



WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks - Juni 2021 

nr 370



Inhoudsopgave

Dans van mecenas	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2020.....	3
Medische artikels.....	5
Rubriek Dagelijkse Praktijk / Cardiologie	5
Dagelijkse praktijk / I.C.....	9
Rubriek Farmacologie	13
Rubriek Pediatrie	16
Rubriek Infectieziekten / Medische Historiek	17
MCH Digest	21
Farmacologie	21
Focus.....	34
Rubriek INFO KORT	34
MCH bedankt!.....	35

Dans van mecenas

Als tiener verbaasde ik mij ooit over de vrijgevigheid van een industrieel in een Duits stadje. Die had een heuse sociale woonwijk gebouwd voor zijn arbeiders. Wist ik toen veel dat dichterbij ons een zekere Edouard Remy, ooit bekend als de wereldvermaarde stijfselfproducent in Wijgmaal, een negentiende-eeuwse filantroop was die veel sociale projecten opzette voor zijn arbeiders. Het woonzorgcentrum in Leuven dat zijn naam draagt is daar nog altijd een tastbaar bewijs van.

Er zijn nog vele andere mecenasen geweest en bij uitbreiding ook filantropen. Zoals bijvoorbeeld Carnegie en Rockefeller.

En natuurlijk ook Bill en Melinda Gates. Hun echtscheiding is wereldnieuws. Naast de smeulige verhalen die horen bij een echtscheiding op dat niveau gaat het natuurlijk ook over centen. Ook over de stichting die ze samen beheren. En dat is geen kattenpis: heel veel hulp voor projecten in Afrika, medische projecten, onderwijsprojecten, klimaatprojecten. Zelfs ons eigen Rega instituut kon al rekenen op een gift.

Geen kwaad woord over vrijgevigheid zou je zeggen. Maar mecenaat roept ook afgunst en wantrouwen op: waarom doen ze het en wat zit erachter? Want geld van mecenasen is niet altijd onschuldig.

Een gekend voorbeeld is Alfred Nobel, uiteraard bekend van de Nobelprijs. De uitvinder van dynamiet en zijn verdienste was de springstof beter hanteerbaar te maken. Bij één experiment is zijn broer omgekomen, maar tja. Het dynamiet werd uiteindelijk een stabiele springstof. Het werd dan uiteraard niet alleen gebruikt in de mijnbouw, maar vooral ook in de oorlogsindustrie. Dat bezorgde Alfred de bijnaam van "Handelaar in de dood". Hij wou zijn naam zuiveren en creëerde de Nobelprijs, onder andere de Nobelprijs voor de vrede. Filantropie uit een schuldgevoel.

Dat schuldgevoel kan ook ontstaan uit het besef dat de zeer rijken vaak nauwelijks belastingen hebben betaald, onder andere via inventieve belastingconsulenten, offshore constructies en de Kanaaleilanden.

Dan kunnen mecenaat en filantropie een facelift bezorgen aan hun bedrijvigheid en ze weer een beetje respectabel maken.

Het kan natuurlijk ook platte commercie zijn om naambekendheid te verwerven. Zoals de cynische sigarettenmerken die sportwedstrijden sponsoren.

Een belangrijk motief kan natuurlijk ook zijn invloed en macht te verwerven: op het overheidsbeleid, de universiteiten en het wetenschappelijk onderzoek.

Zo konden de Verenigde Staten van Amerika in 2018 rekenen op 400 miljard dollar van de filantropen. Als men de uitgaven voor defensie niet in rekening neemt, benadert dat het federale overheidsbudget van de Verenigde Staten. Filantropie is dan niet meer of minder dan een parallelle overheid van de superrijken, die niet eens democratisch verkozen zijn en toch het beleid in grote mate kunnen beïnvloeden. Dank zij de zeer ruime fondsen die ze onder meer putten uit belastingontwijking. Zo kan je stellen dat de superrijken en zeer grote bedrijven de democratie ondergraven.

Een ander voorbeeld: het is een Angelsaksische gewoonte om bij de ranking tussen universiteiten de virtuositeit om gelden bijeen te sprokkelen van sponsors mee in rekening te brengen bij de quotering. Dat zie je dan ook aan de verschillen in de ranking met de Chinese criteria. Die houden daar geen rekening mee. Alleen de citatenindex en de Nobelprijzen bijvoorbeeld worden meegenomen in de beoordeling.

Onderzoek van organisaties worden dikwijls ook gestuurd door mecenaat en filantropie. Onderzoeken kosten geld en een sponsor kan meekijken over de schouders van de onderzoekers. Dan mag je nog niet denken aan het gezegde: wiens brood men eet, diens woord men spreekt....

Het is goed dat niet alle superrijken krenterig op hun berg geld zitten, maar we kunnen toch vragen stellen bij de dans die ze rond hun vrijgevigheid opvoeren. Die verbergt al een keer soepel omgaan met belastingen, uitbuiting van werknemers en het verwerven of behouden van invloed.

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH



Nascholingsprogramma academiejaar 2020

✓ **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

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) TWEDE DINSDAG VAN DE MAAND - BRABANTHAL - AANVANG: 12.00U

08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.
Sprekers: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH, Christophe Indevuyt, 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

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 PEPPERSTRAETE - 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 DAGELIJKSE PRAKTIJK / CARDIOLOGIE

AF MET OF ZONDER KLACHTEN: AANPAK

Atriumfibrilleren (AF) vergroot het risico op beroerte, hartfalen en overlijden en komt veel voor bij mensen vanaf 65 jaar.

Enkele cijfers:

Met de leeftijd neemt de prevalentie toe tot 8% van de 65-plussers en men verwacht dat de prevalentie in de nabije toekomst zal stijgen.

Bij AF-patiënten ligt het risico op een ischemische beroerte op 4,5% per jaar:

- Dat is ongeveer vijfmaal hoger dan bij mensen zonder AF.
- AF verhoogt daarnaast het risico op sterven en hartfalen.

Het risico op een beroerte kan met 66% verminderen door behandeling met anticoagulantia, type vitamine K-antagonist of niet-vitamine K orale anticoagulantia.

Het is dus van belang om AF vroegtijdig te detecteren, want dan kan men zo snel mogelijk met antistollingsbehandeling starten: probleem is echter dat ongeveer een derde van de patiënten met AF geen klachten heeft. AF kan daarnaast ook in een paroxysmale vorm aanwezig zijn.

In deze context is het opsporen van AF een uitdaging: soms is een ischemische beroerte immers de eerste uiting van een AF.

Een nieuw AF wordt namelijk bij 11,5% van de mensen met ischemische beroerte gediagnosticeerd via registratie van het hartritme gedurende 12 uur.

Advies van de NHG-Standaard Atriumfibrilleren ter zake: doe al opportunistische screening met palpatie van de pols bij het meten van de BD, met opname van een 12-afgeleiden-ECG bij een onregelmatige pols.

Buitenlandse onderzoeken:

- Bij een eenmalige screening blijkt 1,4% van de mensen > 65 jaar nieuw ontdekt AF te hebben.
- Lijkt er dus op te wijzen dat er ruimte is voor verbetering van AF-detectie in de eerste lijn.

Over wat screening in Nederland oplevert is er nog maar weinig bekend:

- Om te screenen op AF lijkt de huisartsenpraktijk een goede plek te zijn.
- Ouderen bezoeken de praktijk immers vaak: mensen van > 65 jaar doen dat gemiddeld 8 maal per jaar.

- Veel huisartsen hebben daarnaast de mogelijkheid om een 12-afleidingen-ECG te maken voor het bevestigen van de diagnose.

Om AF-detectie te vergemakkelijken zijn er veel diagnostische apparaten ontwikkeld: in de eerste lijn zijn de meest gebruikte apparaten automatische bloeddrukmeters met AF-detectie, smartphones met vinger-*probes* en hand-ECG-apparaten met 1-afleidingsritmestroomopname. Een positieve uitslag van zo'n apparaat moet altijd geverifieerd worden met de beoordeling van een (liefst) direct opgenomen 12-afleidingen-ECG.

Voordeel van hand-ECG-apparaten is dat ze tegelijkertijd een ritmestroom opnemen:

- Deze kan voor visuele interpretatie getransporteerd worden naar de computer.
- Zo'n directe opname is vooral handig als het niet haalbaar is om meteen een opname te maken van een 12-afgeleiden-ECG.



- Op die manier wordt een paroxysmaal AF niet gemist.

Is screening van AF haalbaar in de huisartsenpraktijk?

Volgt de beschrijving van de resultaten van 2 onderzoeken naar mogelijke AF-screeningsstrategieën in Nederlandse huisartsenpraktijken:

- Het eerste onderzoek: gaat om een systematische AF-screening tijdens de griepvaccinatie.
- Het tweede onderzoek: betreft een opportunistische screening bij mensen van 65 jaar of ouder die de huisartsenpraktijk bezochten.

Hierbij werd er gebruik gemaakt van een hand-ECG-apparaat met ritmestroomdetectie, de MyDiagnostick:

- Gaat om een staafvormig apparaat met twee elektroden aan de uiteinden.
- De patiënt houdt deze elektroden gedurende 1 minuut met beide handen vast.
- Bij sinusritme verschijnt hierna een groen lichtje en bij vermoeden van AF een rood lampje.

Vermoeden van bestaat bij een onregelmatig ritme gedurende > 75% van de 1-minuutregistratie.

De kwaliteit van het lichtsignaal van de MyDiagnostick werd door twee validatieonderzoeken geanalyseerd in een populatie met een hoge AF-prevalentie (53% en 28% vooraf kans).

Ze vonden respectievelijk een sensitiviteit van 94% en 100% en een specificiteit van 93% en 96%.

Systematische screening:

Om te screenen op AF lijkt de griepvaccinatie een goed setting te zijn vermits er veel patiënten op 1 moment bij elkaar zijn: de selectiecriteria voor de griepvaccinatie komen bovendien grotendeels overeen met de risicofactoren voor AF. De bezoekers van de griepvaccinatie hebben waarschijnlijk een verhoogd risico op AF.

Een team van 4 onderzoeksverpleegkundigen screende voor dit onderzoek met de Mydiagnostick op AF griepvaccinatiesessies in 10 huisartsenpraktijken: voor de selectie van patiënten voor de screening werd aan de onderzoeksverpleegkundigen de vrije keuze gelaten.

Deze aanpak kwam hierdoor zo veel mogelijk overeen met de wijze waarop de screening in de praktijk verloopt.

In totaal screenden ze 3269 patiënten, t.t.z. 35% van alle bezoekers van de griepvaccinaties.

Er werden vooral oudere personen gescreend met een gemiddelde leeftijd van 69,4 jaar, terwijl dit bij de ongescreende groep 60,8 jaar was: in totaal hadden 193 mensen een positieve uitslag.

AF werd bij 37 hiervan (1,1% van de gescreende groep) bevestigd met de 1-afgeleidenECG, geïnterpreteerd door 2 cardiologen.

Dit houdt in dat 91 mensen gescreend moeten worden om 1 nieuwe diagnose van AF te stellen (NNT):

- De gedetecteerde patiënten waren allemaal 60 jaar of ouder.
- De detectiegraad nam toe met de leeftijd gaande van 0,9% bij 60 tot 64 jaar tot 4,9% vanaf 85 jaar.
- De meeste nieuw ontdekte AF-patiënten kwamen in aanmerking voor antistollingstherapie (78% had een CHA₂DS₂-VASc-score van 2 of meer).

Kosteneffectiviteit van deze screening t.o.v. geen screening:

Via een apart onderzoek werden hiertoe de kosten van de screening plus de behandeling van nieuwe gedetecteerde AF-patiënten berekend:

- Betrof o.a. de aanschaf van MyDiagnosticks en het opnemen van 12-afgeleiden-ECG.
- Verder ging het om de kosten van het personeel en anticoagulantia.

Men vergeleek deze kosten met de zorgkosten die door vroege detectie van AF uitgespaard werden:

- Betrof hier onder meer de ziekenhuisopnames ten gevolge van ischemische beroerte.
- Ging ook om de behandeling na ischemische beroerte en behandeling van hartfalen.



Hoogstwaarschijnlijk (met 62% waarschijnlijkheid) bleek de systemische screening **kostenbesparend** te zijn voor de identificatie van nieuwe gevallen van AF bij mensen + 65 jaar in Nederland.

De kosten van screening waren daarnaast met 99,8% waarschijnlijkheid lager dan 20.000 euro per quality-adjusted life year (QALY).

Wellicht zou een deel van de patiënten die bij deze screening met AF werden gediagnosticeerd in een later stadium alsnog in de reguliere zorg gevonden zijn:

- Hoe groot dit aandeel is, moet verder onderzoek aantonen.
- Er werd voor het kosteneffectiviteitsonderzoek rekening gehouden dat elk jaar alsnog 3% gedetecteerd zou worden.

Opportunistische screening:

Werd uitgevoerd in de huisartsenpraktijk, waarbij medewerkers, zijnde poh (praktijkondersteuner huisarts), assistente en huisarts, de vrije hand kregen om de MyDiagnostick te gebruiken:

- Dit gebeurde in een clustergerandomiseerde trial.
- Hierbij werden interventiehuisartsenpraktijken (n = 15) die op AF screenen, vergeleken met controlepraktijken (n = 16) die de gebruikelijke zorg leverden.

Vraag aan de interventiepraktijken was om alle patiënten van 65 j en meer die de praktijk be-

zochten gedurende 1 jaar te screenen met de MyDiagnostick:

- Aan deze praktijken werd de nodige uitleg verstrekt over het gebruik van de MyDiagnostick en de manier waarop ze de screening konden invullen.
- Ze mochten echter wel de screening naar eigen inzicht uitvoeren.

In de interventiepraktijken werden gedurende 1 onderzoeksjaar 919 patiënten gescreend:

- Betrof 11% van alle patiënten vanaf 65 jaar.
- 28 hiervan werden nieuw gediagnosticeerd met AF, en dat is 3% van de gescreende groep.

In beide groepen huisartsenpraktijken werden in totaal in 1 jaar 1,4% van de mensen van 65j of meer gediagnosticeerd met AF.

Deze opportunistische screening resulteerde dus **niet** in een verhoogde AF-detectiegraad in vergelijking met de gebruikelijke zorg.

Beschouwing:

Bij systematische screening tijdens de griepvaccinatie werd een opbrengst van 1,1% nieuwe AF-patiënten gevonden.

Er werd geen voordeel gevonden met opportunistische screening onder mensen vanaf 65jaar opgenomen in de reguliere zorg van de huisartsenpraktijk t.o.v. de reguliere praktijk (de controlegroep) o.a. omdat slechts 11% van de populatie van + 65j gescreend werd:

- De systematische aanpak bij de griepvaccinatie lijkt dus wel veelbelovend,

maar het is (nog) niet bekend hoeveel van de nieuw gediagnosticeerde gevallen in een later stadium in de reguliere zorg ontdekt zouden worden.

- Men kon daar bij de opportunistische screening beter rekening mee houden omdat er kon vergeleken worden met controlepraktijken.

Systematische review:

Hier werden de resultaten van 8 onderzoeken gecombineerd, waarbij systematisch op AF gescreend werd met verschillende diagnostische apparaten:

- Met een eenmalige meting werd bij mensen van +65 j gemiddeld bij 1,4% nieuw AF vastgesteld.
- Dit is een resultaat dat iets hoger ligt dan de 1,1% die gevonden werd tijdens de griepvaccinatie.
- Bij deze onderzoeken is ook niet bekend of de nieuw gedetecteerde AF-patiënten in de reguliere praktijk ontdekt zouden zijn in een later stadium.

Patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit zouden zeker bvb. bij het meten van de BD getest kunnen worden:

- 8 patiënten hadden bij de screening tijdens de griepvaccinatie een CHA₂DS₂-VASC-score die lager lag dan 2.
- In de reguliere praktijk zouden deze minder snel gedetecteerd worden daar ze nauwelijks tot geen relevante co-



morbiditeit vertonen waarvoor de huisarts zou testen op AF.

Daarom moet toekomstig onderzoek uitwijzen of een systematische screening op de langere termijn genoeg nieuwe AF-patiënten detecteert t.o.v. de reguliere zorg en hoe frequent je de screening dan ook zou moeten herhalen om lucratief te blijven (o.a. bij de jaarlijkse griepvaccinatie).

Brits onderzoek uit 2005:

Bekeek het nut van opportunistische screening in de eerste lijn, waarbij de medewerkers van de huisartsenpraktijken in de screeningspraktijken de pols palpeerden bij patiënten van + 65j tijdens hun praktijkbezoek:

- Reguliere zorg werd geleverd door controlepraktijken.
- De huisartsenpraktijken in dit onderzoek lukten erin om 53% van de populatie van + 65j op AF te screenen.

- Bij de systematische screening bedroeg dat aantal slechts 11%.

In de screeningspraktijken werden in totaal gedurende 1 onderzoeksjaar 1,6% nieuwe gevallen van AF gedetecteerd en in de controlepraktijken 1%:

- In dit onderzoek moesten er voor het achterhalen van 1 nieuwe AF-diagnose 170 mensen in dit onderzoek gescreend worden.
- In dit onderzoek was het verschil tussen screenings- en controlepraktijken een stuk groter dan in bovenstaand vergelijkbaar onderzoek, waarbij in beide groepen 1,4% nieuw AF gedetecteerd werd.

Wat ook opvalt is dat in de controlepraktijken van bovenstaand onderzoek 40% meer AF-patiënten opgespoord werd dan in het Britse onderzoek, namelijk 1,4% versus 1,0%.

De extra aandacht voor AR (detectie en behandeling) heeft gedurende het laatste decennium mogelijk ertoe bijgedragen dat diagnosestelling van patiënten meer in de eerste lijn plaatsvindt. Suggestie hiervan gebeurt ook via recente longitudinale Nederlandse gegevens, en die laten zien dat de prevalentie van 2008 tot 2017 fors gestegen is van 0,4% naar 1,4%.

Besluit:

De RCT toont aan dat opportunistische screening op AF met de MyDiagnostick bij mensen van 65j en meer **niet** leidt tot extra opsporing van nieuwe AF-gevallen in de huisartsenpraktijk. Observationeel onderzoek toont aan dat een systematische aanpak mogelijk effectiever is. Kan bvb. tijdens de jaarlijkse griepvaccinatie. Hoeveel mensen er met nieuw AF tijdens screening alsnog in een later stadium in de reguliere zorg gevonden worden, is echter niet duidelijk.

Huisarts & Wetenschap november 2020 pag. 33-36.



DAGELIJKSE PRAKTIJK / I.C.

WESPEN- EN BIJENSTEKEN: GEEN DOETJES

In Nederland komen insectenbeten met dodelijke afloop nauwelijks voor, maar toch kunnen wespen- en bijensteken lokale en systematische verschijnselen geven, en in zeldzame gevallen kan zelfs een circulatiestilstand optreden.

Casus:

Opname van een 58-jarige man die volgens familieleden bij het verwijderen van een wespennest door circa 100 wespen belaagd en meerdere keren gestoken werd.

Voorgeschiedenis:

Er was bij hem een biventriculaire pacemaker geïmplantéerd omwille van een ischemische cardiomyopathie en een linkerventrikel-ejectiefraction van 10-15%.

Klinisch beeld en verdere aanpak:

- Hij werd direct onwel en er volgde een reanimatie.
- Er was sprake van PEA (= polsloze elektrische activiteit) bij aankomst van de ambulance.
- Hij kreeg adrenaline en Clemastine intraveneus toegediend.
- Urticaria, zwelling van de tong en de slijmvliezen of bronchospasmen werden niet waargenomen

Verdere aanpak:

- Op de dienst Spoedgevallen werd er vastgesteld dat er nog altijd sprake was van PEA.

- De circulatie kwam weer op gang nadat patiënt geïntubeerd was en de reanimatie nog korte tijd voortgezet werd.
- Men zag op het ECG een pacemakerritme zonder tekens van acute cardiale ischemie.
- Op echocardiografie zag men een slechte linkerventrikel-functie zonder aanwijzingen voor pericardeffusie.

Finale evolutie:

- Patiënt werd op de afdeling IC opgenomen, maar ondanks directe behandeling met inotropica en vochttoediening per infuus, ging de hemodynamiek achteruit.
- De behandeling werd 4 h na de opname stopgezet, waarna de patiënt vrij vlug overleed.

Beschouwing:

Er kunnen lokale en systematische verschijnselen optreden bij steken van vliesvleugelen (Hymenoptera), zoals wespen en bijen:

- Er kan in zeldzame gevallen zelfs een circulatiestilstand optreden, maar insectenbeten met dodelijke afloop komen in Nederland maar zelden voor.

- Er overlijden daar jaarlijks 2-5 mensen aan de gevolgen van een insectenbeet.

Een van de meest voorkomende oorzaken van anafylaxie zijn insectenbeten, iets wat in Europa gebeurt bij 0,3-7,5% van de algemene bevolking. Voor een ernstig beloop van anafylaxie bestaan er een aantal risicofactoren:

- a) Korte tijd tussen de steek en het ontstaan van de anafylactische reactie (< 5 min.).
- b) Afwezigheid van huidverschijnselen of angio-oedeem.
- c) Leeftijd > 40 jaar.

Hogere serumtryptaseconcentraties zijn aan ernstigere allergische reacties gerelateerd:

- De serumtryptaseconcentratie is blijvend verhoogd bij 4% van de patiënten met een bijenallergie en bij 10% van de patiënten met wespenallergie, en dat past bij mastocytose.
- Men moet dan ook onderzoeken of er sprake is van indolente systemische mastocytose, als patiënten met een ernstige allergische reactie na een insectenbeet hiervan hersteld zijn.

Pathofysiologie:

Hymenoptera-gif bevat 3 groepen bestanddelen:



a) Biogene amines, type histamine: ze veroorzaken pijn, vasodilatatie en een toename van de vaatpermeabiliteit.

b) Alkalische peptiden, type kinines, mellitine en apamine: ze zijn cytotoxisch, hemolytisch en neurotoxisch.

c) Eiwitten, type fosfolipasen en hyaluronidasen: ze geven roodheid, vasodilatatie en cytotoxiciteit.

De peptiden in wespengif zouden mestcellen sterker activeren dan de peptiden in bijengif. Bijen kunnen in tegenstelling tot wespen in principe maar één keer steken:

Potentieel is een steek in de farynx levensbedreigend, als de luchtwegen geobstrueerd worden door plaatselijk oedeem. Er bestaan twee praktische indelingen van systemische verschijnselen op basis van hun ernst:

Classificatie volgens Mueller:	
Graad	Verschijnselen
I	gegeneraliseerde urticaria, jeuk, algehele malaise en angst
II	zoals graad I, maar met ook 2 of meer van de volgende verschijnselen: drukkend gevoel op de borst, gegeneraliseerd oedeem, piepen, duizeligheid, buikpijn, braken
III	zoals graad II, met ook 2 of meer van de volgende verschijnselen: dyspneu, dysfagie, heesheid of dysartrie, verwardheid, onheilspellend gevoel.
IV	zoals graad III, met ook 2 of meer van de volgende verschijnselen: cyanose, collaps,

Definitie van anafylaxie:

Volgens Pinkhof Geneeskundig woordenboek betreft 'anafylaxie' een ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische overgevoelheidsreactie:

- De angel blijft na een bijensteek meestal achter in de huid.
- Daardoor kan er nog gif uit de achtergebleven gifblaas gepompt worden op het ogenblik dat de stervende bij wegvliegt.

De hoeveelheid gif die bij een bijensteek vrijkomt (circa 50 µg) is bovendien veel groter dan bij een wespensteek (1,5-3 µg).

Maakt dat het risico op een overgevoelheidsreactie veel hoger ligt na een bijensteek.

IgE-gemedieerde reacties op het gif resulteren in activatie en degranulatie van mestcellen en

basofiele granulocyten, en hierbij komen o.a. histamine en tryptase vrij.

Reacties op insectensteken kunnen variëren:

- Kan gaan om beperkte lokale verschijnselen, zoals pijn, roodheid, zwelling en jeuk, die onmiddellijk optreden.
- Kan gaan tot ernstige systemische verschijnselen, zoals shock, collaps en hypotensie, die meestal enkele minuten tot een uur na de insectensteek verschijnen.

	hypotensie, incontinentie, bewustzijnsverlies.
Classificatie volgens Ring en Messmer	
Graad	Verschijnselen
I	Huidverschijnselen, lichte koorts of beide.
II	Meetbare, maar geen levensbedreigende cardiovasculaire verschijnselen (tachycardie en hypotensie), gastro-intestinale verschijnselen (misselijkheid) of respiratoire verschijnselen.
III	Shock of levensbedreigende bronchospasmen.
IV	Pulmonaal arrest

- Men kan op basis van deze definitie elke overgevoelheidsreactie die meer dan alleen lokale verschijnselen geeft als systemisch en dus als anafylaxie beschouwen.

- Een deel van de systemische reacties behoeven echter geen behandeling omdat ze niet ernstig of levensbedreigend zijn.

Een werkgroep van de American Academy of Astma and Immunology heeft diagnostische criteria opgesteld om anafylaxie in de klinische praktijk eenvoudiger te herkennen: er is grofweg sprake van anafylaxie als er enerzijds sprake is van verschijnselen van de huid of slijmvliezen.

Anderzijds treden er ook respiratoire verschijnselen (dyspneu, piepen of stridor) of circulatoire verschijnselen (shock, collaps of hypotensie) op.

Diagnosestelling van anafylaxie:

Door de anamnese en een verhoogde serumtryptaseconcentratie (referentiewaarde: < 11,40 µg/l) kan de diagnose 'anafylaxie' ondersteund worden, immers een verhoogde waarde duidt op mestcelactiviteit en-degeneratie.

De serumhistamineconcentratie is tot slechts een uur na het ontstaan van de klachten verhoogd:

- Daarom is deze parameter minder geschikt om anafylaxie vast te stellen.
- Overigens blijven de metabolieten van histamine wel 24 uur in de urine aanwezig.

Behandeling van anafylaxie:

De hoeksteen wordt gevormd door een intramusculaire toediening van adrenaline, waarvan de werking als volgt verloopt:

- Er is een stimulerend effect op de alfa-receptoren (vasoconstrictie) en de bèta₁-receptoren (verhoogde hartfrequentie en contractiliteit) van het sympathisch zenuwstelsel.

- Er is tevens een stimulatie van de bèta₂-receptoren met een bronchodilatatie en een verminderde afgifte van ontstekingsmediatoren door mestcellen en basofiele granulocyten.

Bij patiënten die een bètablokker innemen is adrenaline mogelijk minder effectief, maar bij hen kan intraveneuze toediening van glucagon overwogen worden.

Verder bestaat de behandeling van anafylaxie uit de intraveneuze toediening van een antihistaminicum (bvb. Clemastine) en glucocorticoiden (bvb. Dexamethason)

De behandeling met glucocorticoiden is in de acute fase strikt genomen niet aangewezen:

- Anafylaxie kan echter bifasisch verlopen.
- Dat maakt dat deze behandeling wel opgenomen is in de richtlijn van de World Allergy Organisation.

Salbutamol moet men vernevelen bij patiënten met bronchospasmen of stridor:

- Verneveling met adrenaline is aangewezen wanneer de stridor aanhoudt.
- De enige manier om de luchtweg vrij te houden is intubatie in een vroeg stadium.

Men moet infusievloeistof toedienen in geval van hypotensie, maar als het effect hiervan uitblijft, kan men intramusculaire toediening van adrenaline herhalen.

Nog een andere categorie zijn personen met een bekende insectenallergie en mensen die

beroepshalve of als hobby vaak in contact komen met wespen of bijen, o.a. imkers en tuinders: hier raadt men aan om steeds een autoinjector met adrenaline en een oraal antihistaminicum op zak te hebben.

Kounis-syndroom:

Er kan cardiale ischemie optreden als gevolg van een insectenbeet:

- De Griekse artsen Nicholas Kounis en George Zavras beschreven in 1991 het concept van histamine-geïnduceerde spasmen van de coronairarteriën ('allergische' angina).
- Betreft een zeldzaam fenomeen dat ook bekend is als het Kounis-syndroom.

Men moet eraan denken bij patiënten met een allergische reactie bij wie cardiale klachten optreden of de hemodynamiek verslechtert.

De behandeling moet bij deze patiënten zowel op de anafylaxie als de cardiale ischemie gericht zijn.

Toxische reactie:

Blootstelling aan insectengif kan naast allergische verschijnselen ook toxische verschijnselen uitlokken:

- Kan gaan om leverenzymstoornissen, hemolyse, rhabdomyolyse, nierfalen en hersenoedeem, maar deze verschijnselen treden pas op na meer dan 50 steken.
- Achtereenvolgens kunnen door vasodilatatie ernstige hypotensie, shock en multi-organfalen ontstaan.



- Dodelijke effecten van insectengif ziet men pas na honderden steken.

Het valt lastig om onderscheid te maken tussen een anafylactische en een toxische reactie.

Bij multi-orgaanfalen moet er een opname volgen op de IC-afdeling. Deze patiënten moeten beademd worden en hemodynamische ondersteuning en nierfunctievervangende therapie krijgen.

Immunotherapie:

Aanvullend allergologisch onderzoek, namelijk antistofbepaling in serum en huidtesten, en eventueel immunotherapie kunnen in een later stadium, zijnde 4-6 weken na de allergische reactie, plaatsvinden:

- Zwaarwegende argumenten om immunotherapie te geven zijn situaties waar er sprake was van anafylaxie of wanneer de patiënt beroepshalve of als hobby veel met wespen of bijen in contact komt.
- Bij patiënten met systematische verschijnselen van graad III of IV (classificatie volgens Mueller) of graad II of hoger (classificatie volgens Ring en Messmer) is immunotherapie aangewezen.
- Desensibilisatie is bij patiënten met systemische verschijnselen van graad I (classificatie volgens Ring en Messmer) enkel aangewezen als de verschijnselen

gepaard gaan met een ernstige verstoring van de kwaliteit van leven.

Immunotherapie is een effectieve en relatief veilige behandeling:

- Hierbij wordt gezuiverd insectengif in geleidelijk oplopende doses toegediend tot een maximum van 100 µg.
- Dit is een equivalent aan 2 bijensteken of 30 wespensteken.
- Gezuiverd insectengif is als waterig extract en als depotpreparaat beschikbaar.

Met de behandeling betracht men om de patiënt te desensibiliseren, t.t.z. ongevoelig te maken voor het insectengif.

De verschillende behandelingschema's verschillen van elkaar vooral wat betreft de instelfase:

- Bij patiënten die op de afdeling IC 'ultra-rush'-immunotherapie krijgen duurt die fase enkele uren.
- Bij patiënten die poliklinisch behandeld worden kan dit tot maanden of jaren uitlopen.

Na de immunotherapie hoeven de meeste patiënten geen auto-injector met adrenaline meer op zak te hebben.

Terug naar de patiënt:

Hij vertoonde de volgende risico's voor een ernstig beloop van anafylaxie:

- a) Korte tijd tussen de steek en het ontstaan van de anafylactische reactie.

b) Afwezigheid van huidverschijnselen of anGIO-oedeem.

c) Leeftijd > 40 jaar.

Waarschijnlijk was er sprake van een anafylactische reactie, maar een toxische reactie kon niet uitgesloten worden gezien het verondersteld aantal steken (> 100). Er werd op basis van de anamnese en het klinisch beeld vastgesteld dat er sprake was van een anafylactische shock door meerdere wespensteken, al of niet in combinatie met een toxische shock:

- Dit resulteerde in een circulatiestilstand met dodelijke afloop.
- Waarschijnlijk heeft de slechte cardiale conditie van patiënt een belangrijke rol gespeeld in het beloop van de casus.

Mogelijk is er sprake geweest van indolente systemische mastocytose gezien de ernst van de allergische reactie.

Besluit:

In Nederland komen insectenbeten met een dodelijke afloop zelden voor.

Van belang is dat artsen kennis hebben over lokale en systemische verschijnselen na een insectenbeet en over de definitie en behandeling van anafylaxie.

Het is ook van belang dat ze kunnen vaststellen welke patiënten met anafylaxie een verhoogd risico lopen op een ernstig beloop.

Ned Tijdschr Geneeskd 20 november 2020 pag. 22-27.



RUBRIEK FARMACOLOGIE

FLUOROCHINOLONEN EN BINDWEEFSELGERELATEERDE AANDOENINGEN

Er waren in Nederland in 2018 zo'n 336.500 gebruikers van fluoroquinolones en in datzelfde jaar publiceerde het CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) het bericht dat gebruik van fluoroquinolones gerelateerd is aan een aneurysma of dissectie van de aorta.

Welke zijn de praktische consequenties hiervan?

Voorbeeld:

Een man, 70 jaar, komt met koorts en mictieklachten op raadpleging:

- Het geheel past bij een urineweginfectie die gepaard gaat met tekens van weefselinvasie.
- Er volgt een urinekweek, waarop patiënt ciprofloxacin voorgeschreven krijgt.

Zijn vrouw komt een paar dagen later op raadpleging, want ze heeft gehoord dat gebruik van ciprofloxacin kan leiden tot een scheur van de aorta:

omdat haar man een aneurysma heeft, maakt ze zich zorgen. Welk is nu het beste beleid?

Mogelijk mechanisme van beschadiging:

De producten worden in verband gebracht met een toename van tendinopathieën, aneurysmata en dissectie van de aorta, en ook nog netvliesloslatingen:

- Fluoroquinolones brengen een verhoogde activiteit van matrix-metalloproteïnasen (MMP's) te wege, wat tot afbraak leidt van collageen type I, en dit zou een mogelijke verklaring

kunnen vormen voor bovenstaande beschadiging.

- Voor de stabiliteit van de extracellulaire matrix van o.a. pezen, de aortawand en het corpus vitreum van het oog is dit type collageen belangrijk.

Uit onderzoek bij dieren bleek dat ciprofloxacin leidt tot toegenomen activiteit van MMP's, afname van lysoloxidase-activiteit en toegenomen celbeschadiging. Lysoloxidase is een enzym dat cruciaal is voor het verbinden en stabiliseren van elastine en collageen.

Tendinopathieën:

Een paar cijfers:

De incidentie van achillespeesrupturen bedraagt 5-10 per 100.000 personen.

Ongeveer 80% hiervan ontstaat tijdens recreatief sporten.

Risicofactoren:

Betreft o.a. reumatische aandoeningen, ziekte van Crohn, DM, nierfalen, glucocorticoidgebruik, hogere leeftijd, grote lichamelijke inspanning en de eerste wandeling van een bedlegerige patiënt.

Uit een meta-analyse bleek dat het risico op een achillespeesruptuur toegenomen is tijdens een

behandeling met fluoroquinolones en het risico op een peesaandoening was ook verhoogd.

Tussen de studies onderling was er wel sprake van een grote heterogeniteit:

- Blootstelling aan een fluoroquinolon verhoogt volgens een Brits database-onderzoek uit 2018 het aantal peesrupturen met 2,9 per 10.000 persoonsjaren.
- Kijkt men in de analyse enkel naar 60-plussers die een fluoroquinolon gebruiken, dan neemt het aantal peesrupturen zelfs toe met 5,6 per 10.000 persoonsjaren t.o.v. diegenen die dit middel niet gebruiken.
- Gebruik van een fluoroquinolon in combinatie met een glucocorticoid leidt tot 10,9 peesrupturen per 10.000 persoonsjaren meer.
- Gaat het om 60-plussers, dan gaat het om 19,6 peesrupturen per 10.000 t.o.v. de basisincidentie.

Er zijn al met al vrij sterke aanwijzingen voor een verband tussen fluoroquinolonen en peesrupturen:



- Er kunnen zoals steeds methodologische kanttekeningen geplaatst worden bij retrospectief onderzoek naar dit soort zeldzame bijwerkingen.
- Dit gebeurt vooral door de heterogeniteit tussen de studies, waardoor het onduidelijk is wie er precies risico loopt.

Netvliesloslatingen:

Bij gebruik van fluorochinolonen traden er volgens een studie onder patiënten met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar meer netvliesloslatingen op.

Enkel voor levofloxacin was dit verband statistisch significant.

Voor deze bijwerking is de bewijsvoering echter veel beperkter en daardoor is het verband dan ook onzekerder dan voor peesrupturen.

Aneurysma's en dissecties van de aorta:

De prevalentie van een aorta-aneurysma ligt in Europa tussen de 1 en 3%.

Gevorderde leeftijd, mannelijk geslacht, positieve familieanamnese, HT, hypercholesterolemie, obesitas en atherosclerose zijn risicofactoren.

Roken is de belangrijkste modificeerbare risicofactor.

Drie observationele onderzoeken vormen de basis waarop het bericht van de CBG over de relatie tussen fluorochinolonen en aneurysma's en dissecties gestoeld is.

Eerste onderzoek: een Canadese databaseonderzoek:

- Er gebeurde een inclusie van alle personen uit Ontario die in de periode 1997-2012 de leeftijd van 65 jaar bereikten.
- 7 dagen was de meest voorkomende behandelduur en amoxicilline werd gebruikt als negatieve 'tracer' met een gecorrigeerde hazardratio van 1,50.
- Betekent dat er in dezelfde database gekeken werd of er een verband was tussen amoxicilline en het krijgen van een aorta-aneurysma of -dissectie.
- Door residuele confounding kan het gebeuren dat er in deze controlegroep ook aortagerelateerde bijwerkingen voorkomen.
- Residuele confounding gebeurt door variabelen die niet gemeten zijn, en waarvoor dus ook niet gecorrigeerd kan worden.

Tweede onderzoek: een databaseonderzoek uit Taiwan:

- Betreft een genest patiënt-controleonderzoek van gegevens uit de periode 1998-2011.
- Om patiënten met een aneurysma of een dissectie van de aorta te identificeren werden er ICD-codes gebruikt.
- Hoeveel patiënten een fluorochinolon kregen is onduidelijk, maar er werd gecorrigeerd voor risicofactoren zoals HT en geslacht.
- Tussen de duur van de behandeling met een fluorochinolon en het krijgen van

een aorta-aneurysma of -dissectie werd er geen verband gezien.

Derde onderzoek: is gebaseerd op Zweedse registratiegegevens:

- Gaat om een cohortstudie over de periode 2006-2013.
- Betrof onderzoek van het risico op een aneurysma of dissectie van de aorta tot 60 dagen na inname van een fluorochinolon.
- Dit gegeven werd vergeleken met het risico bij gebruik van amoxicilline.
- Men paste hierbij 'propensity score matching' toe, een manier om te corrigeren voor selectiebias tussen de groep die de interventie krijgt en de controlegroep.
- De geïncludeerde patiënten waren 50 jaar en ouder, en de meeste events werden in de eerste 10 dagen van het onderzoek gezien.
- De toename van het aantal aortadissecties was statistisch niet significant, maar het betrouwbaarheidsinterval was breed.
- Bij gebruik van een fluorochinolon komt het toegenomen risico op een aneurysma of dissectie overeen met een toename van 82 gevallen per 1 miljoen behandelingsperiodes.

JAMA Internal Medicine: publicatie in september 2020:



- Betreft 2 onderzoeken naar het verband tussen fluorochinolonen en een risico op aorta-aneurysma en dissectie van de aorta.
- Het risico was niet verhoogd, hoewel het risico in een van de onderzochte groepen licht verhoogd was, maar die waarneming kan berusten op residuele confounding en surveillancebias.

Kanttekeningen bij het huidige bewijs:

Het is niet zeker dat er een causaal verband bestaat tussen het gebruik van fluorochinolonen en bindweefselgerelateerde aandoeningen.

De invloed van mogelijke confounders is gezien het observationele karakter niet meegenomen:

- Men kan bij confounders denken aan bepaalde leeftijdsfactoren en aan het feit dat fluorochinolonen vaker bij patiënten met buikklachten ingezet worden.
- In die groep patiënten kan de diagnosestelling ertoe leiden dat een aneurysma bij hen vaker ontdekt wordt.
- Om het daadwerkelijke effect te kunnen beoordelen moet hiervoor gecorrigeerd worden.

De gegevens waarop de onderzoeken gebaseerd zijn lijken niet volledig te zijn, en dat is een ander belangrijk punt: zo werd in 1 van de 3 studies aangegeven dat er geen informatie was over het gebruik van fluorochinolonen in het ziekenhuis.

Hiervan maakten de andere 2 studies geen melding, maar ze gaven ook niet aan of ze deze informatie wel hadden.

Besluit:

Om te verklaren dat fluorochinolonen bindweefselgerelateerde aandoeningen kunnen veroorzaken, bestaat er een plausibel mechanisme, maar het bewijs hiervoor is niet sluitend.

Het is logisch om alert en terughoudend te zijn bij het voorschrijven van fluorochinolonen bij een patiënt met al bestaande vaatproblemen of met meerdere risicofactoren.

Het advies van het CBG ter zake is begrijpelijk, hoewel er kanttekeningen te plaatsen zijn bij de bewijsvoering.

Aneurysma's en dissecties van de aorta: het gaat om potentieel levensbedreigende aandoeningen

- Is er een equivalent beschikbaar voor een fluorochinolon, dan moet men per patiënt een afweging maken.
- Men kan dan een risico lopen door een fluorochinolon voor te schrijven of de mogelijke nadelen van een ander AB accepteren.

Praktisch kan men stellen dat men bij een patiënt die al met een verwijde aorta bekend is en er vooreen ander AB geen optie is, het advies is om een echo van de aorta abdominalis te laten maken na 3 maanden.

Patiënt moet op het hart gedrukt worden om zich te melden wanneer er buikpijn of lage rugpijn optreedt na het ogenblik waarop hij of zij met het fluorochinolon gestart is:

- Ook al ligt het absolute risico laag, toch hoort hierbij een uitleg over de mogelijke risico's.
- Op die manier begrijpt de patiënt waarom er een echografie verricht wordt en waarom hij zich bij de genoemde klachten moet melden.

Ned Tijdschr Geneeskd 27 november 2020 pag. 42-48.



RUBRIEK PEDIATRIE

KLEIN MEISJE MET EEN LABIALE ZWELLING: VERONTRUSTEND OF NIET?

Casus:

Verwijzing van een meisje, 6 jaar oud, naar de kinderarts omwille van een pijnloze zwelling van haar linker labium majus:

Voorgeschiedenis:

- De zwelling is sinds 3 maanden aanwezig en groeit niet.
- Haar voorgeschiedenis is blanco: ze gebruikt geen medicijnen en heeft geen allergieën.

Inspectie en klinisch onderzoek:

- Men ziet een gezwollen linker labium majus met een intacte huid.
- De zwelling is vast elastisch, vertoont geen solide delen, is moeilijk afgrensbaar en heeft een omtrek van ongeveer 3 bij 4 cm.
- Palpatie van de liesstreken en het rechter labium brengt geen afwijkingen aan het licht.

Differentiaaldiagnose:

Men denkt aan een cyste, een hemangioom, een lipoom of een hernatie.

Aanvullende echografie:

- Deze suggereert geïndureerd vetweefsel met licht verhoogde vascularisatie en oedeem.
- Er zijn geen aanwijzingen voor een hydrocoele, hernia inguinalis, vaatmalformatie of cysteuze afwijkingen, zoals een cyste van Nuck of een Bartholin- of epidermolysecyste.

Aanvullende MRI:

- Toont geen aanwijzingen voor een ruimte-innemend proces.
- Er zijn ook geen aanwijzingen voor lymfadenopathie of onderliggende vaatafwijkingen.

Etiologie:

- De zwelling wordt veroorzaakt door een verandering van het vetweefsel.
- Dit geeft een reticulair laag signaal op T₁- en T₂-gewogen beelden.

Diagnosestelling:

'childhood asymmetry labium major enlargement' (CALME).

Korte beschouwing:

- Gaat om een **niet**-neoplastische uitzetting van normaal vulvair weefsel.
- Dit gebeurt als reactie op prepuberale hormoonveranderingen.
- Gezien het goedaardige karakter van de aandoening volstaat expectatief beleid.
- Excisie of biopsie voor onderzoek hoeft niet.

Ned Tijdschr Geneeskd 4 december 2020 pag. 39.



RUBRIEK INFECTIEZIEKTEN / MEDISCHE HISTORIEK

AANPAK VAN DE PEST 4 EEUWEN GELEDEN EN HUIDIG SCENARIO MET COVID-19

De pest was van de 15^e tot in de 17^e eeuw de meest gevreesde, besmettelijke ziekte die zware epidemieën veroorzaakte en grote delen van de Nederlandse bevolking wegvaagde.

Beoordeling van een schilderij van Johannes Lingelbach in 1656:

In dat jaar, de pest waarde toen in alle hevigheid rond in Amsterdam, schilderde hij de Dam, met links het in aanbouw zijnde nieuwe stadhuis, dat is het huidige Palies op de Dam:

- Het is er een drukte van belang !
- Het is niet bepaald het beeld van een stad die door een zware epidemie getroffen is.
- Het is zeker niet het beeld van dezelfde 'lege' Dam tijdens de covid-19-pandemie in mei 2020, want toen had iedereen gehoor gegeven aan de oproep om zoveel mogelijk binnen te blijven en 1,5 m afstand te bewaren.

Twee bijzonderheden op de schilderij wijzen er niettemin op dat de stad getroffen was door de pest:

- Er staat boven de deur van het stedelijk loket bij het stadhuis in krijt het getal '896' geschreven, en dat verwijst naar het aantal Amsterdammers dat op die dag in de stad aan de pest bezweken was.
- Rechts op het schilderij ziet men daarnaast een man in lichtgekleurde kledij

die een witte stok in zijn hand houdt, een 'witte roedragers'.

Als je een pestzieke was, of als je in een huis woonde waar iemand aan de pest overleden was, dan moest je buiten 6 weken lang duidelijk herkenbaar met een witte stok lopen:

- Bedoeling was dat iedereen voldoende afstand van je kon houden.
- Toch ging het economisch leven voor een groot deel door, getuige Lingelbachs voorstelling.

In de volksbuurten van de stad waren de gevolgen van de pest echter veel dramatischer: 1656 was het vierde opeenvolgende jaar dat de stad geteisterd werd door de pest. In het laatste jaar overleden circa 16.700 Amsterdammers, ongeveer 12,5% van de toenmalige stadsbevolking.

De zwarte dood:

De pest wordt overgedragen via geïnfecteerde zwarte ratten en vlooien, betreft dus een zoönose.

Was van de 15^e tot de tweede helft van de 17^e eeuw de meest gevreesde besmettelijke ziekte:

- Veroorzaakte regelmatig terugkerende zware epidemieën.
- Vaagde in Nederland grote delen van de bevolking weg.

Vooraf in de dichtbevolkte steden, met hun straatvuil en vieze grachten, gedijden de ratten goed en ze zorgden voor een snelle ziekteverspreiding.

In het begin van de 18^e eeuw is de pest uit West-Europa verdwenen, maar de ziekte komt in andere delen van de wereld nog steeds voor. De pestbacterie kan zich bij infectie manifesteren als builenpest of als longpest:

- Builenpest: op de plaats van de vlooienbeet ontstaat er een pustel met daaromheen een donkere flegmone, wat destijds leidde tot de naam '**de zwarte dood**'.
- Longpest: heeft een ernstige pneumonie tot gevolg en een sepsis met hoge koorts kan zonder behandeling op korte tijd de dood tot gevolg hebben.

Een beetje geschiedenis:

Vanuit China was de pest via de handelsroutes over land en zee overgebracht naar Europa.

Vanuit de Oostkust van China reisden besmette ratten en vlooien met de kooplieden mee naar Italië.

De pest brak eerst uit in de havensteden Venetië en Genua, en vandaar uit werd de ziekte via de scheepvaart naar West-Europa verspreid.



Met het handelsverkeer kon de besmetting zich dus verder uitbreiden, en dat leidde in de steden tot pestuitbraken.

Isolatie van pestlijders, pesthuizen en quarantaine:

Dat de pest besmettelijk was en zich verspreidde via '**kwalijske dampen**' werd al bij de eerste pestuitbraken in de 15^e eeuw aangenomen.

Eén van de eerste maatregelen waartoe stadsbesturen overgingen was dan ook het isoleren van '**pest siecken**':

- Wie besmet was moest thuisblijven en, met hen, de andere bewoners van het huis.
- Daarnaast werd met een bos stro of een metalen letter 'P' op de voordeur aangegeven dat een huis besmet was.

Wie zich dat kon veroorloven ontvluchtte de stad.

Thuisisolatie was in de dichtbevolkte armenwijken echter niet haalbaar en de pestlijders werden zoveel mogelijk uitgesloten door hen in pesthuizen onder te brengen:

- Deze pesthuizen werden daarvoor speciaal opgericht, meestal was dat buiten de stad.
- In Amsterdam werd bvb. in 1635 een pesthuis geopend bij de Overtoom, en dat was destijds buiten de stadsmuren.
- In Leiden werd in 1661 eveneens een pesthuis gebouwd buiten de stad.

Schepen uit van pest verdachte gebieden werden in '**quarantaine**' geplaatst om de handel

met het buitenland zo min mogelijk te beperken:

- Het woord is dus afgeleid van het Italiaanse '**quaranta giorni**', wat '**40 dagen**' betekent.
- Betrof de tijd dat schepen uit mogelijk besmette gebieden voor de haven van Venetië moesten blijven liggen, vooral eer ze mochten binnenvaren.
- Lading die verdacht was, werd verbrand en de bemanning werd soms tot 30 dagen in quarantaine gehouden voordat het schip vrijgegeven werd.

Pestdokters met snavelmaskers en 'Gods gave':
Tegenwoordig kan de pest, met als verwekker *Yersinia pestis* effectief behandeld worden met AB.

Maar AB bestonden 4 eeuwen geleden nog niet, en dus was er nog geen actieve behandeling tegen.

Er werden tijdens de grote pestuitbraken dan ook pestdokters aangewezen om de zieken te helpen:

- In een alles bedekkende jas gingen ze gekleed en ze droegen een snavelmasker waarin beschermende, geurige kruiden gedaan waren.
- Er kon niet meer gedaan worden dan het incideren van een abces en het verzorgen van de zieke.
- Aderlaten bij een patiënt met koorts en bloederige abscessen door de pest, werkte juist averechts.

Men tastte in het duister over de oorzaak van de ziekte, en zo werd de ziekte met een zeker fatalisme toegeschreven aan de toorn van God:

- De pest was '**Gods gave**', een door God opgelegde straf voor het zondige leven van de mens.
- Om God tot andere gedachten te brengen kon men niet veel meer doen dan **bidden**.

Angst en discriminatie:

Voor de zwaar ontwrichte samenleving hadden de pestuitbraken vreselijke gevolgen.

Er werden enorme aantallen doden geteld waarbij niemand – rijk of arm – ontzien werd:

- De samenleving werd op zijn kop gezet door de vrees om besmet te raken, de angst voor de om zich heen grijpende dood en de onzekerheid over het einde van de ziekte.
- In de hoop op een wonderbaarlijke oplossing van deze rampspoed riepen de mensen de pestheiligen Sint-Rochus en Sint-Sebastiaan aan.

Angst leidde ook tot aanwijzing van een zondebok en tot discriminatie van bepaalde groepen in de samenleving:

- De joden kregen al bij de pestuitbraken in de 14^e eeuw de schuld van de pest en de noodlottige gevolgen daarvan.
- Dit leidde in een aantal steden tot pestpogroms en verbanning van de joden.



- Iedereen die van buiten kwam werd aanzien als een potentiële ziekteverspreider en werd gewantrouwd.

Bij het begin van de covid-19-epidemie zag men in Nederland een gelijkaardige reactie:

- Op een dierenmarkt in het Chinese Wuhan was de SARS-CoV-2-infectie overgedragen van een vleermuis op de mens en verspreidde zich in korte tijd over de ganse wereld.
- Door sommigen werden Chinezen als gevolg hiervan aanzien als de dragers van het virus en als personen die beter gemeden konden worden.
- Dit wantrouwen culmineerde in een carnavalslied waarover de nodige ophef ontstaan is.
- Omdat het volgende carnaval afgelast werd in het kader van de preventieve maatregelen rond corona zou het lied sowieso al geen lang bestaan gekend hebben.

Bestuurlijke maatregelen en economische gevolgen:

In tijden van pest gingen carnavals en kermissen ook niet door.

Om verspreiding van de ziekte tegen te gaan stelden stadsbesturen en overheid alles in het werk:

- Ordonnanties werden al in de 16^e eeuw uitgevaardigd, waarin verboden werd om met veel mensen samen te komen.

- Een verbod op grote vergaderingen werd afgekondigd en het kerkbezoek werd beperkt.
- Toch kon men niet tegenhouden dat de kerken druk bezocht werden door gelovigen die door te bidden hoopten om Gods rechtvaardige toorn tot bedaren te brengen.

De kroegen en de herbergen hadden het ook moeilijk:

- De uit de 17^e eeuw bewaarde bezwaarschriften van herbergiers tijdens de pestuitbraken in Amsterdam zijn hiervan getuigenissen.
- Hierin meldden ze dat hun omzet sterk gedaald was.

Toen al vormden de jongeren een doelgroep voor wie het verboden was om zich 's avonds of 's nachts in drinkgelegenheden te begeven.

Voor het werk- en handelsverkeer in de door de pest geteisterde steden hadden de totale ontwrichting van de samenleving en de draconische maatregelen grote gevolgen:

- Het terugdringen van het aantal besmettingen enerzijds en het beperken van de economische schade anderzijds vormde voor de overheid een steeds weer terugkerend dilemma.
- Er waren er veel die de moeilijke tijd onder armoedige omstandigheden moesten zien door te komen.

Vooral in de zwaar getroffen steden groeide de maatschappelijke onrust:

- Vaak kwam die tot uiting bij begrafenissen.
- Dit werd mede in gang gezet door onderbetaalde grafdelvers of een tekort aan lijkbaren en lijkkisten.

De opgelegde voorschriften werden vaak ontduken, en dat was te verwachten gezien ook het gebrek aan toezicht op de regels en handhaving. Uit het economisch herstel nadat de pest was uitgewoed blijkt hoe veerkrachtig de samenleving steeds bleef... totdat de volgende pestuitbraak zich aandeede.

Lessen voor covid-19:

Wat valt er te leren van de pestepidemieën die Nederland 4 eeuwen terug geteisterd hebben?

- De curve van het aantal nieuwe covid-19-besmettingen in Nederland had een eerste daling laten zien, maar hierna deden er zich nieuwe brandhaarden voor in twee vleesverwerkende bedrijven in Nederland.

- De bron van de besmettingen bleek te liggen bij arbeidsmigranten die er werken, veelal afkomstig uit Oost-Europa, slecht gehuisvest, dicht op elkaar wonend in gemeenschappelijke ruimten, en op de werkvloer was afstand houden moeilijk.

Tijdens de pestepidemieën zagen we hetzelfde probleem:

- In de arme volksbuurten, waar de bewoners dicht opeengepakt woonden en de hygiënische voorzieningen slecht waren, sloeg de **'haestige siecte'** het hardst toe.

- Het was ook zo dat de meesten afhankelijk waren van kleine handel of diensten en zich aan dit werk onttrekken betekende geen brood op de plank.



➤ Ze hadden geen keuze, want zelfisolatie en de anderhalve meter-maatschappij waren voor hen niet haalbaar.

Daardoor kon de pest zich vooral in de steden onbelemmerd verspreiden, ondanks alle pogin-

gen van de stadsbesturen om het aantal besmettingen in te perken.

In feite zijn de lessen die we van de pestepidemieën geleerd hebben van alle tijden:

➤ De belangrijkste principes waren toen isolatie, afstand houden en quarantaine.

➤ Bij de aanpak van de huidige covid-19-pandemie gelden die opnieuw. Hoe effectief deze maatregelen zullen zijn, hangt af van de maatschappelijke context waarin deze toegepast worden.

Ned Tijdschr Geneeskd 11 december 2020 pag. 9-13.

Met dank aan dr. Willy Storms



FARMACOLOGIE

PPI'S ZIJN NIET ZONDER GEVAAR

Inhibiteurs de la pompe à protons : savoir éviter des risques injustifiés, et savoir déprescrire

Mieux vaut connaître les risques auxquels les inhibiteurs de la pompe à protons (médicaments pour les troubles digestifs) exposent en cas de prise prolongée, et éviter de les prescrire ou les conseiller trop vite.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) diminuent la sécrétion gastrique acide au niveau de la paroi gastrique. Il s'agit de : l'ésooméprazole (Inexium° ou autre), le lansoprazole (Lanzor°, Ogast°, Ogastoro° ou autre), l'oméprazole (Mopral°, Zoltum° ou autre), le pantoprazole (Eupantol°, Inipomp° ou autre), le rabéprazole (Pariet° ou autre). Ils sont autorisés dans des œsophagites, reflux gastro-œsophagiens et ulcères gastro-duodénaux.

Après quelques semaines de traitement, l'arrêt d'un IPP expose à un rebond d'acidité gastrique, source de régurgitations acides et de brûlures digestives qui incitent à reprendre le traitement. Lors de l'arrêt de l'IPP, l'utilisation d'un antiacide (alias "pansement gastrique") est donc à envisager afin de passer la période à risque de rebond d'acidité gastrique. Un antiacide peut aussi éviter de commencer un traitement par IPP, tout simplement.

Une prise prolongée d'IPP expose à de nombreux effets indésirables parfois graves tels que des : infections bactériennes, digestives ou pulmonaires ; fractures osseuses, douleurs musculaires et articulaires ; baisse du sodium,

magnésium et calcium dans le sang ; atteintes rénales ; augmentation de la mortalité.

Les IPP sont fortement prescrits en France, et leur mésusage fréquent : prescription en association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez des patients sans facteur de risque ; doses supérieures aux doses maximales préconisées officiellement ; traitements au long cours chez un patient sur cinq.

La Haute autorité de santé s'est prononcée en faveur d'une "déprescription" des IPP, démarche bienvenue pour les patients.

©Prescrire 1er avril 2021

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/60915/0/NewsDetails.aspx>



TRICHOMONAS VAGINALIS

Trichomonase : traiter et interrompre la transmission sexuelle

En cas d'infection par *Trichomonas vaginalis*, le dépistage d'autres infections sexuellement transmissibles est à proposer systématiquement en vue de leur traitement.

Trichomonas vaginalis est un parasite à l'origine d'infections sexuellement transmissibles (nommées Trichomonases). Ces infections sont

fréquentes et touchent aussi bien les femmes que les hommes.

Chez les femmes, les infections par *T. vaginalis* sont en général longtemps asymptomatiques, parfois pendant plusieurs mois. Près de la moitié des infections deviennent symptomatiques

dans les 6 mois qui suivent la contamination. Quand elles sont

symptomatiques, elles se manifestent surtout par des écoulements vaginaux jaune verdâtre parfois mousseux et malodorants.

Chez les hommes, les infections à *T. vaginalis* sont souvent asymptomatiques. Sinon, elles se manifestent par des signes d'infection aiguë de l'urètre, avec écoulement clair ou purulent ou difficulté à uriner, qui disparaissent souvent spontanément dans les 10 jours qui suivent leur apparition.

Le dépistage d'infections sexuellement transmissibles éventuelles conjointes est à proposer systématiquement en vue de leur traitement.

Le traitement de premier choix, y compris en l'absence de symptômes, est le métronidazole (Flagyl® ou autre) ou le Tinidazole (Fasigyne®), par voie orale.

Afin d'interrompre la chaîne de transmission de l'infection, il importe d'inciter les partenaires sexuels des 2 derniers mois à être traités et de conseiller l'utilisation de préservatifs ou l'abstention de rapports sexuels tant que les symptômes persistent ou que le partenaire sexuel n'est pas traité.

©Prescrire 1er avril 2021

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/60909/0/NewsDetails.aspx>



ANAPHYLACTISCHE SHOCK: EEN URGENTIE

Réaction anaphylactique : traiter en urgence

Une réaction anaphylactique est une urgence à traiter sans délai par injection intramusculaire d'adrénaline.

La réaction anaphylactique est une réaction de type allergique avec vasodilatation et constriction des muscles lisses, comme ceux des bronches. C'est une urgence à traiter sans délai. Dans les formes les plus graves, la mort peut survenir en quelques minutes en raison d'un angioœdème de la gorge provoquant une asphyxie ou en raison d'un choc anaphylactique à l'origine d'une défaillance cardiocirculatoire.

Certaines situations sont à risque accru de réactions anaphylactiques : antécédent de réaction anaphylactique, asthme sévère ou mal contrôlé, affections cardiovasculaires, prise de médicament connu pour exposer à des allergies

graves (anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains médicaments cardiovasculaires, etc.).

Des lésions étendues d'urticaire ou la survenue d'un œdème au niveau du cou, du visage, de la langue ou des lèvres sont évocatrices d'un risque de réaction anaphylactique, qui justifient de rechercher la présence de troubles respiratoires ou cardiovasculaires (difficulté à respirer, hypotension artérielle importante, baisse du tonus musculaire, syncope), ou de douleurs abdominales et vomissements quelques minutes à quelques heures après le contact avec un allergène identifié.

En cas de réaction anaphylactique, les premières mesures d'urgence à mettre en place sont : supprimer si possible l'exposition à l'allergène ; s'assurer que les voies aériennes

sont libres ; appeler le 15 (urgences médicales en France). L'oxygène est surtout utile chez les patients avec détresse respiratoire. L'état de conscience, la fréquence cardiaque et la ventilation du patient allongé jambes surélevées sont à vérifier régulièrement jusqu'à l'arrivée des secours. L'adrénaline est administrée sans délai par voie intramusculaire. Son administration justifie ensuite un transport médicalisé en milieu hospitalier. Il est utile que chaque patient présentant un risque élevé de récurrence dispose d'adrénaline en auto-injecteur, dont le fonctionnement est à expliquer au patient et à son entourage, pour éviter les erreurs.

©Prescrire 1er avril 2021

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/60914/0/NewsDetails.aspx>



PALLIATIEVE GENEESKUNDE: WELKE MEDICATIES ZIJN NUTTIG?

Summary:

Palliative care is the province of everyone, particularly people managing older patients.

Most people die of multimorbidity, frailty and dementia rather than cancer and will never see a palliative care specialist.

People dying from non-malignant disease have symptoms and problems that are usually predictable. Common symptoms like pain and dyspnoea can be anticipated. Planning to prevent them, or for when they occur, is more effective than waiting until they happen.

Deprescribing is an effective way of preventing morbidity in this group.

Getting to know a few medicines well for each symptom is important when providing palliative care for patients. Starting at low doses and increasing slowly is also key.

Introduction:

By 2050, 25% of the Australian population will be over 65 years of age. Between 2012 and 2061, the number of deaths per annum will rise by about 250%. As the mortality of many previously fatal conditions has been reduced, a large proportion of deaths are due to dementia, multimorbidity, or frailty (or a combination of these).

The way we think of managing dying has to change. At present, specialist palliative medicine

covers deaths from cancer and very complex non-malignant conditions. In specialist palliative

care services, 80% of the patients die of cancer and yet only 20% of people over 70 die from cancer. Hence, the burden of care of most dying patients falls elsewhere – in general practice, aged-care facilities and in general inpatient medicine.

Generally, people with life-limiting, non-malignant, multimorbid conditions die in predictable ways. However, the timeframe is very uncertain and can often take years. To better manage end-of-life care for these patients, planning is needed for when acute events happen, rather than reacting to events when they have already happened. This is termed anticipatory care or advance care planning.

Advance care planning and deprescribing:

Quality of life needs to be the primary goal of management for people who are near the end of life. Polypharmacy can impede quality of life through adverse drug effects and drug–drug interactions. Enacting a deprescribing strategy is an important first step (Box).

The physician needs to ask if each medicine maintains current wellbeing or prevents symptoms. In a frail older person there is little place for drugs like statins which aim to prevent long-term cardiac or neurological events.

Box - A deprescribing strategy in frail older people at risk of dying in the foreseeable future:

Define care goals in the context of life expectancy, functional incapacity, quality of life, and patient and caregiver priorities

Ascertain all drugs taken

Identify patients at high risk of, or already experiencing, adverse drug reactions

Determine disease-specific benefit–harm thresholds that may support treatment discontinuation

Review the relative use of individual drugs

Identify drugs that may be discontinued or have their dosing modified

Implement and monitor a revised therapeutic plan with ongoing reappraisal of drug use and patient adherence

Medicines at the end of life:

Much of palliative care management is non-pharmacological. Understanding and incorporating the patient's beliefs and wishes, along with good nursing care, are cornerstones of end-of-life care. Paying close attention to the carer's needs will also help facilitate a satisfactory conclusion to the patient's life.

Evidence-based palliative care treatments, generally derived from people with cancer, are usually applicable to symptoms arising from non-malignant diseases.

➤ *Pain:*



Approximately 70% of cancer patients experience pain, as do many of those with non-malignant disease. Understanding the nature of the pain is critical in controlling it. Pain that arises from tissue damage (nociceptive pain) usually responds to simple analgesia and opioids. By contrast, pain from nerve compression, infiltration or destruction is often resistant to opioids.

Persistent pain requires regular analgesia. Paracetamol, aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) should be considered initially, unless the pain is severe on presentation. NSAIDs should be used with caution in older people, particularly as renal impairment, cardiovascular disease, gastric symptoms and hypertension are common. If there are no absolute contraindications, short courses of NSAIDs can be used to reduce pain to a point where regular Paracetamol will control it.

➤ *Opioid analgesia:*

While there is community concern about the use of opioid analgesia, it should not be withheld from people with ongoing, poorly controlled pain. Very low-dose opioids can provide excellent analgesia in frail older people with conditions like chronic osteoarthritis and spinal pain.

Drugs such as buprenorphine patches and low-dose sustained-release oxycodone provide analgesia with low exposure to opioids. Co-existing conditions like renal impairment should be considered when dosing opioids, and vigilance to identify potential toxicity is essential.

There is a wide range of opioids available. It is sensible to be familiar with three or four and know their properties well. In particular, it is important to understand the relative potency of the drugs and their route of elimination. The lowest dose of fentanyl patches, for example, is the equivalent of a daily morphine dose of 40 mg. Using it in an opioid-naïve patient is likely to cause significant toxicity. However, fentanyl is entirely excreted by the liver, so is a good choice in severe renal impairment.

While tramadol and Tapentadol bind to the mu opioid receptors, and thus are classed as opioids, they also work on noradrenaline and serotonin neurotransmitters, and so have widespread adverse effects including life-threatening serotonin syndrome.

Conversion tables and phone apps that allow rapid calculation of equivalent doses of different opioids are available. Examples include the evi-Q opioid dose calculator, the Australian and New Zealand College of Anesthetists Faculty of

Pain Medicine's Opioid Calculator and the GP Pain Help app.

➤ *Adjuvant therapies:*

The amount of opioid analgesia required can be reduced by using drugs that reduce the intensity of the cause of the pain. For example, antispasmodics (e.g. hyoscine) can reduce the impact of an obstructed hollow viscus, like the gut or the ureter. Oral steroids and NSAIDs can reduce the oedema associated with a hollow viscus obstruction and are widely used in palliative care.

Dexamethasone has less propensity to cause adverse effects than prednisolone, but long-term use leads to adverse effects. Infusions of bisphosphonates (e.g. pamidronate or zoledronic acid) can prevent pain from bony secondary tumors and lower the risk of fractures. They are also used to reverse hypercalcaemia.

➤ *Neuropathic pain:*

Neuropathic pain is frequently resistant to simple analgesics and opioids and requires adjuvants. One antiepileptic drug, pregabalin, is approved for neuropathic pain treatment. However, the dose range is enormous. Much of the neuropathic pain in older people will be managed with quite low doses. To minimize the risk of adverse effects, pregabalin



should be started at the lowest possible dose of 25 mg twice a day, and slowly titrated upwards over several days. Antidepressants, particularly low-dose tricyclic antidepressants like amitriptyline, are very useful in this situation. Similarly, a slow titration (from a minimum of 10 mg daily to a maximum of 75 mg daily) is essential to minimize adverse effects.

➤ *Dyspnoea:*

Dyspnoea, the sensation of breathlessness, may or may not be associated with hypoxia. Chronic and acute severe dyspnoea are very distressing.

Simple measures like sitting the patient up, and directing a fan onto their face or opening windows improve dyspnoea. Breathing techniques as taught by physiotherapists, and psychological therapies can be very useful. Oxygen can be used in hypoxic dyspnoea, but is no better than air in treating the sensation of chronic dyspnoea.

Sometimes drugs are necessary. Opioids have strong evidence of reducing chronic dyspnoea, and do not cause respiratory depression if introduced at low doses. Morphine sulfate pentahydrate (Kapanol), a long-acting preparation, has recently been listed on the PBS for chronic dyspnoea.

Acute episodes can be settled rapidly with sublingual Lorazepam 0.5–1mg. This is one situation where a low dose of continuous benzodiazepines may be warranted.

➤ *Nausea and vomiting:*

Nausea and vomiting should be addressed promptly. A number of treatments are available in the community, notably metoclopramide and oral haloperidol. While evaluating the cause of the nausea and treating it directly is important, haloperidol 1.5mg over 24 hours is effective regardless of the cause. Methotrimeprazine is effective but is only available through the Special Access Scheme. However, some public hospital services will have it.

➤ *Constipation:*

Constipation is ubiquitous in frail older people due to limited diet, reduced peristalsis, weakened musculature and the frequent use of opioids and anticholinergic drugs. Avoid fiber supplements as reduced peristalsis rather than lack of fiber is the principal cause. Stimulant laxatives (e.g. Senna, Bisacodyl) enhance peristalsis. The osmotic laxative Macrogol is effective and widely used.

➤ *Confusion and delirium:*

Non-drug approaches such as low lighting, familiar surroundings and people (in small numbers) are very effective in re-

ducing the impact of confusion and delirium. Once treatable causes have been excluded, oral or subcutaneous benzodiazepines such as clonazepam (oral or subcutaneous) or midazolam (subcutaneous) can be used to reduce the anxiety.

Atypical antipsychotics and haloperidol worsen the symptoms of delirium compared with placebo and have additional adverse effects.

➤ *Fatigue, anorexia and weight loss:*

Fatigue, anorexia and weight loss are very common in dying patients, particularly those with dementia or advanced cancer. Patients and their carers need to understand that these are inevitable consequences of advanced cancer and are not because of starvation.

More food, or nutritional supplements, do not reverse the problem. Some medicines can be tried if these symptoms are causing significant distress. However, multiple medicines have been tried with partial success at best. Steroids can improve appetite but are associated with a large dropout rate due to adverse effects like hyperglycaemia and gastrointestinal bleeding.

Progestogens can increase appetite and weight but carry an increased risk of oedema and thrombotic events. About



a quarter of people with end-stage cancer-related fatigue will experience improvement with methylphenidate.

Conclusion:

Most end-of-life care in the community will be delivered by primary care and other non-

specialist medical services. Anticipating likely complications and planning for them is the key to high-quality palliative care. Medicines can be very useful in minimizing symptoms, but should be used at low doses with regular patient monitoring. Anticipation of symptomatic needs, and early decisive treatment can minimize the im-

pact of symptoms in older people suffering non-malignant disease at the end of their life.

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/rational-prescribing-in-community-palliative-care>



NICE GUIDELINES VOOR AANPAK CHRONISCHE PIJN, PRIMAIR EN SECONDAIR

What you need to know:

A collaborative and supportive relationship between healthcare professional and person with chronic pain and a comprehensive person-centered assessment are central to good management, with the exception of antidepressants, initiation of pharmacological management is not recommended.

Offer supervised group exercise to people with chronic primary pain.

Chronic pain—defined as pain that lasts for more than three months—is common, debilitating, and often difficult to treat. Chronic pain is classified in ICD-11 as being either primary or secondary. In chronic primary pain there is no clear underlying condition that adequately accounts for the pain or its impact; chronic secondary pain is pain linked to an underlying condition. Clinical judgment is required to determine whether the pain is primary, secondary, or a combination of the two (box 1).

Box 1:

Identifying chronic primary pain:

Chronic primary pain has no clear underlying condition, or the pain or its impact seems to be out of proportion to any observable injury or disease. All forms of pain can cause distress and disability, but these features are particularly prominent in presentations of chronic primary pain.

The guideline is consistent with the ICD-11 definition of chronic primary pain: “Chronic primary pain is chronic pain in one or more anatomical regions that is characterized by significant emotional distress (anxiety, anger/frustration or depressed mood) or functional disability (interference in daily life activities and reduced participation in social roles).

Chronic primary pain is multifactorial: biological, psychological and social factors contribute to the pain syndrome. The diagnosis is appropriate independently of identified biological or

psychological contributors unless another diagnosis would better account for the presenting symptoms.”

This article summarizes recommendations from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline for chronic pain (primary and secondary) in people over 16 years old for use in all NHS settings where pain is managed.

The guideline, published in April 2021, covers assessment for people living with primary or secondary chronic pain and management of chronic primary pain.

Recommendations:

NICE recommendations are based on systematic reviews of best available evidence and explicit consideration of cost effectiveness. When minimal evidence is available, recommendations are based on the Guideline Committee’s experience

and opinion of what constitutes good practice. Evidence levels for the recommendations are given in italic in square brackets.

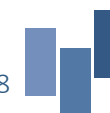
Assessing all types of chronic pain (chronic primary pain, chronic secondary pain, or both). Qualitative evidence demonstrates shortcomings in people’s experience of healthcare consultations. Evidence reviewed in the guideline highlights that the principles of best practice in supporting people with long term conditions are central in supporting people with pain.

The Guideline Committee therefore agreed that this should be addressed within the guideline and several recommendations were made for clinicians assessing people with chronic pain. The evidence demonstrated the pivotal importance of an empathic and supportive therapeutic relationship between people with pain and healthcare professionals that underpins decision making and care and support planning.

Other recommendations address developing an understanding of the experience of the person with pain and providing advice and information.

Person-centered assessment:

Offer a person-centered assessment to those presenting with chronic pain (chronic primary pain, chronic secondary pain, or both) to identify factors contributing to the pain and how the pain affects the person’s life. [Based on data from qualitative studies with moderate confidence in the evidence]



Foster a collaborative and supportive relationship with the person with chronic pain. [Based on data from qualitative studies with high confidence in the evidence]

- Thinking about possible causes for pain
- Think about a diagnosis of chronic primary pain if there is no clear underlying (secondary) cause or the pain or its impact is out of proportion to any observable injury or disease, particularly when the pain is causing significant distress and disability. [Based on the experience and opinion of the Guideline Committee (GC)]
- Recognize that chronic primary pain can co-exist with chronic secondary pain. [Based on the experience and opinion of the GC]
- Talking about pain—how this affects life and how life affects pain

Ask the person to describe how chronic pain affects their life, and that of their family, carers, and significant others, and how aspects of their life may affect their chronic pain. This might include:

- Lifestyle and day-to-day activities, including work and sleep disturbance
- Physical and psychological wellbeing
- Stressful life events, including previous or current physical or emotional trauma
- Current or past history of substance misuse

- Social interaction and relationships
- Difficulties with employment, housing, income and other social concerns. [Based on the experience and opinion of the GC]

Explore a person's strengths as well as the impact of pain on their life. This might include talking about:

- Their views on living well
- The skills they have for managing their pain
- What helps when their pain is difficult to control. [Based on the experience and opinion of the GC]

Ask the person about their understanding of their condition, and that of their family, carers, and significant others. This might include:

- Their understanding of the causes of their pain
- Their expectations of what might happen in the future in relation to their pain
- Their understanding of the outcome of possible treatments. [Based on data from qualitative studies with low confidence in the evidence and the experience and opinion of the GC]
- Developing a care and support plan

Discuss a care and support plan with the person with chronic pain. Explore in the discussions:

- Their priorities, abilities, and goals

- What they are already doing that is helpful
- Their preferred approach to treatment and balance of treatments for multiple conditions

Any support needed for young adults (16-25 years old) to continue with their education or training, if this is appropriate. [Based on the experience and opinion of the GC]

Explain the evidence for possible benefits, risks, and uncertainties of all management options when first developing the care plan and at all stages of care. [Based on data from qualitative studies with high confidence in the evidence]

Managing chronic primary pain (CPP):

The guideline makes recommendations for managing chronic primary pain. When chronic primary and secondary pain coexist, management should be guided by both the recommendations in this section and the NICE guideline for the secondary pain condition.

The guideline committee agreed that shared decisions to inform a care and support plan should be based on discussion of risks and benefits of potential options known to be effective for chronic primary pain.

There was consistent evidence of benefit for non-pharmacological approaches, which the committee agreed could be considered as treatment options according to individual needs and preferences. Evidence was particularly



strong for group exercise, which the committee agreed could be offered to all people with chronic primary pain. In contrast, the committee recommended not initiating medicines for chronic pain (with the exception of antidepressants, which can be considered after a full discussion of the benefits and harms).

The evidence review found that most medicines do not demonstrate a benefit compared with placebo in the management of chronic primary pain; some demonstrate a risk of harm, such as the risk of misuse and dependence with opioids and gabapentinoids.

Offer a supervised group exercise program to people aged 16 years and over to manage chronic primary pain. Take people's specific needs, preferences, and abilities into account. [Based on high to very low quality randomized trial data and original economic modeling]

Consider acceptance and commitment therapy or cognitive behavioral therapy for pain for people aged 16 years and over with chronic primary pain delivered by healthcare professionals with appropriate training. [Based on moderate to low quality randomized trial data]

Consider a single course of acupuncture or dry needling, within a traditional Chinese or Western acupuncture system, for people aged 16 years and over to manage chronic primary pain, but only if the course:

- Is delivered in a community setting and

- Is delivered by a healthcare professional at band 7 equivalent or lower with appropriate training and
- Is made up of no more than 5 hours of healthcare professional time (the number and length of sessions can be adapted within these boundaries) or
- Is delivered by another healthcare professional with appropriate training and/or in another setting for equivalent or lower cost. [Based on moderate to very low quality randomized trial data with a large number of participants and original economic modeling]

Do not offer any of the following to people aged 16 years and over to manage chronic primary pain because there is no evidence of benefit:

- TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation)
- Ultrasound therapy
- Interferential therapy. [Based on high to very low quality randomized trial data with a small number of participants and the experience and opinion of the GC]

Consider an antidepressant—either amitriptyline, citalopram, duloxetine, fluoxetine, paroxetine, or sertraline—for people aged 18 years and over to manage chronic primary pain, after a full discussion of the benefits and harms. [Based on high to very low quality randomized trial data]

If an antidepressant is offered to manage chronic primary pain, explain that this is because these medicines may help with quality of life, pain, sleep, and psychological distress, even in the absence of a diagnosis of depression. [Based on high to very low quality randomized trial data]

Do not initiate any of the following medicines to manage chronic primary pain in people aged 16 years and over:

- Antiepileptic drugs, including gabapentinoids, unless gabapentinoids are offered as part of a clinical trial for complex regional pain syndrome (see research recommendations)
- Antipsychotic drugs
- Benzodiazepines
- Corticosteroid trigger point injections
- Ketamine
- Local anesthetics (topical or intravenous), unless as part of a clinical trial for complex regional pain syndrome (see research recommendations)
- Local anesthetic-corticosteroid combination trigger point injections
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Opioids
- Paracetamol. [Based on high to very low quality randomized trial data and the experience and opinion of the GC]



If a person with chronic primary pain is already taking any of the medicines in the recommendation above, review the prescribing as part of shared decision making: explain the lack of evidence for these medicines for chronic primary pain and agree a shared plan for continuing safely if they report benefit at a safe dose and few harms or explain the risks of continuing if they report little benefit or significant harm and encourage and support them to reduce and stop the medicine if possible.[Based on the experience and opinion of the GC]

When making shared decisions about whether to stop antidepressants, opioids, gabapentinoids, or benzodiazepines, discuss with the person any problems associated with withdrawal. [Based on the experience and opinion of the guideline committee]

Implementation:

The guideline highlights the lack of evidence of effectiveness for most medicines for chronic primary pain, and the risk of harms. Healthcare professionals should be supported in managing challenging conversations with people with

chronic primary pain when explaining this evidence.

This can be assisted through having a better understanding of people's previous experiences of unsatisfactory interactions and a clearer understanding of the lack of efficacy of some commonly used treatments. For people already receiving treatments, healthcare professionals also need to be appropriately skilled to facilitate deprescribing of medicines where appropriate.

<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n895>



BLOWEN VOOR OUDEREN MET EEN MEDISCHE INDICATIE? IS HET VEILIG?

The disease conditions investigated were classified into broader subgroups for analysis purpose as neurodegenerative (Alzheimer disease, Parkinson disease, Huntington disease, amyotrophic lateral sclerosis), multiple sclerosis, motor neurone disease, pain (neuropathic pain), cancer (cancer or chemotherapy-related anorexia, pain, or nausea/vomiting), and others (type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, fibromyalgia, raised intraocular pressure, cervical dystonia, healthy, pancreatitis, obstructive sleep apnoea, and Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease).

Background:

Cannabinoid-based medicines (CBMs) are being used widely in the elderly. However, their safety and tolerability in older adults remains unclear. We aimed to conduct a systematic review and meta-analysis of safety and tolerability of CBMs in adults of age ≥ 50 years.

Methods and findings:

A systematic search was performed using MEDLINE, PubMed, EMBASE, CINAHL PsychInfo, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov (1 January 1990 to 3 October 2020). Randomized clinical trials (RCTs) of CBMs in those with mean age of ≥ 50 years for all indications, evaluating the safety/tolerability of CBMs where adverse events have been quantified, were included. Study quality was assessed using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment,

Development, and Evaluation) criteria and Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) guidelines were followed.

Two reviewers conducted all review stages independently. Where possible, data were pooled using random-effects meta-analysis. Effect sizes were calculated as incident rate ratio (IRR) for outcome data such as adverse events (AEs),

serious AEs (SAEs), and death and risk ratio (RR) for withdrawal from study and reported separately for studies using tetrahydrocannabinol (THC), THC:cannabidiol (CBD) combination, and CBD. A total of 46 RCTs were identified as suitable for inclusion of which 31 (67%) were conducted in the United Kingdom and Europe. There were 6,216 patients (mean age 58.6 ± 7.5 years; 51% male) included in the analysis, with 3,469 receiving CBMs.

Compared with controls, delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)-containing CBMs significantly increased the incidence of all-cause and treatment-related AEs: THC alone (IRR: 1.42 [95% CI, 1.12 to 1.78]) and (IRR: 1.60 [95% CI, 1.26 to 2.04]); THC:CBD combination (IRR: 1.58 [95% CI, 1.26 to 1.98]) and (IRR: 1.70 [95% CI, 1.24 to 2.33]), respectively. IRRs of SAEs and deaths were not significantly greater under CBMs containing THC with or without CBD. THC:CBD combination (RR: 1.40 [95% CI, 1.08 to 1.80]) but not THC alone (RR: 1.18 [95% CI, 0.89 to 1.57]) significantly increased risk of AE

related withdrawals. CBD alone did not increase the incidence of all-cause AEs (IRR: 1.02 [95% CI, 0.90 to 1.16]) or other outcomes as per qualitative synthesis.

AE-related withdrawals were significantly associated with THC dose in THC only [QM (df = 1) = 4.696, p = 0.03] and THC:CBD combination treatment ([QM (df = 1) = 4.554, p = 0.033]. THC-containing CBMs significantly increased incidence of dry mouth, dizziness/light-headedness, and somnolence/drowsiness. Study limitations include inability to fully exclude data from those < 50 years of age in our primary analyses as well as limitations related to weaknesses in the included trials particularly incomplete reporting of outcomes and heterogeneity in included studies.

Conclusions:

This pooled analysis, using data from RCTs with mean participant age ≥ 50 years, suggests that although THC-containing CBMs are associated with side effects, CBMs in general are safe and acceptable in older adults. However, THC:CBD combinations may be less acceptable in the dose ranges used and their tolerability may be different in adults over 65 or 75 years of age.

Author summary:

Why was this study done?

Use of cannabinoid-based medicines (CBMs) has been growing steadily in recent years, including



in the elderly. However, their safety and tolerability in older adults remains unclear.

With increasing interest in the use of CBMs in older people and growing unlicensed use, there is a particular need to examine their safety and tolerability in older adults.

We analyzed data on safety and tolerability from previously published double-blind, randomized controlled trials (RCT) using delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), the common constituents of most CBMs, alone or in combination, to examine their effect on older adults.

What did the researchers do and find?

We pooled data from 46 published RCTs (with information from 6,216 patients; with mean participant age ≥ 50 years) on adverse events, serious adverse events or death, and withdrawal from study. We also examined the relationship between the dose of THC used in THC-containing CBMs and the incidence of adverse consequences in older adults.

Our results suggest that compared with the control condition, treatment with THC-containing CBMs was associated on average with significantly greater incidence of all-cause and treatment-related adverse events.

There was no significant increase in the incidence of serious adverse events or death with

any CBMs. The risk of withdrawal from study was increased only in those receiving THC:CBD combination treatment, and this was related to THC dose.

What do these findings mean?

These findings suggest that CBMs in general are safe and acceptable in older adults.

Our findings that THC-containing CBMs are associated with side effects and that THC:CBD combinations may be less acceptable at the dose ranges typically used in RCTs is critical to prescribing in older people.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003524>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



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: <https://www.mchinfo.be/nascholingskalender/>).

Graag informeren wij hierbij dat de **middagnascholing MCH van 8 juni**, de **avondnascholing MCH van 17 juni** en de **avondnascholing PUK (MCH W.O.) van 24 juni**, online zullen doorgaan **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/>

U vindt in deze WT ook ons jaarlijks dankwoord (pag 35) aan al onze sprekers, moderatoren voor hun inzet tijdens dit toch wel ongewone nascholingsjaar, waarin de webinars ook een plek hebben gevonden.

Mededeling van het RIZIV (bron: Alert RIZIV noreply@riziv-inami.fgov.be, dd. 10/05/2021)

COVID-19 : uitzonderlijke maatregelen van de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen

[COVID-19 : Aanmoedigingspremie voor personen die in ziekenhuizen, in medische huizen en als thuisverpleegkundigen werken, en voor huisartsen in opleiding in een huisartsenpraktijk](#)

Huisartsen in opleiding die van 1 september tot 30 november 2020 aan de slag waren in een huisartsenpraktijk, ontvangen ook een uitzonderlijke bonus als dank voor hun werk tijdens de tweede COVID-19-golf.



MCH bedankt!

Het werkjaar 2020-2021 - de Werkgroep Huisartsen MCH, de Middagnascholingen MCH, de PUK-bijeenkomsten, de nascholingen te Neerijse, de Avondseminarie voor Huisartsen KU-Leuven – werd afgesloten met de laatste samenkomsten in de maand juni.

Door de overschakeling naar webinars tijdens het coronajaar wensen wij bij deze gelegenheid alle sprekers, moderators extra te bedanken voor hun medewerking en aanwezigheid voor de aandacht en de belangstelling en de medewerkers voor hun inzet!

Prof. dr. Bert Aertgeerts
Prof. dr. Petra De Haes
Prof. dr. Martin Hiele
Prof. dr. Ives Hubloue
Prof. dr. Em Patrick Ferdinande
Prof. dr. Patrick Neven
Prof. dr. Arne Neyrinck
Prof. dr. Ann Mertens
Prof. dr. Wouter Meersseman
Prof. dr. Diethard Monbaliu
Prof. dr. Thomas Vanasssche
Prof. dr. Frank Van der Aa
Prof. dr. Pascal Van Bleyenbergh
Prof. dr. Rita Van Damme-Lombaerts
Prof. dr. Birgitte Schoenmakers

Prof. dr. Marc Quiryren
Apr. Christophe Indevuyt
Dr. Katleen Claes
Dr. Paul Corty
Dr. Tom De Baere
Dr. Karel De Koker
Dr. Luc De Pelecijn
Dr. Ilja Depoortere
Dr. Caroline De Wulf
Dr. Veerle Fonteyn
Dr. Silency Han
Dr. Laetitia Kubasiewicz
Dr. Michel Libert
Dr. Noël Mortier
Dr. Annke Nelde

Dr. Heleen Poot
Dr. Willem Raat
Dr. Marlies Salaert
Dr. Liesbeth Smets
Dr. Geert Van Boxem
Dr. Jacqueline Van De Walle
Dr. Jan Vanleeuwe
Dr. Els Van Nieuwenhuysen
Dr. Inge Van Wambeke
Dr. Jan Walraet
Mevr. Els Deboutte
Mevr. Anja Jacobs
Mevr. Nathalie Jacquet
Mevr. Ann Van der Speeten

Voor al uw vragen rond accreditering en erkenningsnummers of nazicht van uw accrediteringsdossier (na afspraak) kan u het secretariaat MCH Focus contacteren op het tel.nr. 016/31.01.78 of via e-mail: focus@mchinfo.be

In de W.T.–september 2021 zal U het nieuwe nascholingsprogramma van het academiejaar 2021-2022 vinden.

Hartelijk dank aan alle nascholingsverantwoordelijken en moderatoren voor hun medewerking tijdens het afgelopen werkjaar. Aan allen een deugddoende vakantie toegewenst!

Prof. dr. Birgitte Schoenmakers,
Voorzitter commissie Permanente Vorming

