ectopische zwangerschap of een torsie van het ovarium.

De differentiatie bij een kind tussen rechtszijdige diverticulitis en appendicitis is een grote uitdaging:

- De symptomen lijken namelijk sterk op elkaar.
- Mogelijk komen misselijkheid, braken, koorts en verhoogde ontstekingsparameters vaker voor bij appendicitis.

Beeldvormend onderzoek:

Om te kunnen differentiëren tussen rechtszijdige diverticulitis en appendicitis is beeldvormend onderzoek noodzakelijk.

Dit onderzoek is ook nodig om de ernst van de acute diverticulitis te bepalen volgens de

Hinchey-classificatie, en vermits het in geval van de casus om een ongecompliceerde diverticulitis gaat, valt deze onder Hinchey-stadium 1a:

- Betreft een beperkte pericolische en flegmoneuze ontsteking.
- Radiologisch is er een wandverdikking van het colon met veranderingen van het pericolische vetweefsel.

Het onderzoek van eerste keus is echografie van het abdomen:

- De aanwezigheid van een divertikel is een aanwijzing voor diverticulitis.
- Verder wijzen lokale abcesvorming, wandverdikking van het colon en inflammatie van het omliggende weefsel in dezelfde richting.

Wanneer echografie geen uitsluitsel geeft of wanneer het vermoeden bestaat van een abces of perforatie, moet men CT-onderzoek van het abdomen overwegen:

- Bij kinderen gaat de voorkeur uit naar MRI-onderzoek wegens de stralenbelasting van CT-onderzoek.
- Men kan de bevindingen aflezen per Hinchey-stadium – reeds hoger vermeld.

Om diverticulitis op te sporen zijn de sensitiviteit en specificiteit van beeldvormend onderzoek hoog:

- Bij kinderen kan het lastig zijn om zonder een diagnostische



laparoscopie een diagnose te stellen omdat de symptomen van rechtszijdige diverticulitis en appendicitis overeenkomen.

- Blijkt ook uit het feit dat de diagnose 'rechtszijdige diverticulitis' vaak pas tijdens de diagnostische laparoscopie gesteld wordt.

Beleid:

Gaat het om een ongecompliceerde diverticulitis (Hinchey-stadium Ia of Ib), dan hoeft er geen standaardbehandeling met AB:

- Komt omdat de aandoening in principe vanzelf overgaat ('self-limiting').
- Meestal volstaat hier een expectatief beleid met adequate pijnstilling.

Gaat het om patiënten met diverticulitis in Hinchey-stadium II en hoger, dan kunnen behandelingen met AB, percutane drainage of een operatie aangewezen zijn.

Dit laatste geldt ook voor patiënten met aanhoudende of recidiverende klachten.

Terug naar de casus:

Appendicitis is een meer voor de hand liggende diagnose op de kinderleeftijd dan de

diagnose 'rechtszijdige diverticulitis' gezien de incidentie van beiden.

Om ernstige complicaties te voorkomen is een tijdige onderkenning en behandeling van patiënten met appendicitis ten andere noodzakelijk:

- In het geval van de casus was er geen koorts en ook geen braken, maar er was wel licht verhoogde leukocytose.
- Men kon dus op basis van de klachten moeilijk onderscheid maken tussen rechtszijdige diverticulitis en appendicitis.

Vermits dit ziektebeeld op kinderleeftijd zeldzaam is, twijfelde men aan de werkdiagnose 'rechtszijdige diverticulitis':

- Het divertikel ging daarnaast ook uit van het caecum, en dit is ook de anatomische locatie van de appendix.
- De radioloog vond bovendien dat er voor een divertikel veel vrij vocht aanwezig was in het kleine bekken en dat deze bevinding mogelijk meer pleit voor een appendicitis.

Uiteindelijk werd er omwille van een toenemende twijfel over de werkdiagnose

toch besloten om een diagnostische laparoscopie uit te voeren:

- Of dit de juiste strategie geweest is, daar valt over te discussiëren.
- Het blijft sowieso lastig om een klinische differentiaal diagnose te verkiezen boven een radiologische diagnose, of andersom.

Besluit:

Rechtszijdige diverticulitis is dus een zeldzame diagnose op de kinderleeftijd, en wordt vaker gesteld bij kinderen van Aziatische afkomst.

Het is en blijft lastig om rechtszijdige diverticulitis van appendicitis te onderscheiden en hierbij kunnen kennis van de epidemiologische en radiologische verschillen helpen.

Om tot een goed diagnostisch en therapeutisch plan te komen is multidisciplinair overleg essentieel.

[Ned Tijdschr Geneeskd 9 april 2021 pag. 12-17.](#)



Rubriek Immunologie / Vaataandoeningen: glucocorticoiden en CVRM

Bij de behandeling van immuun-gemedieerde aandoeningen spelen glucocorticoiden een belangrijke rol, maar langdurige behandeling in een hoge dosering verhoogt het risico op cardiovasculaire ziekten.

Discussiepunten:

Al jaren lang stelt zich de vraag of dit ook geldt voor het gebruik van glucocorticoiden in een lage dosering (< 7,5 mg prednisolon/dag) en of het risico dosisafhankelijk is.

Tot op heden is het verband tussen het gebruik van glucocorticoiden en het cardiovasculaire risico onderzocht in observationele studies.

Deze laatste zijn bijna altijd onderhevig aan vertekening door 'confounding by indication'.

Behandeling met glucocorticoiden:

Behandeling met een glucocorticoid gebeurt vaak bij immuun-gemedieerde aandoeningen, zowel bij de initiële behandeling, zoals bij reumatoïde artritis, als bij opstoten van de ziekte.

De behandeling met een glucocorticoid verlaagt effectief de ziekteactiviteit en het risico op progressieve gewrichtsschade bij patiënten met reumatoïde artritis:

- Vaak zijn zowel zorgverleners als patiënten verdeeld in sterke voorstanders en tegenstanders van

langdurige behandeling met een glucocorticoid.

- Meestal zijn de meningen van deze voor- en tegenstanders niet gebaseerd op twijfels over de effectiviteit van de behandeling, maar gaat het vooral over de veiligheid op lange termijn.

Glucocorticoiden en het cardiovasculaire systeem:

Als je langdurig behandelt met een glucocorticoid, dan heeft dit effecten op verschillende orgaansystemen, o.a. het cardiovasculaire systeem:

- De bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals dyslipidemie, HT en insulineresistentie komen vaker voor bij patiënten die met een glucocorticoid behandeld worden.
- Aldus verhogen glucocorticoiden het cardiovasculaire risico direct en indirect.

Waardoor deze risicofactoren ontstaan is niet volledig bekend:

- Het is wel duidelijk dat glucocorticoiden de lipolyse en synthese van (V)LDL-cholesterol induceren en de productie van vrije vetzuren verhogen.

- Glucocorticoiden bevorderen mogelijk daarnaast de uitscheiding van mineralocorticoiden hormonen, zoals Aldosteron met een verhoogde terugresorptie van water en natrium als gevolg.

Bij welke dosering en welke behandelingsduur deze effecten optreden is onduidelijk.

Wat zegt de actuele literatuur ter zake:

Wat betreft de veiligheid van corticoiden zijn de huidige richtlijnen en standpunten vooral gebaseerd op de resultaten van observationele studies die met een hoog risico op verschillende vormen van bias gepaard gaan:

- Zo ontbreken in die studies vaak belangrijke gegevens, zoals informatie over de ziekteactiviteit, comediatie en de cumulatieve dosering van het glucocorticoid.
- Gegevens over therapietrouw zijn ook schaars en vaak wordt er niet gecorrigeerd voor de bekende risicofactoren van hart- en vaatziekten.

Vaak laten deze observationele studies een dosisafhankelijk risico zien op cardiovasculaire ziekten: zo is bij gebruik van



een glucocorticoïd in lage dosering (< 10mg Prednisolon) het verband zwak.

Een aantal van deze methodologische problemen worden door de recentelijk gepubliceerde cohortstudie naar het risico van glucocorticoïden op cardiovasculaire ziekten ondervangen:

- De grote omvang is een sterk punt van dit onderzoek.
- De deelnemers hadden verder relatief vaak voorkomende immuun-gemedieerde aandoeningen met een indicatie voor behandeling met een glucocorticoïd.
- De onderzoekers voerden ook uitgebreide analyses uit met zowel de dagelijkse als de cumulatieve dosering van het glucocorticoïd en ze corrigeerden voor de bekende risicofactoren.

Het onderzoek toonde aan dat patiënten die behandeld werden met een glucocorticoïd een verhoogd risico hadden op cardiovasculaire aandoeningen, zoals atriumfibrilleren, hartfalen, CVA, perifere arterieel vaatlijden en een aneurysma van de abdominale aorta.

1 jaar later:

- In de periodes dat geen glucocorticoïd gebruikt werd, was het cumulatieve risico op deze hart- en vaatziekten 1,4%.
- Bij patiënten die een glucocorticoïd in de hoogste dosering kregen (> 25mg

Prednisolon per dag) bedroeg dit percentage 8,9%.

5 jaar later: ook hier was het cardiovasculaire risico dosisafhankelijk.

Ook patiënten die dagelijks behandeld werden met een glucocorticoïd in lage dosering (< 5mg Prednisolon) hadden na een studieperiode van 1 en 5 jaar een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekten, met een cumulatief risico van resp. 3,8 en 19,7%.

Terechte conclusie van de Britse onderzoekers was dat het cardiovasculaire risico sterk dosisafhankelijk is, maar over hun conclusie dat de ernst van de immuun-gemedieerde aandoening geen invloed heeft, zijn er andere opvattingen gaande:

Er ontbreken namelijk in de Britse cohortstudie ook belangrijke gegevens over de ziekteactiviteit:

- Gaat bvb. over de 'Disease activity score-28' (DAS28) bij patiënten met reumatoïde artritis.
- Gaat ook over de 'Birmingham vasculitis activity score'(BVAS) bij patiënten met vasculitis.

De onderzoekers gebruikten daarnaast ook beperkte gegevens over comedicatie:

- Gaat om wel of geen behandeling met 'disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's of NSAID's), de ziekteduur en inflammatie (CRP-concentratie).

- Ze vermeldden daarbij niet of het ging om een conventionele DMARD of een 'biological' en welk de dosering en het effect van de behandeling was.
- Verder was bij 68% van de patiënten de CRP-concentratie niet bekend.

Het risico op 'confounding by indication' blijft hierdoor in het Britse onderzoek aanzienlijk:

- In de dagelijkse praktijk wordt immers aan patiënten met een actieve ziekte vaak een glucocorticoïd in een hogere dosering voorgeschreven.
- Een actieve ziekte is bovendien op zichzelf al een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor.

Bij een hoge ziekteactiviteit is er inflammatie;

- Deze leidt o.a. tot activatie en disfunctie van het endotheel in de vaatwand.
- Dit heeft als gevolg een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand.

De migratie van o.a. monocytten door de vaatwand en de toegenomen oxidatie van lipidenpartikels leidt tot de vorming van schuimcellen, met als gevolg een versnelde atherogenese.



Risico van lage doses glucocorticoïden:

Het valt dus uiteraard aan te nemen dat het verhoogde cardiovasculaire risico voor een deel toe te schrijven valt aan glucocorticoïden:

- Uit eerder onderzoek bleek duidelijk dat het gebruik zelf van glucocorticoïden de prevalentie van de bekende cardiovasculaire factoren verhoogt.
- Het blijft echter voorlopig de vraag of dit ook geldt voor glucocorticoïden in een lage dosering.

Glucocorticoïden hebben in een lage dosering mogelijk wel een klein ongunstig effect op de bekende risicofactoren, maar aan de andere kant hebben ze ook een gunstige invloed op de ziekteactiviteit en daarmee dus ook op het cardiovasculaire risico.

De resultaten van de GLORIA-trial gaan hier wellicht eindelijk een antwoord op geven:

- Patiënten met reumatoïde artritis worden in deze RTC gedurende 2 jaar dagelijks behandeld met Prednisolon 5mg of placebo.
- In patiëntengroepen met een vergelijkbare ziekteactiviteit wordt

daarbij gekeken naar de effectiviteit en de bijwerkingen van langdurige behandeling met een glucocorticoïd.

Wat houdt dit nu in voor de klinische praktijk?

Kritisch kijken naar het gebruik van glucocorticoïden is voor een arts natuurlijk een must.

Bij de behandeling van reumatoïde artritis speelt deze medicatie absoluut een belangrijke rol:

- Naast cardiovasculaire bijwerkingen hebben glucocorticoïden echter bij langdurig gebruik ook andere negatieve langetermijneffecten.
- Dan spreken we o.a. van een verhoogd risico op osteoporose, DM, huid- en oogproblemen.

Er moet bij elke patiënt gestreefd worden naar een behandeling in de laagst mogelijke, effectieve dosering gedurende een zo kort mogelijke periode.

Of het op de lange termijn veilig is om patiënten met reumatoïde artritis langdurig met een glucocorticoïd te behandelen moet nog blijken.

Besluit:

De aanbeveling van de onderzoekers om patiënten die met een glucocorticoïd behandeld worden structureel te screenen verdient dus de nodige ondersteuning:

- Screening dient dan uitgevoerd te worden op de aanwezigheid van de bekende cardiovasculaire risicofactoren.
- Deze risicofactoren moeten gemonitord worden, en indien nodig moeten ze behandeld worden volgens de geldende richtlijnen voor cardiologisch risicomanagement (CVRM).

Er zijn specifieke CVRM-richtlijnen voor veel immuun-gemedieerde aandoeningen of ze worden nog ontwikkeld:

- Hierin wordt rekening gehouden met het additionele, ongunstige cardiovasculaire risico.
- Betreft dan zowel de ziekteactiviteit als het effect van de verschillende medicamenteuze behandelingen.

Ned Tijdschr Geneeskd 16 april 2021 pag.40-44.



Rubriek Farmacologie: toevoeging van cafeïne aan bestaande pijnstillers: waardevol of niet ?

Bij volwassenen met acute en postoperatieve pijn blijkt toevoeging van cafeïne aan gangbare pijnstilling effectiever dan gangbare pijnstilling alleen.

Een paar vaststellingen:

Als men 100mg of meer cafeïne toevoegt, dan bereikt 5 tot 10% van deze patiënten een betere pijncontrole dan zonder cafeïne.

Bij de apotheek en de drogist zijn pijnstillers met cafeïne vrij verkrijgbaar en door patiënten worden ze veel gebruikt:

- Gaat om een A₁- en A₂-adenosinereceptorantagonist, maar het is nog onduidelijk hoe deze de effectiviteit van andere pijnstillers versterkt.
- Blokkade van perifere nociceptieve adenosinereceptoren en activatie van de centrale pijn onderdrukkende systemen spelen waarschijnlijk een rol.

In de NHG-Standaard Pijn ontbreekt er een advies over cafeïne en men kan zich afvragen of die afwezigheid gebaseerd is op de afwezigheid van bewijs of op het bewijs van de afwezigheid van effect.

Daarom werden de volgende PICO geformuleerd: geeft toevoeging van cafeïne aan gangbare pijnstilling (I) meer pijnreductie (O) bij volwassenen met acute pijn (P) dan alleen gangbare pijnstilling (C) ?

Zoekstrategie en resultaten:

Op basis van titel en abstract werden ter zake een cochraneview en 2 losse RTC's geselecteerd.

In de Cochrane review ging het om de gegevens van 4262 deelnemers uit 14 verschillende onderzoeken:

- Hun behandeling bestond uit één enkele dosis pijnstilling met of zonder cafeïne.
- Effectieve pijnstilling werd door de auteurs gedefinieerd als een afname met ten minste 50% van het maximum gedurende 4 tot 6 uur.
- Ze poolden hiervoor de gegevens over verschillende pijnschalen uit alle onderzoeken.

Er was voor alle aandoeningen en pijnstillers tezamen bij 48% van de deelnemers met cafeïne en bij 41% zonder cafeïne sprake van effectieve pijnstilling:

- Dat was voor postoperatieve of postpartumpijn 60% versus 51%
- Voor hoofdpijn bedroeg dit 33% versus 25% en voor dysmenorroe 43% versus 39%.

Bij toevoeging van cafeïne aan paracetamol was het effect kleiner (62% versus 54%) dan bij Ibuprofen (46% versus 32%) of Diclofenac (41% versus 27%). Bij toevoeging aan aspirine was er geen verbetering.

Lage doseringen (< 100mg) waren niet significant effectiever, maar dat gold wel voor doseringen van 100mg en hoger met een NNT van ongeveer 10.

Op basis van bewijs van hoge kwaliteit concluderen de onderzoekers dat cafeïne bij 5-10% van de patiënten een extra pijnreductie biedt, met een NNT van ongeveer 15.

Suh et al. onderzochten in een dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT de verschillen in pijnreductie tussen eenmalige toevoeging aan opioïden van cafeïne 200mg of een placebo:

- Dat gebeurde op 2 verschillende dagen.
- Het onderzoek werd uitgevoerd bij 41 ziekenhuispatiënten met een gevorderde maligniteit.

Na de tweede trial-dag was de pijn, gemeten met een 'numerical rating scale' (NRS) van 0 tot 10, significant lager in de cafeïnegroep dan in de placebogroep:

- In de cafeïnegroep was de gemiddelde pijnreductie in NRS-scores 0,83 versus 0,35 in de placebogroep.
- Dit verschil is niet klinisch relevant (< 2 punten).

Samieirad et al. vergeleken in een driedubbele RCT de verschillen in pijnreductie tussen toevoeging van 20mg cafeïne of 20mg



codeïne aan 300mg paracetamol bij 80 patiënten die kaakchirurgie ondergingen:

- Met een visueel analoge schaal (VAS)-score werd de gemiddelde pijn gemeten.
- 3 tot 12 uur na de ingreep was deze significant lager in de codeïnegroep (VAS 3-4) dan in decafeïnegroep (VAS 5-6), maar codeïne vertoont meer bijwerkingen.
- Een minimaal klinisch relevante verandering geldt vanaf 2,6 punten en meer.
- De gemiddelde pijnstillende effecten van cafeïne (VAS 0-3) verschilden dus vanaf 24 uur tot 1 week postoperatief niet klinisch relevant van die van codeïne (VAS 0-2).

Cafeïne stap 3 in pijnladder:

In de eerste lijn werd geen enkel van de onderzoeken uitgevoerd. Eén onderzoek includeerde patiënten met gevorderde maligniteiten.

De verschillen in interventies en onderzoekspopulaties belemmeren mogelijk een adequate vergelijking omdat de gegevens in alle onderzoeken zo sterk uiteen liepen. Er waren ook nog de 2 losse RCT's, maar die hadden beide een kleine onderzoekspopulatie. Er komen in de huisartsenpraktijk waarschijnlijk meer

patiënten voor met relatief milde pijnklachten:

- Mogelijk valt bij deze patiënten minder winst te behalen dan in de tweede lijn.
- De resultaten kunnen wellicht toch goed geëxtrapoleerd worden naar de eerste lijn, want acute en postoperatieve pijn komen daar ook voor.

Volgens de GRADE-systematiek is de kwaliteit van bewijs van de uitkomsten hoog:

- Toevoeging van cafeïne in een dosering van 100 mg of hoger heeft bij 5-10% van de patiënten met acute en postoperatieve pijn een meerwaarde bij het bereiken van een goed niveau van pijnstilling, zo blijkt uit de resultaten.
- Het gaat dus om een kleine groep, maar toch is deze uitkomst relevant, omdat hiermee de inzet van andere pijnstillers, waaronder opioïden, mogelijk beperkt kan worden.

Men kan dus overwegen om gezien de resultaten een standpunt over cafeïne in de NHG-Standaard Pijn op te nemen:

- Adequater pijnstilling zou hiermee bij patiënten met acute en postoperatieve pijn bevorderd kunnen worden.

- Zo zou cafeïne na paracetamol (stap 1) en NSAID's (stap 2) stap 3 in de pijnladder kunnen worden.
- Dat zou dus zijn voor opioïden, vermits het effect van toevoeging van cafeïne aan een NSAID (type Ibuprofen, Diclofenac) groter is dan toevoeging aan Paracetamol.
- De combinatie met opioïden kan dan in een volgende stap ook nog extra pijnreductie opleveren.

Reactie van het NHG:

Ze beperken zich bij de NHG-Standaard tot de geregistreerde pijnstillers.

In lagere verhoudingen is cafeïne (meestal 50mg cafeïne per 500mg paracetamol) geregistreerd als pijnstiller en beschikbaar.

Er wordt uit de praktijk erkend dat er patiënten zijn die minder pijn ervaren door gebruik van cafeïne houdende producten.

Evenzeer stelt men vast dat er ook patiënten zijn die juist bijwerkingen ervaren van overmatig coffeïnegebruik.

Als losse tablet is cafeïne alleen in 50mg als geregistreerd geneesmiddel beschikbaar, en dat is te laag om effect te hebben.

Een kop koffie van 125ml bevat ongeveer 85mg cafeïne en dus zou het advies van een kop koffie naast een pijnstiller een vergelijkbaar effect kunnen hebben als een tablet met 50mg cafeïne.....

Huisarts & Wetenschap maart 2021 pag. 82-83.



Rubriek Dagelijkse Praktijk / Vasculaire pathologie: behandeling van HT: kan diversiteit op basis van huidskleur ?

Net zoals belangrijke internationale richtlijnen adviseert de NHG-Standaard 'cardiovasculair risicomanagement' om 'zwarte personen' met HT bij wie bij wie geen duidelijke voorkeur bestaat voor een specifiek antihypertensivum op basis van bvb. zwangerschap, hartfalen of albuminurie, anders te behandelen dan niet-zwarte mensen. Maar hoe bruikbaar is dit advies in de Nederlandse spreekkamer ?

De term 'zwart':

Voor het beantwoorden van deze vraag is het noodzakelijk om de terminologie eerst te verhelderen.

Men gebruikt in de NHG-Standaard de term 'zwarte personen', maar wie zijn dat eigenlijk ?

- Gaat dat om alle mensen 'van kleur', met een niet-witte huidskleur ?
- Of betreft het iedereen met huidtype 5 of 6 volgens de Fitzpatrick-indeling ?
- Huidtype 5 is diepbruin, verbrandt bijna nooit, en huidtype 6 gaat om zeer donkerbruin tot zwart, en verbrandt nooit.

Het valt moeilijk om een objectieve definitie te hanteren als men 'zwart' interpreteert als

een omschrijving op basis van uiterlijke en genetische kenmerken.

Over de term bestaat er voortdurend discussie, ook omdat racisme zich weer 'hecht' aan het nieuwe woord:

- Men maakt in Engelstalig medisch wetenschappelijk onderzoek gebruik van vragenlijsten waarin patiënten zelf hun sociale identiteit moeten aangeven.
- Vaak is 'black' een van de antwoordopties, want in de V.S. is dit een veel gebruikte sociale identiteit.

De sociale identiteit 'black' wordt door een groep mensen gebruikt die qua afkomst en uiterlijke kenmerken erg divers zijn.

Daarom gaan resultaten op basis van dit soort onderzoeken over verschillen tussen culturele groepen:

- Gaat dus om groepen die zich wel of niet als zwart identificeren.
- Gaat dus niet per se over verschillen tussen genetisch verwante groepen.

Afkomst en sociale identiteit:

Bij een zelf-gerapporteerde zwarte identiteit ziet men een sterkere bloeddrukdaling in reactie op calciumantagonisten en thiazidediuretica dan op ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers (ARB's) of

bètablokkers en naar de oorzaak van dit opvallende verschil bestaan er vele hypothesen.

De bekendste hypothese berust op een lagere renine-activiteit in de zwarte populatie:

- Deze zou evolutionair ontstaan zijn omdat deze groep voor een deel een gemeenschappelijke afkomst heeft in subtropische, zoutarme Sub-Saharische Afrika.
- Fysiologisch zou een lagere renine-activiteit goed verklaren waarom juist de medicijnen die het renine-angiotensine-systeem remmen, minder effectief zijn in deze populatie.

Volgt dan de suggestie dat renine-activiteit een betere voorspeller zou zijn van de reactie op bloeddrukverlagers dan de zelf-gerapporteerde identiteit, maar dit blijkt niet het geval te zijn.

De zelf-gerapporteerde sociale identiteit wordt daarom tot op heden aanzien als belangrijkste voorspeller van de reactie op bloeddrukverlagers.

Zelf-gerapporteerde sociale identiteit en bloeddrukbehandeling:

Dit is in nationale en internationale richtlijnen opgenomen voor de behandeling van HT als



een voorspeller van de reactie op bloeddrukverlagers.

Bij de bruikbaarheid van deze maat bij bloeddrukbehandeling in de Nederlandse spreekkamer plaatst men 2 vraagtekens.

Ten eerste: de relatie tussen sociale identiteit en reactie op bloeddrukverlagers op groepsniveau wil niet direct zeggen dat dit een bruikbare voorspeller is op individueel niveau:

- Kent u immers de sociale identiteit van uw patiënten en vraagt u hen dat ?
- En wat te doen als het antwoord niet eenduidig is ?

Men kan ervoor kiezen om de sociale identiteit de patiënt te raden op basis van uiterlijke kenmerken of afkomst. En wat dan als iemand ouders heeft die afkomstig zijn uit verschillende werelddelen ?

- Men kan de mensen indelen aan de hand van uiterlijke kenmerken, en dat is gevaarlijk.
- Dit komt dan in de plaats van hun sociale identiteit – en daar is geen bewijs voor !

Ten tweede: het richtlijnadvies gebruikt een sociale maat (de zelfidentificatie) om een biologische en waarschijnlijk genetische factor (de reactie op bloeddrukverlagers) te voorspellen:

- Men kan zich afvragen hoe valide dit is, want wat de oorzaak is van het

verschil in reactie op bloeddrukverlagers is onbekend.

- Hoe dominant deze eigenschap overerft is ook niet bekend.

In de literatuur wordt een zwarte identiteit vaak gebruikt als synoniem voor Afrikaanse afkomst, iets wat alleen klopt voor de verre voorouders:

- De afkomst uit Afrika is voor velen inmiddels meerdere generaties geleden en populaties vermengen zich.
- Een zwart persoon kan niet-zwarte voorouders hebben en kan je dan nog wel de reactie op bloeddrukverlagers voorspellen ?

Representatief voor Nederland ?

De studies waarop de richtlijnen voor behandeling van HT zich baseren, hebben voornamelijk plaatsgevonden in Afrika en de V.S.:

- De onderzochte populaties zijn dus niet representatief voor de Nederlandse situatie.
- Waarschijnlijk is er relatief weinig inmenging van andere populaties voor wat betreft de Afrikaanse studies.
- De inmenging van andere populaties voor wat betreft de Amerikaanse studies is mogelijk groter, maar onvergelykbaar met de Nederlandse situatie.

De achtergrond van Nederlanders die zichzelf als zwart kunnen identificeren is bovendien al zo divers, dat het onwaarschijnlijk is dat al deze Nederlanders idem op bloeddrukverlagers reageren, iets wat ten andere nooit onderzocht werd.

Een recente grote Britse longitudinale cohortstudie komt in geografisch opzicht en waarschijnlijk ook qua onderzochte populatie het dichtst bij de Nederlandse situatie:

- Britten van Afrikaanse of Caribische afkomst, en zonder DM of andere relevante aandoeningen, bleken hier niet beter te reageren op calciumantagonisten of diuretica dan op ACE-remmers of ARB's.
- Bij deze populatie werd alleen aan het begin van de behandeling een iets sterkere, maar statistisch niet-significante bloeddrukverlaging (2,1 mm Hg) gezien bij gebruik van een calciumantagonist.

Zwarte patiënten (n = 203) reageerden in een sub-analyse van een grote Anglo-Scandinavische gerandomiseerde hypertensietrial minder goed op Atenolol dan witte patiënten, maar ongeveer even goed op amlodipine.

Met het oog op het richtlijnadvies in de NHG-Standaard werden studies waarin combinatietherapieën onderzocht werden, buiten beschouwing gelaten.

De onderbouwing voor het advies om zwarte patiënten andere bloeddrukverlagers voor te



schrijven – voor de populatie die het meest vergelijkbaar is met de Nederlandse situatie – is al met al dus mager en niet eenduidig.

Adviezen voor de spreekkamer:

Hiermee is in de Nederlandse spreekkamer een zelf-gerapporteerde zwarte identiteit een onbewezen, twijfelachtige en moeilijk bruikbare voorspeller voor de reactie op bloeddrukverlagers:

- Het hebben van Afrikaanse voorouders lijkt echter wel een voorspellende waarde te hebben.
- Dat leidt tot de idee dat afkomst mogelijk een meer valide, betrouwbare en bruikbare voorspeller voor de reactie op bloeddrukverlagers kan zijn dan de sociale identiteit.
- Zo zou een afkomst uit Sub-Saharisch Afrika een argument zijn om te kiezen voor een calciumantagonist of een thiazidediureticum.

Bij patiënten met een meervoudige afkomst laat de reactie op bloeddrukverlagers zich echter niet goed voorspellen:

- Daarom zal een richtlijnadvies op basis van afkomst in de praktijk ook maar beperkt bruikbaar zijn.
- Men zal dus bij verreweg de meeste patiënten de keuze van een bloeddrukverlager moeten maken op basis van andere gronden.
- Doet men toch een poging, dan geldt het advies om de patiënt te vragen naar zijn of haar afkomst, en geen aannames te doen op basis van huidskleur of andere uiterlijke kenmerken.

Wat betreft bloeddrukbehandeling zijn uiterlijke kenmerken zoals huidskleur nadrukkelijk geen geschikt criterium om onderscheid op te maken:

- In andere gevallen, zoals bvb. bij onderzoek naar zonverbranding, kan de huidskleur wel relevant zijn.
- Indien nodig en mogelijk om onderscheid te maken, is het van belang om dit op basis van relevante patiëntgegevens te doen.

Gebruik van de verkeerde kenmerken, al dan niet bewust, kan de patiënt schaden:

- Gaat niet alleen omwille van het beperkt onderscheidend vermogen van deze kenmerken.
- Gaat ook om de historische en impliciet racistische relaties in onze samenleving.

Een arts zegt tegen zijn patiënt :” U krijgt een andere behandeling omdat u zwart bent”:

- Het ‘zwart-zijn’ wordt dan gebruikt als afwijking en als reden om te corrigeren in een behandelnorm die op witte mensen gebaseerd is.
- Dergelijk onderscheid is niet racistisch bedoeld, maar kan – zeker voor iemand die te maken heeft gehad met discriminatie – wel zo overkomen. Dit moet men als behandelaar bespreekbaar maken en zeker niet ontkennen of het onderwerp vermijden.

[Ned Tijdschr Geneeskd 23 april 2021 pag. 25-27.](#)



Rubriek Toxicologie: gevaren bij recreatief lachgasgebruik (N2O)

Joseph Priestly was een theoloog, natuurfilosoof, pedagoog en politiek theoreticus en hij synthetiseerde lachgas voor het eerst in 1772. In 1800 werd de pijnstillende werking van lachgas beschreven. Het gas wordt sindsdien voor verschillende doeleinden gebruikt, o.a. voor medische en voedingstechnologische toepassingen. Lachgas wordt daarnaast meer en meer recreatief gebruikt omwille van de hallucinaties, euforie en ontspanning die het kan geven, vandaar dan ook de naam lachgas.

Enkele cijfers:

Afgelopen jaren is het recreatief gebruik van lachgas, ook wel bekend als 'hippy crack', minstens zo hard gestegen als het gebruik van andere partydrugs, type XTC, cocaïne en ketamine:

- Recent Nederlands onderzoek toont aan dat 5% van de scholieren ooit lachgas gebruikt heeft, en onder de algemene bevolking vanaf 16 jaar is dat 8%.
- Onder de 15-35-jarigen ligt de incidentie het hoogst: 54% van hen heeft wel eens gebruik gemaakt van lachgas.

Het toenemend aantal casuïstische beschrijvingen van patiënten met schadelijke gevolgen toont aan dat het gebruik ervan niet geheel onschuldig is. Deze schadelijke

gevolgen worden voornamelijk toegeschreven aan het effect op vitamine B₁₂.

Verband tussen lachgas en vitamine B₁₂:

Van vitamine B₁₂ bestaan er 2 biologisch actieve vormen:

- Er is de vorm met een adenosylgroep (adenosylcobalamine; ado-B₁₂), een cofactor in de citroenzuurcyclus in mitochondriën, waarmee lachgas **geen** interactie heeft.
- Er is ook de vorm van vitamine B₁₂ met een methylgroep (methylcobalamine; met-B₁₂), een cofactor voor methioninesynthase in het cytosol.
- Methioninesynthase zorgt voor omzetting van homocysteïne en 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF) in respectievelijk methionine en tetrahydrofolaat (foliumzuur).
- Met met-B₁₂ interacteert lachgas **wel**, waardoor de vitamine geïnactiveerd wordt.

De inhalatie van lachgas leidt op die manier via inactivatie van met-B₁₂ tot een stijging van de homocysteïne- en 5-MTHF-concentratie en een lage serumconcentratie van tetrahydrofolaat.

Diagnosestelling:

De vitamine B₁₂- of methylmalonaatconcentraties (als maat voor

de hoeveelheid actief vitamine B₁₂ = MMA) in het bloed zijn gezien de interacties tussen lachgas en vitamine B₁₂ niet de meest betrouwbare onderzoeken om een klinisch relevant vitamine B₁₂-tekort als gevolg van een lachgasintoxicatie op te sporen:

- Immers, de meeste bepalingen maken geen onderscheid tussen geïnactiveerd met-B₁₂ en ado-B₁₂.
- Hierdoor kan de totale vitamine B₁₂-concentratie niet-afwijkend zijn.
- In de acute fase heeft lachgas ook geen invloed op ado-B₁₂ waardoor de MMA-concentratie niet-afwijkend is.

Zowel de vitamine B₁₂- als de MMA-concentratie zijn bij chronisch gebruik van lachgas vaak wel afwijkend:

- Transporteiwitten, zoals haptocorrine, vertonen namelijk een verhoogd affiniteit met inactieve vormen van vitamine B₁₂.
- Deze inactieve vormen van vitamine B₁₂ worden, eenmaal dat ze gebonden worden, nadien opgenomen in de lever en met de urine en de feces uitgescheiden.
- Gevolg daarvan is een daling van de totale vitamine B₁₂-concentratie.

Uiteindelijk stijgt de MMA-concentratie omdat mitochondriaal ado-B₁₂ uit het cytoplasma verdrongen wordt door inactief met-B₁₂.



Daarom wijst een op zichzelfstaande hyperhomocysteinemie op een acute lachgasintoxicatie.

Verhoging van de homocysteïne- en MMA-concentratie bij een lage vitamine B₁₂-concentratie wijzen daarentegen op chronisch gebruik van lachgas.

Men moet ook het gebruik van vitaminesupplementen of eventuele deficiënties als gevolg van een slecht voedingspatroon als oorzaak in overweging nemen bij de interpretatie van deze bepalingen.

Schadelijke effecten van lachgasgebruik:

De directe interactie tussen lachgas en met-B₁₂ tekent verantwoordelijk voor de meeste aandoeningen die toegeschreven worden aan het gebruik van lachgas:

- Ze zijn het gevolg van een tekort aan vitamine B₁₂, foliumzuur of methionine.
- De bekendste complicaties zijn hematologisch en neurologisch van aard.

Er zijn in de literatuur echter ook patiënten beschreven met een ernstige cognitieve of psychiatrische stoornis, osteoporose, kanker of een congenitale afwijking als gevolg van lachgasgebruik of hyperhomocysteinemie. Er zijn tot slot enkele trombo-embolische ziekten beschreven bij lachgasgebruikers.

Verband tussen lachgas en trombo-embolieën:

Eenzijds kan het ontstaan van trombo-embolieën bij lachgasgebruikers toegeschreven worden aan de verstoring van de methyleringsprocessen in het cytosol, waar met-B₁₂ een cofactor in is.

Anderzijds kan men dit toeschrijven aan de stijging van de serumhomocysteïneconcentratie als gevolg van deze verstoring:

- Deze verstoring leidt tot verminderde groei en regeneratie van onder meer endotheelcellen en tot proliferatie van vasculaire gladde spiercellen.
- Hyperhomocysteinemie wordt ook in verband gebracht met endotheeldysfunctie en daarmee atherosclerose.
- Gebeurt o.a. door de oxidatie van lipoproteïnen, de productie van zuurstofradicalen en de directe invloed op de beschikbaarheid van stikstofoxide.

Bovendien lijken sommige factoren zoals roken, koffie, HT en de aanwezigheid van factor V Leiden het proatherogene effect van hyperhomocysteinemie te bevorderen. Rokers met een verhoogde homocysteïneconcentratie in het bloed hadden zo een 12 keer hoger risico op cardiovasculaire ziekten dan niet-rokers met niet-verhoogde homocysteïneconcentratie. Het protrombotische effect van hyperhomocysteïne is waarschijnlijk cruciaal bij het ontstaan van cardiovasculaire events

en dit effect op het ontstaan van trombo-embolieën lijkt multifactorieel te zijn:

- Hyperhomocysteinemie heeft bvb. directe invloed op de aggregatie van bloedplaatjes.
- Via activatie of een verhoogde expressie van verschillende stollingsfactoren heeft het invloed op de stollingscascade.

In diermodellen is o.a. aangetoond dat hyperhomocysteinemie de werking van fibrinogeen verandert:

- Hierdoor worden bloedstolsels gevormd met dunnere fibrinedraden en een hogere dichtheid.
- Gevolg is dat deze bloedstolsels door fysiologische fibrinolyse minder goed afgebroken worden.

Men ziet het verband tussen hyperhomocysteinemie en trombo-embolische events ook terug in het verhoogd risico op premature atherosclerose, trombose en cardiovasculaire sterfte bij patiënten met een ernstige hyperhomocysteinemie als gevolg van een genetische ziekte zoals cystathionone-beta-synthasedeficiëntie.

Behandeling:

Bestaat uit suppletie via wekelijkse intramusculaire injectie of dagelijkse orale inname van vit B₁₂ totdat de homocysteïneconcentratie genormaliseerd is en de symptomen verdwenen zijn.



De stollingscascade moet bij patiënten met een acuut trombo-embolisch event door lachgasgebruik geblokkeerd of doorbroken worden:

° Men vindt de verschillende behandelingen die in de literatuur beschreven staan terug in een online tabel op NTVG.NL/D5607.

° De precieze behandeling verschilt per patiënt.

Acute CAG (coronaire angiografie) is aangewezen bij een patiënt met een myocardinfarct:

- Deze wordt eventueel gevolgd door behandeling met een percutane interventie.
- Slaagt deze interventie niet en een coronaire occlusie met indicatie voor revascularisatie blijft reëel, dan kan trombolyse als redmiddel overwogen worden.
- Wellicht is een aanpak met een drietal trombocytenuitstroomremmers ('triple antiplatelet therapy') niet voldoende, vooral als de trombus en de occlusie bij controle-CAG nog aanwezig zijn.

Trombectomie is bij een patiënt met perifere embolieën de behandeling van eerste keuze, en als dit in onvoldoende effect ressorteert,

dan kan aanvullend trombolyse toegepast worden.

Trombolyse is conform de richtlijnen bij een patiënt met (massale) longembolieën de aangewezen behandeling, zeker gezien de impact en risico's van een pulmonale trombectomie.

Bij een patiënt die lachgas gebruikt, worden fibrinolyse-resistente bloedstolsels gevormd, en daarom moet men toch laagdrempelig een pulmonale trombectomie overwegen als trombolyse niet slaagt.

Een behandeling met anticoagulantia lijkt bij patiënten met een longembolie als gevolg van lachgasgebruik een verantwoorde keuze, hoewel dit niet onderzocht is in vergelijkende studies:

- Heeft onder meer te maken met het verwerkingsmechanisme van homocysteïne.
- Hiervoor zijn directe orale anticoagulantia en laagmoleculairgewichtheparine de aangewezen middelen.

Preventie: Aan de risico's van lachgasgebruik is er in de media het afgelopen jaar veel aandacht besteed.

Er bestaan als gevolg hiervan gevorderde plannen om het bezit van en de handel in

lachgas voor recreatief gebruik strafbaar te stellen onder lijst 2 van de Opiumwet.

Het gebruik van lachgas neemt ondertussen nog steeds toe, namelijk bij de adolescenten.

In plaats van de bekende kleine patronen worden hierbij steeds vaker grote cilinders met lachgas gebruikt.

Besluit:

Aan de neurologische schade die lachgas teweegbrengt is in de media al wel aandacht besteed, maar toch houdt het recreatieve gebruik ervan een toenemende zorg in.

Het is echter nauwelijks bekend dat lachgasgebruik tot ernstige trombo-embolische events kan leiden.

Daarom moet men naar het gebruik van drugs, inclusief lachgas, vragen bij het vermoeden van trombo-embolische processen bij een patiënt met een laag risico op atherosclerose. Bepaling van de serumhomocysteïneconcentratie is het aangewezen onderzoek om het gebruik van lachgas te achterhalen, en niet de vitamine B₁₂- of de methylmalonzuurconcentratie.

Men moet tenslotte de kennis over het gevaar van het gebruik van lachgas toespitsen op de juiste doelgroepen.

[Ned Tijdschr Geneesk 30 april 2021 pag. 16-24.](#)



Rubriek Traumatologie: sternale zwelling bij een klein kindje

Casus:

Men brengt een jongetje bij de huisarts met een sternale zwelling sinds enkele dagen:

(Hetero)anamnese:

- Hij is anderhalve week tevoren tegen een speelgoedkassa gevallen.
- Aanvankelijk is er geen letsel zichtbaar.

Lichamelijk onderzoek:

- Er is een vast-elastische zwelling te zien t.h.v. het xyfoïd links.
- De diameter van de zwelling bedraagt 2 cm, zit vast aan de onderlaag en heeft een blauwe doorschemering.
- De zwelling lijkt bij palpatie niet pijnlijk te zijn.

Echografie:

Men ziet t.h.v. de zwelling een induratie op de costosternale overgang. Het echobeeld kan passen bij een artritis.

Verdere aanpak:

- De huisarts verwijst de jongen naar de kinderarts.
- De kinderarts stelt de diagnose 'zelflimiterende sternale tumor op de kinderleeftijd', ook nog SELSTOC genoemd (= 'self-limiting sternal tumour of childhood').
- De zwelling is bij controle 5 weken nadien spontaan verdwenen.

Beschouwing:

SELSTOC is een zeldzame benigne sternale zwelling: Komt vooral voor bij zuigelingen en peuters onder de 4 jaar.

De precieze oorzaak is onbekend, maar het gaat om een steriele ontsteking en een licht trauma kan een uitlokkende factor zijn.

Het halterteken is bij echografie kenmerkend:

- Gaat om een haltervormig, hypodens gebied met een inhomogeen aspect en een relatief scherpe begrenzing.
- De afwijking is slecht gevasculariseerd en heeft geen relatie met de omliggende weefsels.

Wordt het klinisch beeld ondersteund door kenmerkende echobeelden, bij voorkeur vervaardigd door een ervaren kinderradioloog, dan is een afwachtend beleid in de eerste 6-8 weken gerechtvaardigd. Als er twijfel bestaat, is het aangewezen om een kinderarts te raadplegen.

Diagnosestelling:

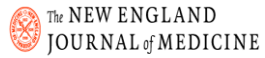
SELSTOC (= 'self-limiting sternal tumour of childhood').

Ned Tijdschr Geneeskd 7 mei 2021 pag. 52.

Met dank aan dr. Willy Storms



Bronnen



THE LANCET

JAMA®



thebmj



UITSCHRIJVEN

Indien u wilt dat we uw naam van onze verzendlijst verwijderen, stuur dan een mail naar: info@mchinfo.be

REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij Bianca Thys, communicatieverantwoordelijke: info@mchinfo.be

MCH WEBSITE

Op onze website kan u nog veel meer informatie vinden
www.mchinfo.be

Verwerking en lay-out: Eva Billet

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Copyright © 2020

Deze maandelijkse DIGEST wordt u gratis aangeboden door MCH.

REDACTIEADRES

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

