



WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

verschijnt maandelijks - maart 2021 

nr 367



Inhoudsopgave

Strijd om het gelijk	2
Nascholingsprogramma academiejaar 2021	3
Medische artikels	6
Rubriek Maag-Darmziekten	6
Rubriek Seksuologie / Medische Ethiek	10
Rubriek Medische Historiek / Virologie	14
Rubriek Vasculaire Aandoeningen	18
Rubriek Neonatologie	21
Rubriek Dagelijkse Praktijk / Psychiatrie	22
Medicamenteuze behandeling covid-19.....	24
CARDIOVASCULAIR	28
ENDOCRINOLOGIE	30
FARMACOLOGIE.....	31
HEELKUNDE	37
PNEUMOLOGIE	38
REUMATOLOGIE	39
UROLOGIE.....	42
Rubriek INFO KORT	44
We vieren het zilveren jubileum van dr. Leslie Vander Ginst en dr. Willy Storms	45

Strijd om het gelijk

Het gekissebis tussen wetenschappers die zinnige dingen kunnen vertellen over vaccins en antivaxers loopt soms de spuigaten uit. Dat bleek eens te meer tijdens een recent debat in De Zevende Dag. Opnieuw was duidelijk dat wetenschappers helemaal niet gewend zijn om een discussie aan te gaan met mensen die geen argumenten hebben. Wetenschappers horen niet thuis in die biotoop.

Ook in de wetenschappelijke wereld zijn natuurlijk meningsverschillen en bestaan verschillende opinies. Die komen elkaar tegen op congressen en in wetenschappelijke tijdschriften. En ja, het gebeurt geregeld dat een wetenschapper ruitelijk moet toegeven dat de theorie van een collega nieuwer en ook beter is. Voortschrijdend inzicht heet dat tegenwoordig.

Maar antivaxers maken ook steeds weer gebruik van linke trucs om de kern van het debat uit de weg te gaan. Zij stellen de essentie van de wetenschap in vraag of de gebruikte technieken. Zelfs betrouwbare factcheck wordt weggewuifd en verdacht gemaakt. Desnoods wordt het licht van de zon ontkend.

Daarom was het geen goed idee om op pakweg een kwartier tijd een televisiedebat te organiseren over de voor- en tegen's van een vaccin tegen corona. In die tijdspanne kon de viroloog met dienst onvoldoende weerwerk bieden tegen de onzin die werd verteld. Zelfs naakte en bekende cijfers werden verdraaid. Zeker als het debat verzandt in techniciteit wordt het voor de kijker helemaal moeilijk om te volgen. "Liegen, liegen, er blijft altijd wat van over" luidt het gezegde. (Vrij naar Bacon of was het Voltaire?).

Alhoewel antivaxers een kleine minderheid zijn, kunnen zij heel wat invloed uitoefenen op de vrij grote groep twijfelaars. 'Confirmation bias' heet dat fenomeen: de gedachtegang van de twijfelaars wordt versterkt door de uitspraken van de antivaxers. Dat fenomeen speelt ook bij Facebook, de uitvinder van 'confirmation bias' als het ware, dat aangeboden nieuws selecteert in functie van de voorkeuren van de gebruiker. Wanneer dan nog een forum wordt geboden op een betrouwbaar medium, zoals bijvoorbeeld de openbare omroep, wordt automatisch het aureool van de antivaxers versterkt.

Moet de openbare omroep in het kader van de vrije meningsuiting ook een forum bieden aan de antivaxers? Niet dus, zeker niet wanneer dat gebeurt in een kort en mank debat dat de twijfelaars in de richting van weigeraars duwt. En de groepsimunititeit die al precair zal zijn in gevaar brengt.

Een ander fenomeen is de penetratie op internet en de folders die worden verspreid. Zelfs de hesjes zijn al verkrijgbaar. Sommigen deinzen er niet voor terug feiten en cijfers te vervalsen, citaten uit hun verband te rukken en zelfs vervalst beeldmateriaal te plaatsen. Angst voor het vaccin verspreiden en in stand houden is een ander beproefd en zeer effectief middel.

Wie zijn eigenlijk die antivaxers? Sommigen hebben een religieuze achtergrond die eerder aan sektevorming doet denken. Merkwaardig genoeg zijn er ook hoogopgeleiden bij, van wie men zou denken dat zij een logisch en kritisch denkvermogen hebben.

Waarom blijven zij dan zo overtuigd van de soms bizarre ideeën? Wellicht zijn ze zo verankerd in het milieu en in de ideeën dat ze gewoonweg niet terug kunnen zonder gezichtsverlies.

Waarom maken antivaxers er zo een halszaak van hun fake nieuws en angst te verspreiden? Bij alle nieuws dat wordt verspreid heb ik nogal eens de neiging mij af te vragen: wie zegt wat en waarom? Wat is de inzet van de strijd om het gelijk?

Wie financiert bijvoorbeeld een zeer duur krantje (120 g, matglanzend, vierkleurendruk) dat ik in de bus kreeg? Wie betaalt de professionele studio waarin een langdurige film tegen het vaccin werd opgenomen? Te zien op internet.

Moet men dan een complot zoeken achter de complotdenkers? Foei, om zoiets te durven denken.

Dr. Karel DE KOKER
bestuurder MCH

Nascholingsprogramma academiejaar 2021

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

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

- 18.03.2021 Titel: Euthanasie in de praktijk.
Spreker: dr. Michel Libert, huisarts, LEIF-arts
Moderator: Prof. Dr. Brigitte Schoenmakers
- 20.05.2021 Titel: Pediatrische pitfalls.
Spreker: dr. Inge Van Wambeke, pediatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven
- 17.06.2021 Titel: Chronisch nierlijden: aandachtspunten in de praktijk.
Spreker: dr. Kathleen Claes, nefrologie UZ Leuven
Moderator: Prof. dr. Rita Van Damme – Lombaerts, pediater MCH Leuven

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

- 09.03.2021 Titel: De behandeling van cholesterol op basis van casuïstiek: toepassing van de nieuwe richtlijnen in de klinische praktijk.
Spreker: Prof. dr. Ann Mertens, endocrinologie UZ Leuven
Moderator: Prof. Dr. Brigitte Schoenmakers
- 11.05.2021 Titel: Stapelingsziekten
Spreker: Prof. dr. Wouter Meersseman, internist UZ Leuven
Moderator: dr.
- 08.06.2021 Titel: Labo anno 2021.
Spreker: dr. Ilja Depoortere, arts klinisch bioloog MCH
Moderator: dr.

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

- 25.03.2021 ~~GEANNULEERD~~ Titel: Dermatologische letsels als teken van onderliggende pathologie.
~~Sprekers: dr. Heleen Poot, dr. De Wulf Caroline, dermatologie MCH Wezembeek-Oppeem~~
~~Moderator: dr. Jan Walraet~~
- 22.04.2021 Titel: Top 5 van de urgenties in de 1ste lijn.
Spreker: prof. dr. Ives Hubloue, UZ Brussel
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.05.2021 Titel: (On)nuttige medicatie bij geriatrische patiënten.
Spreker: dr. Annke Nelden, geriatrie H.Hartziekenhuis Leuven
Moderator: dr. Jan Vanleeuwe
- 24.06.2021 Titel: TBD –Dagdromen over geneeskunde.
Spreker: prof. Ignaas Devisch, professor in medische filosofie en ethiek, U Gent
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:
- 2021 Titel:
Spreker:
Moderator:
Locatie:

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

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

LEUVENSE DAGEN “

Data: NOG TE BEPALEN

(programma in voorbereiding: kan aangevraagd worden op secretariaat

Academisch Centrum voor HA-Geneskunde, mevr. Monique Smets,

tel. 016/33.74.68).

Uitnodiging volgt.

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

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

Medische artikels

RUBRIEK MAAG-DARMZIEKTEN

DE (MOGELIJKE) ROL VAN PREOPERATIEVE CHEMOTHERAPIE BIJ EEN LOKAAL UITGEBREID COLONCARCINOOM

Met een incidentie van meer dan 15.000 patiënten per jaar was darmkanker in 2016 in Nederland het meest voorkomende type kanker na huidkanker. De vergrijzing enerzijds, maar vooral ook de introductie van het bevolkingsonderzoek hebben geleid tot een toename van de incidentie: het bevolkingsonderzoek heeft als doel om hooggradige poliepen te verwijderen en om darmkanker in een vroeger stadium te ontdekken.

Er wordt echter bij 10-15% van de patiënten een lokaal uitgebreid coloncarcinoom ontdekt dat in een ander orgaan doorgroeit.

Casus:

Een vitale vrouw, 48 jaar oud, met een blanco voorgeschiedenis, komt bij de huisarts wegens mictieklachten:

Verdere evolutie:

- De mictieklachten houden aan en ze heeft nu ook een stolsel uitgeplast.
- In deze context wordt ze drie maanden na het eerste contact verwezen naar de uroloog.

CT-scan van het abdomen:

- Onder in de buik is er een grote tumor van een nog onduidelijke origine.
- Deze zit vast aan darmlissen, de blaas en mogelijk de uterus.
- Er zijn bilateraal ook grote iliacale lymfeklieren zichtbaar.

Cystoscopie:

Men ziet een beeld dat lijkt op een grote solide tumor in de achterwand van de blaas.

Coloscopie:

Toont een niet-obstruerende tumor in het caecum.

Histopathologisch onderzoek:

Een bipt van de tumor toont een adenocarcinoom.

Vermoedelijke diagnose:

Een primair carcinoom van de blaas of urachus met colorectale doorgroei.

Verder verloop:

- Er volgt een verwijzing naar een oncologisch expertisecentrum, waar de casus multidisciplinair besproken wordt.

- Conclusie is dat de tumor uitgaat van het caecum en doorgroeit in blaas en uterus.
- Een behandeling met chemotherapie (capecitabine en oxaliplatin) wordt geadviseerd, gevolgd door chirurgische resectie van de tumor.

Verdere controle:

- Men ziet 3 maanden na aanvang van de chemotherapie op de CT-scan van het abdomen een afname van de tumor-massa.
- De pathologische klieren zijn ook kleiner geworden.

Verdere aanpak:

- Patiënte krijgt een hemicolectomie rechts en een en bloc resectie van het blaasdak, de uterus en de adnexe.
- Bij histopathologisch onderzoek van het resectiepreparaat ziet men een goed tot matig gedifferentieerd adenocarcinoom (ypT4bNo) dat radicaal verwijderd is.
- Het postoperatieve verloop wordt door chyluslekkage gecompliceerd.

Patiënte kan zes dagen na de operatie in goede conditie uit het ziekenhuis ontslagen worden. Zij geeft bij controle na 3 maanden aan dat de mictieklachten verdwenen zijn.

Radicale resectie:

Het is niet ongewoon dat een tumor die uitgaat van het caecum of het sigmoïd gezien de anatomische ligging doorgroeit in de blaas.

Het is van belang dat de tumor radicaal verwijderd wordt om de ziektevrije overleving en de kans op het behoud van de blaas te vergroten.:

- Uit een beperkt aantal studies blijkt dat chemotherapie voorafgaand aan een operatie tot tumoren leidt die beter te resekeren zijn.
- Preoperatieve chemotherapie is ook bij patiënten met een maagcarcinoom, lokaal uitgebreid mammacarcinoom of oesofaguscarcinoom effectief gebleken.

In het geval van de casus leidde chemotherapie voorafgaande aan de operatie tot een radicale resectie van de tumor en een recidiefvrij beloop:

- Er kon dan ook een blaas sparende operatie uitgevoerd worden, zodat het aanleggen van een neoblaas met urinestoma overbodig was.
- Kan ook gebeuren dat de tumormassa onvoldoende afneemt door de chemotherapie, waardoor een uitgebreidere operatie alsnog noodzakelijk is.

- Zo'n operatie gaat gepaard met een hoger risico op postoperatieve morbiditeit en een verminderde kwaliteit van leven.

Multidisciplinaire aanpak:

Bovenstaande casus toont het belang aan van een multidisciplinaire aanpak bij patiënten met een lokaal uitgebreid coloncarcinoom:

- Volgens de richtlijn 'Colorectaal carcinoom' moet er bij onduidelijkheid of een lokaal uitgebreid coloncarcinoom primair resectabel is overwogen worden om de casus voor te leggen aan een multidisciplinair team in een oncologisch expertisecentrum.
- Zulk team kan dan beoordelen welke behandelopties er zijn.

In het geval van de casus leidde de beoordeling door het multidisciplinaire team tot een ander inzicht:

- Er was namelijk sprake van een carcinoom van het caecum dat in blaas en uterus doorgroeide.
- Aanvankelijk dacht men immers aan een primair carcinoom van de blaas of urachus met colorectale doorgroei.

Nadelen van preoperatieve chemotherapie:

Er is dus slechts een beperkt aantal studies uitgevoerd naar het effect van chemotherapie voorafgaand aan de chirurgische resectie van een lokaal uitgebreid coloncarcinoom. Dit heeft voor een deel te maken met de mogelijke nadelen van preoperatieve chemotherapie:

- De tumor kan in de tijd tussen de chemotherapie en de operatie doorgroeien of metastaseren.
- De tumor kan ook de darm obstrueren, waardoor een spoedoperatie nodig is en bij sommige patiënten tijdelijk een devierend stoma moet aangelegd worden, kwestie van de darmpassage te kunnen waarborgen.

Een spoedingreep gaat bovendien gepaard met een hogere morbiditeit en mortaliteit dan een electieve ingreep.

De chemotherapie gaat daarnaast zelf ook gepaard met bijwerkingen en complicaties, waarbij de operatie bij sommige patiënten moet uitgesteld worden.

Nog een nadeel is dat op basis van beeldvormend onderzoek moeilijk te zeggen valt of een tumor daadwerkelijk in een ander orgaan doorgroeit of dat er sprake is van benigne adhesies:

- Mogelijk valt daardoor het histopathologische stadium van de tumor ten onrechte te laag of te hoog uit.
- In dat laatste geval worden patiënten met chemotherapie behandeld, terwijl daar in feite geen strikte indicatie voor bestaat.

Besluit:

Chemotherapie voorafgaand aan de ingreep kan bij patiënten met een coloncarcinoom met doorgroei in de blaas resulteren in een radicale resectie en een langdurig recidiefvrij beloop, zelfs met behoud van de blaas.

Uit toekomstige studies zal moeten blijken of preoperatieve chemotherapie tevens leidt tot een duidelijk overlevingsvoordeel t. o. v. de reguliere behandeling.

VALKUIL VAN DIT ARTIKEL

Deze succesvolle casus, en zo zijn er nog meerdere, kan ertoe leiden dat de combinatie van chemotherapie en een operatie bij patiënten met een irresectabel T₄-coloncarcinoom vaker gaat toegepast worden in de dagelijkse praktijk:

- Als zorgverleners zijn we heel goed in het omarmen van potentieel veelbelovende interventies.
- Voorbeelden van medische interventies die (te) snel in de dagelijkse praktijk zijn ingevoerd, nog voordat de meerwaarde ervan op voldoende grote schaal gebleken is, zijn er genoeg.

Chemotherapie gevolgd door chirurgie bij patiënten met een irresectabel T₄-carcinoom zou niet de standaard moeten zijn zolang de uitslagen van grootschalige onderzoeken nog niet bekend zijn.

Inductie-chemotherapie:

Chemotherapie toepassen voorafgaand aan een ingreep kan gebeuren met 2 verschillende bedoelingen: zo spreekt men van de neo-adjuvante en de inductie-chemotherapie.

Bij de neo-adjuvante vorm is het eerste doel het behandelen van micrometastasen:

Is het onduidelijk of een lokaal uitgebreid coloncarcinoom primair resectabel is, dan moet men overwegen om de casus voor te leggen aan een

- Hier mee probeert men winst in progressievrije en totale overleving te boeken.
- Men beschouwt de chemotherapie en de operatie hier als 2 onlosmakelijke onderdelen van de behandeling.
- Na de operatie volgt er gewoonlijk geen responsevaluatie, omdat de operatie in principe altijd plaatsvindt.

Bij de inductie-chemotherapie ligt dit anders:

- De chemotherapie heeft hierbij het doel om de massa van een (meestal lokaal) irresectabele tumor zodanig te verkleinen dat resectie mogelijk wordt.
- Het hangt dus bij deze aanpak af van de respons op de chemotherapie of er een operatie zal volgen.

Bij diverse vormen van maligniteit heeft inductie-chemotherapie gevolgd door een in opzet curatieve chirurgische ingreep een bewezen meerwaarde en dan spreken we bvb. van een maagcarcinoom, een lokaal gevorderd blaascarcinoom of een 'borderline' resectabel of lokaal gevorderd pancreascarcinoom.

Uit een recent cohortonderzoek blijkt dat inductie-chemotherapie niet altijd leidt tot een resectabele tumor:

multidisciplinair team in een oncologisch expertisecentrum.

Ned Tijdschr Geneeskd 7 augustus 2020 pag. 20-24.

- 24,1% van de patiënten met een 'borderline' resectabel pancreascarcinoom kon na de inductie-chemotherapie geopereerd worden met curatieve intenties.
- Dit percentage lag bij de patiënten met een lokaal gevorderd pancreascarcinoom lager, namelijk 9%.

Voorlichting:

Als er cijfers beschikbaar komen van de succes-kansen op de lange termijn van inductie-chemotherapie gevolgd door een operatie bij patiënten met een irresectabel T₄-carcinoom, dan zou dat heel mooi uitkomen: wanneer deze patiënten een beslissing moeten nemen over deze behandeling zouden deze cijfers van grote waarde zijn. Men zou bij de individuele patiënt een afweging kunnen maken van de voor- en nadelen van de behandeling, als grootschalige onderzoeken daadwerkelijk een meerwaarde laten zien.

Men moet daarbij rekening houden met het gegeven dat onderzoeken vrijwel altijd onder gezonde en relatief fitte patiënten uitgevoerd worden:

- Het is dus niet denkbeeldig dat lang niet alle patiënten met een irresectabel T₄-

coloncarcinoom baat zullen hebben bij inductie-chemotherapie gevolgd door een operatie.

- Deze behandeling is immers intensief en kan tot veel problemen leiden, zelfs tot vervroegd overlijden.

Het is ontzettend belangrijk bij inductie-chemotherapie gevolgd door een operatie dat patiënten op de hoogte zijn van de daadwerkelijke intentie van de behandeling en dat zij zich realiseren dat er een kans bestaat dat de beoogde doelen niet gehaald worden:

- Het is niet slecht om daarnaast te benadrukken dat niet-behandelen ook een optie is.

- Enquêteonderzoek van de Nederlandse federatie van Kankerpatiënten organisaties toont aan dat bij de huidige besluitvorming lang niet alle patiënten de optie van niet-behandelen te horen krijgen.

De zorgverlener is bovendien niet altijd op de hoogte van wat patiënten in het dagelijks leven belangrijk vinden: zo is er een onderzoek onder patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom dat liet zien dat patiënten die bij de medische besluitvorming actief betrokken waren, minder vaak agressieve therapieën ondergingen dan patiënten die hierbij minder of niet actief betrokken waren. Er is re-

cent overigens gebleken dat radiotherapie ook toegepast kan worden bij patiënten met een irresectabel T₄-coloncarcinoom.

Dit alles onderstreept het belang van een multidisciplinaire aanpak.

Besluit:

Een irresectabel T₄-coloncarcinoom kan dus met behulp van chemotherapie resectabel gemaakt worden, maar het is duidelijk dat dit niet bij elke patiënt lukt en laat dit dus ook duidelijk zijn voor de patiënt himself !

Ned Tijdschr Geneeskd 7 augustus 2020 pag. 25-27.

RUBRIEK SEKSUOLOGIE / MEDISCHE ETHIEK

INGREEP AAN HET HYMEN: VERDEDIGBAAR OF JUIST NIET ?

Vraagstelling is of artsen mogen ingaan op de vraag van een vrouw voor herstel van haar maagdenvlies:

Op ministerieel vlak zijn er in Nederland ter zake nogal wat objecties:

- De ingreep zou niet deugen, is kwalijk en men zou er vanaf moeten.
- Anderzijds kan men stellen dat er onvoldoende argumenten bestaan voor een verbod op maagdenvliesherstel.

Het hymen is in feite geen vlies en zegt niets over maagdelijkheid:

- Daarom gebruiken we hierna de meer neutrale term 'ingreep aan het hymen'.
- In feite is deze term ook niet volledig juist.

Probleemstelling:

De vraag om een ingreep aan het hymen gebeurt doorgaans voorafgaand aan de huwelijksnacht:

- De vraagstelling komt van de vrouwen zelf of wordt gedreven door hun omgeving.
- Gaat om het principe dat ze moeten bloeden tijdens de 'eerste' geslachts-gemeenschap, kwestie van een bewijs te hebben van de maagdelijkheid van de vrouw.

Dit idee en principe leeft bij veel mensen die hun wortels hebben in het Midden-Oosten, delen van Afrika en Azië en in enkele joodse en christelijke gemeenschappen.

Enkele cijfers:

Er zijn geen precieze cijfers bekend, maar volgens recent Nederlands onderzoek zijn er daar jaarlijks duizenden vrouwen die informeren naar ingrepen aan het hymen, en zijn er honderden die zich laten behandelen:

- In Nederland werden in 2018 in ieder geval zo'n 120 ingrepen uitgevoerd.
- Uit eerdergenoemd onderzoek bleek ook dat de vrouwen die zo'n ingreep aanvragen, meerderjarig zijn.

Voor de verdere beschouwing alhier wordt er van uitgegaan dat de dame meerderjarig en wilsbekwaam is, dat zij zelf om de ingreep vraagt en dat die voor eigen rekening is.

Betreft het een vorm van besnijdenis ?

Men suggereert soms dat een ingreep aan het hymen een vorm is van meisjes- of vrouwenbesnijdenis (vrouwelijke genitale verminking, VGV) zou zijn, en om die reden verboden zou moeten worden:

- Het is inderdaad zo dat ingrepen aan het hymen onder type 4 van de WHO-definitie van VGV vallen.

- Betreft 'alle andere schadelijke handelingen aan de vrouwelijke geslachtsorganen om niet-medische redenen, zoals prikken, piercings, kerven, schrapen en wegbranden'.

Het feit echter dat iets valt onder deze definitie is nog geen argument voor een verbod.

Onder deze definitie vallen immers ook labia-correcties of genitale piercings en deze zijn bij volwassenen toegestaan, zolang mensen daar zelf weloverwogen om verzoeken.

Schadelijkheid ?

Dat de ingreep schadelijk zou zijn is een ander argument, maar ook dit argument overtuigt niet:

- Immers, alle invasieve medische ingrepen leveren schade op aan het lichaam.
- Deze schade wordt gerechtvaardigd door een medisch of psychosociaal belang van de betrokkene.
- Bij een medisch niet-geïndiceerde ingreep geschiedt rechtvaardiging door een vrijwillig en wel overwogen verzoek van de betrokkene.

Invasieve (cosmetische) ingrepen, ook die aan de genitalia, houden altijd een vorm van fysieke schade in:

- Dit wordt echter door de betrokkene niet als schade ervaren.

- Kan ook zijn dat de schade gerechtvaardigd wordt door een wel overwogen wens naar de betreffende ingreep.
- We spreken dan bvb.: over een labia-correctie', borstvergroting of neuscorrectie'.

Het is in deze context opvallend dat er wel ingrepen aan het hymen zijn opgenomen in de 'Actieagenda schadelijke praktijken', maar jongensbesnijdenis niet:

- Jongensbesnijdenis is in feite een schadelijke, onomkeerbare inbreuk op de lichamelijke integriteit van het minderjarige kind, die levenslange gevolgen heeft.
- Jongensbesnijdenis wordt zonder toestemming of verzoek van de betrokkene uitgevoerd, dit in tegenstelling tot een ingreep aan het hymen, waar een meerderjarige vrouw zelf om verzoekt.
- Moreel en juridisch gezien is dit een cruciaal verschil.

Ingrepen aan het hymen zijn in vergelijking met andere ingrepen bij volwassenen aan de genitalia ook niet het meest ingrijpend of schadelijk:

- Zo zijn labiacorrecties bvb.: irreversibel, terwijl ingrepen aan het hymen dat niet zijn.
- M.a.w. als ingrepen aan het hymen op grond van schadelijkheid verboden zouden moeten worden, dan houdt dit in dat dit verbod ook voor andere cosmetische ingrepen zou moeten gelden.

Dat iets medisch gezien schadelijk is, is dus geen argument voor een verbod:

- Deze schadelijkheid is wel een argument voor het toetsen van de vrijwilligheid van het verzoek.
- Geldt ook voor het geven van juiste informatie over voor- en nadelen en het eventueel aanbieden van minder ingrijpende alternatieven.

Er geldt zelfs een verzwaarde informatieplicht in geval van ingrepen aan het hymen, omdat er immers geen medische noodzaak is:

- Deze verzwaarde informatieplicht geldt ook voor klinieken die zich specifiek richten op deze ingrepen.
- Op dit punt zou de inspectie Gezondheidszorg en Jeugd dan ook handhavend kunnen optreden.

Vrijwillig of gedwongen ?

Uitzonderingen buiten beschouwing gelaten mogen artsen enkel ingaan op een verzoek om een ingreep als dat verzoek vrijwillig en weloverwogen door de betrokkene zelf gedaan wordt:

- Kunnen vrouwen echter wel vrijwillig om een ingreep aan het hymen vragen of worden zij door hun omgeving daar altijd toe gedwongen ?
- Gaat om een empirische vraag die men niet met ja of nee op voorhand kan beantwoorden.

Er zou dus sprake kunnen zijn van dwang, maar dan levert dat nog geen argument op voor een verbod: betreft louter een argument om te toetsen hoe vrijwillig en overwogen het verzoek is. Dat gebeurt ook net zo bij andere medisch niet-noodzakelijke ingrepen, waarbij dwang mogelijk is, zoals borstvergrotingen of labiacorrecties.

Vrouwen kunnen immers ook bij deze ingrepen onder druk gezet worden om ze te laten uitvoeren: een verbod is bij deze ingrepen niet aan de orde.

Immers vrijwilligheid en zelfbeschikking over het eigen lichaam zijn de norm.

Bevestiging van vrouwonvriendelijke opvattingen ?

Een ingreep aan het hymen is gebaseerd op onjuiste opvattingen over maagdelijkheid en seksualiteit, en dat vormt een andere reden voor verbod op ingrepen:

- Mannen zouden kunnen voelen dat een vrouw geen maagd meer is, en dat is niet zo.
- Een vrouw zou bij de defloratie altijd bloeden, en dat is ook niet zo.

De ingreep zou ook vrouwonvriendelijk zijn:

- Vrouwen worden immers geacht om als maagd het huwelijk in te gaan en mannen niet.
- Op die manier worden ongelijke machtsverhoudingen en patriarchale opvattingen over seksualiteit in stand gehouden.

- Artsen zouden deze mythes en opvattingen in stand houden door mee te werken aan ingrepen aan het hymen.

Kunnen belangrijke punten zijn, maar wellicht onvoldoende om een verbod te verrechtvaardigen:

- Er zijn allereerst geen empirische aanwijzingen dat ingrepen aan het hymen inderdaad vrouwonvriendelijke mythes in stand houden of bevestigen.
- Het tegendeel is zelfs mogelijk waar: zo stelt een ingreep aan het hymen vrouwen in staat om hun omgeving te misleiden.
- Op die manier krijgen ze bvb.: de mogelijkheid om al voor de huwelijksnacht seksueel actief te zijn en daarmee de norm van 'maagdelijkheid' te ondermijnen.

Zelfs in de veronderstelling dat deze ingreep zulke mythes in stand zou houden, is dit nog niet voldoende voor een verbod.

Noch aan de overheid, noch aan de artsen komt het toe om een moreel en juridisch oordeel uit te spreken over de motieven die mensen kunnen hebben voor het verzoek om een bepaalde ingreep uit te voeren.

Juiste voorlichting helpt beter:

Wellicht bestaat er ter bestrijding van eventuele vrouwonvriendelijke opvattingen een betere optie dan een verbod, namelijk het geven van juiste voorlichting: betreft info over maagdelijkheid en over het niet standaard optreden van

bloedingen tijdens de defloratie, en dat zowel op individueel vlak als op groepsniveau. In dit opzicht kunnen artsen een belangrijke bron van informatie zijn.

Een gesprek met de arts over maagdelijkheid en seksualiteit zou bij een verbod veel minder voor de hand liggen:

- Komt simpelweg omdat de vrouw zich dan niet meer met een dergelijks vraag tot de arts richt, en dat is onwenselijk.
- Na een goede voorlichting kiest nog slechts een deel van de vrouwen daadwerkelijk voor een ingreep aan het hymen, zoveel is bekend.

In het maatschappelijk debat wordt er wel gesproken over de culturele achtergronden van ingrepen aan het hymen, maar, en dit is wel bijzonder, niet over die van ingrepen zoals labia-correcties' en borstvergrotingen:

- Bij die ingrepen spelen culturele opvattingen immers ook een grote rol.
- Men kan van die ingrepen ook zeggen dat ze een vrouwonvriendelijke achtergrond hebben of gebaseerd zijn op onjuiste – door pornografie beïnvloede – ideeën over hoe de externe vrouwelijke genitalia eruit 'hoeven' te zien.

Wel of niet uitvoeren?

Men kan dus stellen dat er op grond van bovenstaande gegevens onvoldoende argumenten zijn voor een verbod op ingrepen aan het hymen: zo'n verbod zou ook een vorm van willekeur

zijn, vermits andere cosmetische ingrepen niet verboden worden.

Daarmee zou het zelfs mogelijk een vorm van discriminatie zijn, omdat dit verbod slechts een zeer(cultuur)specifieke groep vrouwen zou treffen.

Rest dan de vraag wat men als arts moet doen als een vrouw verzoekt om een ingreep aan het hymen: als zo vaak is het antwoord: dat hangt ervan af.

Vrouwen met een dergelijk verzoek helpen is dan de taak van artsen.

Daarom zullen artsen met de vrouw in gesprek gaan en haar vragen naar de achtergrond van het verzoek en betrachten om de eventuele misvattingen en mythes te ontkrachten.

Artsen kunnen en mogen de ingreep ontmoedigen:

- De wens komt immers vaak voort uit onjuiste opvattingen.
- Er zijn ook minder ingrijpende alternatieven om het gewenste doel (bloeden tijdens de huwelijksnacht) te bereiken, zoals een vingerprik, een capsule met nep-bloed of het goed getimed slikken van orale anticonceptie.

Kan dan nog altijd zijn dat de vrouw uiteindelijk besluit dat een ingreep aan het hymen voor haar de beste keuze is:

- In deze context mag de arts de ingreep wellicht toch uitvoeren.
- Voorwaarde is wel dat de vrouw deze ingreep niet onder onaanvaardbare druk of dwang laat doen.

Wat bij verstoting of zelfs levensgevaar?

Als het risico bestaat dat de vrouw, bij niet uitvoeren van deze ingreep, uit de familie verstoten wordt of zelfs in levensgevaar komt, dan ontstaat er een andere situatie:

- Het is dan zaak om de KNMG-meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld te raadplegen.

- Men moet dan samen met de vrouw bekijken wat in die situatie mogelijk en meest wenselijk is.

Hier zou dan toch kunnen gekozen worden voor een ingreep aan het hymen, omdat dit het minste kwaad oplevert voor de vrouw:

- Er zijn hoe dan ook vrouwen die zich in een bepaalde precare positie bevinden

en zich daar niet 'zomaar' kunnen aan onttrekken.

- Dan is het goed dat artsen de vrijheid hebben en houden om deze vrouwen te helpen op een manier die hun het best past.

Ned. Tijdschr. Geneesk. 14 augustus 2020 pag. 20-23.

RUBRIEK MEDISCHE HISTORIEK / VIROLOGIE

DE SPAANSE GRIEP HONDERD JAAR TERUG EN DE SITUATIE NU

Er bestaan meerdere overeenkomsten tussen de pandemie van 1918-1920 en de covid-19-pandemie van nu.

Een paar cijfers:

De Spaanse griep kostte wereldwijd aan 50-100 miljoen mensen het leven.

In het toenmalige Nederlands-Indië waren er dat 1,5-2 miljoen, en dat was ongeveer 3% van de totale bevolking.

Enkele gebieden in het oosten daargelaten, werd Nederland zelf minder hard getroffen.

De tol was echter hoog en de ontreddering was groot, zowel bij de bevolking als de beleidsmakers.

Korte historie:

Schrijver-soldaat A.M.de Jong noteerde in zijn 'Dagboeknotities van een landstormman' enkele opmerkingen over de Spaanse griep:

- Deze velde in juli-augustus 1918 ongeveer 40.000 van de 200.000 van zijn militaire collega's.
- Het ging over de eerste weinig dodelijke golf, en hij sprak erover met een mix van cynisme en luchthartigheid, want ook deze keer zou de dappere Nederlandse soldaat de Spaanse indringer de grens overwerken en verder was de griep een mooie manier om gelegaliseerd te lijntrekken.

In zijn in 1928 geschreven 'Frank van Wezels roemruchte jaren' waarin hij ook de tweede golf besprak, verdween deze bagatelliserende toon en hij schreef het volgende:

- 'Deze maal was het niet iets om mee te spotten.'
- 'Er werden telkens soldaten (...) naar het hospitaal gebracht, ijlend in hevige koorts'
- 'De ziekte nam een razendsnel verloop, tastte de longen aan en sleepte het jonge leven in een paar dagen, soms in enkele uren, naar het graf.'

En hij had gelijk, want in oktober-november 1918 vielen meer dan 20.000 extra doden in vergelijking met oktober-november 1917:

- Ongeveer 10.000 hiervan kregen de diagnose 'Spaanse griep'.
- Er waren hierbij veel jongvolwassenen, en dat was iets wat de Spaanse griep kenmerkte.

De griep teisterde Nederland een kleine twee jaar:

De eerste golf was van juli tot augustus 1918, de tweede golf van najaar 1918 tot voorjaar 1919 en de derde was er voorjaar 1920.

- Alles bij elkaar stierven er toen meer dan 20.000 mensen direct aan de griep.

- Daarenboven stierven er toen nog eens 10.000 tot 30.000 mensen indirect, als gevolg van bijkomende complicaties.
- Niet te vergeten dat het toentertijd ging om een bevolking van 6,5 miljoen mensen.

Verdere historie:

Begin juli 1918 stak het virus nabij Emmerich de grens over, een maand nadat de bladen voor het eerst berichtten over een 'geheimzinnige ziekte' in Spanje:

- De ziekte verspreidde zich snel over het ganse land, en de aantallen baarden zorg maar niet de ernst.
- Hoewel er ook doden gemeld werden en er de enorme snelheid was waarmee de ziekte zich verspreidde voor onrust zorgde, was het dominante verhaal dat het om een 'goedaardige' ziekte ging, 'slechts' de griep.

De optimisten leken gelijk te krijgen: in augustus waren er nog 534 Nederlanders aan overleden, maar in september waren het er nog 183.

Het ging daarenboven om 'oude gevallen'. Vanaf eind september spoelde echter een tweede golf over het land, dood en verderf veroorzakend:

Het gevolg waren enorme plaatselijke ontregeling en ontreddering. Diezelfde snelheid zorgde

er nochtans voor dat dit doorgaans slechts kort duurde.

Vermijden van volksophopingen:

De Centrale Gezondheidsraad verhiel half juli 'Spaanse griep' tot de officiële aanduiding:

- De raad drong gelijktijdig aan op goede hygiëne, frisse lucht, tijdig huisartsbezoek en het vermijden van contact met zieken.
- Volksophopingen moesten tevens vermeden worden, maar er werd niets opgelegd, een houding die kenmerkend bleef, ook tijdens de tweede golf.

Immers, oorzaak, transmissie en preventieve en curatieve mogelijkheden waren onbekend: weliswaar leidde dit tot grote onzekerheid, maar dus ook tot het uitblijven van algemene maatregelen. Er werd bvb.: nooit een nationale noodtoestand uitgeroepen, al was daar alle aanleiding toe.

Het verhogen van broodrantsoenen medio november van 200 naar 280 gram per persoon en per dag was de enige concrete overheidsmaatregel: dat hierdoor de bevolking weerstand kon opbouwen was de officiële reden.

Er werd erbij gezegd dat er geen wonderen moesten van verwacht worden, omdat ook gezonden bezweken aan de griep.

De bestaande sociale onrust had hiermee ook te maken:

- Deze was kort ervoor geculmineerd in een mislukte socialistische revolutie.

- Dit verklaart ook, tezamen met de oorlog, de vluchtelingenstroom en de komst van de Duitse keizer, waarom de griep niet de overheidsaandacht kreeg die ze verdiende.

Het is tekenend dat de orangistische triomftocht na de mislukte revolutie aan de noordelijke provincies voorbijging: officieel was dat omwille van de griep, maar die provincies waren ook socialistische bolwerken. Het advies om volksoperehopingen te vermijden werd hierbij genegeerd. In Amsterdam kwamen op 17 november 15.000 katholieken bijeen en een dag later in Den Haag 40.000 orangisten van alle gezindten.

De gemeenten:

Op dit niveau gebeurde er van alles en dat is niet verwonderlijk gezien bvb. de wanhopige woorden van burgemeester G. Koostra van Emmen:

- 'Dokter [J.H.H.J.] Lubberman [uit] Emmercompascuum heeft meer dan 3000 patiënten.'
- 'Velen sterven zonder geneeskundige hulp. [...] Toestand gaat alle beschrijvingen te boven.'

Deze gemeentelijke maatregelen kwamen ook neer op het vermijden van volksoperehopingen:

- Bioscopen gingen dicht en kermissen, theater- en muziekvoorstellingen werden afgelast.
- Sport, inclusief de voetbalcompetitie, ging echter gewoon door en wedstrijden werden enkel afgelast als er te veel spelers ziek of dood waren.

Er werd vaak besloten tot schoolsluiting, maar zeker niet iedereen was overtuigd van het nut ervan:

- Amsterdam bvb.: deed het niet, in tegenstelling tot Rotterdam en Den Haag.
- 'Ongeoorloofd schoolverzuim' werd wel oogluikend toegestaan.

Schoolsluiting leek positief uit te pakken, maar het Rotterdamse sterftcijfer lag na enkele maanden (iets) hoger dan in Amsterdam:

- De meest voor de hand liggende redenen hiervoor zijn welvaartsverschil en de daarbij horende woonomstandigheden.
- Dit wordt door Den Haag bevestigd, waar de inwoners gemiddeld het ruimst behuist waren en het sterftcijfer het laagst lag.

Een arts zei begin augustus al: 'Hoe dichter mensen op elkaar wonen, hoe groter de besmettingskans'.

Slachting in het oosten:

Bevestiging van bovenstaande kwam door de enorme sterfte in het armoedige oosten van het land:

- Er waren daar vele grote gezinnen in kleine 'huizen'.
- In Almelo stierven in oktober 1918 128 mensen in vergelijking met 11 een jaar tevoren.

Er waren echter meer oorzaken, zoals – paradoxaal genoeg – de door de oorlog toegenomen welvaart:

- Twentse turf was door het wegvallen van de Duitse steenkool populairder en daarmee ook duurder geworden.
- Dit trok werkloze arbeiders aan, wat maakte dat de gemiddelde armoede groter was toen de griep toesloeg.
- Het betrof bovendien mensen in de relatief sterk getroffen leeftijdsgroep van 20-40 jaar.
- Dit effect werd versterkt doordat grensarbeiders thuisbleven uit vrees om in Duitsland ziek te worden.

Medische hulp bleef nagenoeg uit, zoveel bleek uit de woorden van burgemeester Koostra uit Emmen:

- Er stierven daar in november 1918 366 mensen, vergeleken met 26 een jaar voordien.
- Arbeiders moesten de grafdelvers bijstaan, en die waren constant dronken omdat ze dachten dat alcohol de besmetting tegenging, net zoals de soldaten.

Machteloze medici:

Hoezeer medici over de ziekte ook debatteerden, en dan vooral over de oorzaak, er waren geen medische oplossingen voorhanden: er was er zelfs een die wanhopig riep om uiteindelijk eens te gaan praten over het echt belangrijke, namelijk een geneesmiddel. Maar dat geneesmiddel was er niet, en kwam er niet.

Er waren aanbevelingen, maar daar bleef het bij:

Ging om neusademhaling, handen wassen, bedrust en flink roken, ‘omdat de mond dan dichtgehouden blijft.’

Belangrijkste medische aanbeveling was echter om de advertenties die preventie of genezing beloofden, te wantrouwen en hierdoor kwam het ‘Algemeen Dagblad’ ertoe om ze niet meer te plaatsen.

Zaken zoals abdijsiroop of het ‘elektro-homeopathisch’ middel van de (niet-bestaande) Italiaanse graaf Mattei werden alom aanbevolen:

- Zo’n naam uit de adel werkt altijd vertrouwenwekkend.
- Het middel bestond uit 3 flesjes: 1 gevuld met scrofulosis (moeilijk woord: altijd oké) en 2 met blauwe en rode elektriciteit, zinspelend op de onbekendheid met die nieuwe energievorm.
- Door de Vereniging tegen Kwakzalverij werden zij met recht met de grond gelijk gemaakt.

Ook (huis)artsen schreven echter uit wanhoop en experimenteerdrijf andere middelen voor dan normaal: van hun machteloosheid waren de meesten zich wel bewust. Ze bestreden zoveel als mogelijk de symptomen met pijnstillers, koortsverlagende middelen en een goede neut. De veenarbeiders en soldaten bevonden zich met hun alcoholconsumptie dus in goed gezelschap: zij gebruikten de spiritualia wel vooral preventief.

Maar net als de aanbeveling om te roken toont dit weer eens aan dat de geneeskunde van de ene tijd en plaats niet die van de andere is.

Besluit:

In de Nederlandse geschiedenis is de pandemie van 1918-1920 een dramatische periode:

- Bij gebrek aan gegevens uit de oorlogvoerende landen is het moeilijk te zeggen of die periode meer of minder dramatisch was dan elders.
- Wat wel vaststaat is dat West-Europa er nog relatief genadig vanaf kwam in vergelijking met vele landen in Afrika en Azië.

De griep **verdween** even snel als dat ze gekomen was, na de opflakking in 1920:

- Hiervan staat het niet volledig vast dat het om dezelfde griepsoort ging.
- Het leven hernam in ieder geval zijn normaal beloop.

Die navolgende jaren zouden er echter op medisch vlak 2 ontdekkingen worden gedaan:

- Ze hadden de griepperiode in een ander, voor de artsen heel wat glorieuzer licht kunnen zetten.
- Voor de medici was die periode er immers eentje om zo snel mogelijk te vergeten.

Er werd **ten eerste** in een schaalte een ‘**penicilline**’ genoemde schimmel ontwaard die **bacteriën** opat.

Er werd **ten tweede** ontdekt dat er naast bacteriën nog kleinere ziekteverwekkers waren: **virussen**:

- Griep was ook een virusziekte.
- Het griepvirus dat de dood en verderf zaaiende pandemie van 1918-1920 had veroorzaakt, kreeg de eer de rij van diverse varianten te openen.

De pandemie was voorbij, H₁N₁ was geboren:

Er zouden nog veel broertjes en zusjes volgen en ook verschillende epidemieën die niet tot de griepfamilie behoren en hun medische bestrijding zal telkens anders zijn: de maatschappelijke

onrust en de maatregelen zullen echter veelal overeenkomsten vertonen: er is het gegeven dat niet louter de aan de onrust ten grondslag liggende virussen of bacteriën bepalen wie gaat sterven of overleven. Er zijn op zijn minst ook de sociaaleconomische omstandigheden waarin de mensen leven.

De pandemie van 1918-1920 vertoont meerdere overeenkomsten met de covid-19-pandemie van nu:

- Geen volksophopingen en overtredingen daarvan, naast ontregeling van het openbare leven.

- Onzekerheid over de aard van de veroorzaker en nepnieuws en waarschuwingen ertegen.

Discussie over het nut van bepaalde maatregelen.

De grootste overeenkomst zou echter wel eens kunnen worden dat het nieuwe coronavirus ook voor de meeste slachtoffers zal gaan zorgen bij diegenen die al arm zijn of die door het virus arm zijn geworden, ook deels uitgelokt door de genomen maatregelen.

Ned Tijdschr Geneesk 21 augustus 2020 pag. 34-38.

RUBRIEK VASCULAIRE AANDOENINGEN

DIAGNOSESTELLING VAN TIA IN DE PRAKTIJK: NIET ZO EVIDENT

Een transiënte ischemische aanval (TIA) is een belangrijk waarschuwingssignaal voor een herseninfarct, en dus is een snelle diagnose belangrijk:

- Na een TIA krijgt ongeveer 10% van de patiënten binnen 3 maanden een herseninfarct.
- Dit risico ligt het hoogst in de eerste dagen.

Dit vroege risico kan met 80% verlagen bij tijdige diagnosestelling en behandeling en daarbij is snel starten met een plaatjesremmer de belangrijkste interventie.

Zowel voor de huisarts als de neuroloog kan TIA echter een lastige diagnose zijn en daarbij kan een bloedbiomarker voor hersenischemie behulpzaam zijn.

Delay in diagnose en behandeling:

Ondanks publiekscampagnes gericht op herkenning van beroerteverschijnselen bleek uit een systematische review en interviews dat patiënten met een (mogelijke) TIA nog altijd lang wachten alvorens ze hun klachten melden bij een huisarts of huisartsenwachtpost:

- Ongeveer een derde van de patiënten meldt zich pas na 24 uur.
- Buiten de kantooruren kan dit nog later uitvallen.

Het feit dat een patiënt zelf een TIA vermoedde, wil nog niet zeggen dat dit per se leidde tot het inschakelen van medische hulp:

- Het bewustzijn dat snelle behandeling noodzakelijk is bij een TIA lijkt van groter belang.
- Enkel spraakproblemen waren gerelateerd aan een korter patients delay in het kader van de kenmerkende TIA-symptomen.

De bevolking zou dus beter moeten worden voorgelicht over het klachtenpatroon en over het grote risico op een herseninfarct:

- Dat risico begint al meteen na een TIA en is de eerste twee weken het grootst.
- Het besef dat een TIA altijd een spoedgeval is, is van het grootste belang, ook bij milde en kortdurende klachten die maar enkele minuten duren.
- Men moet dan ook zo snel mogelijk contact zoeken met een huisarts.

Publiekscampagnes ter zake:

Slogans zoals 'Face Arm Speech Time' (FAST) of de Nederlandse variant 'Mond Spraak Arm Beroertealarm' brachten de symptomen van een beroerte onder de aandacht, en waren dus vooral gericht op het domein herseninfarct: Evaluaties van de Britse Act FAST-campagne toonden aan dat deze wel voor een kortere de-

lay zorgde bij patiënten met een herseninfarct, maar niet bij patiënten met een TIA.

De sensitiviteit van de FAST-test bij patiënten met een herseninfarct bleek ongeveer 90% te zijn, maar bij patiënten met een TIA was dat maar 60%.

Er zijn dan ook campagnes nodig die specifiek op TIA toegesneden zijn.

Hoeveel patiënten direct na het consult met de huisarts met een antitromboticum, in principe een plaatsjesremmer, startten, kon men beoordelen in twee van de uitgevoerde onderzoeken:

- Slechts een minderheid van de patiënten die nog geen antitromboticum gebruikte, startte met een plaatjesremmer.
- Er was hierbij geen relatie met de tijd tot de beoordeling op de TIA-service, en dat duurde bij driekwart langer dan een dag.

Huisartsen gaven een aantal redenen aan waarom ze niet zelf starten, ook als de patiënt niet dezelfde dag door de neuroloog kon gezien worden:

- Opstarten kon wel wachten tot de TIA-service.
- De diagnose 'TIA' was te onzeker.

De huisartsen zijn er zich blijkbaar onvoldoende van bewust dat snelle behandeling met een

plaatjesremmer erg belangrijk is voor alle patiënten bij wie een TIA wordt vermoed en dat dit ook veilig kan uitgevoerd worden.

Door op overlegmomenten consequent en expliciet te adviseren om direct een plaatjesremmer te starten zouden neurologen dit bewust-zijn kunnen helpen vergroten.

De huidige meer gematigde aanbeveling om te starten wanneer de patiënt niet dezelfde dag door de neuroloog beoordeeld wordt zou in de NHG-Standaard Beroerte vervangen moeten worden door de glasheldere aanbeveling om **altijd** te starten met plaatjesremming als men een TIA vermoedt.

Accuratesse van de diagnose TIA:

Er is in de afgelopen twee decennia een zoektocht op gang gekomen naar waardevolle biomarkers voor hersenischemie: verschillende biomarkers zijn intussen geïdentificeerd die vanaf het eerste uur na een TIA detecteerbaar zijn en die dagen daarna en tot zelfs een week nadien verhoogd blijven.

Vooraf voor huisartsen zou een biomarker die bij een vermoeden van TIA snel en betrouwbaar hersenischemie detecteert, enorm waardevol zijn.

Op basis van een systematische review werden in het kader van het onderzoek Markers in the Diagnosis of TIA (MIND-TIA) 7 bloedbiomarkers geselecteerd: deze werden geëvalueerd in een cohort van 206 eerstelijnspatiënten bij wie de huisarts een TIA vermoedde.

Volgens een expertpanel van 3 neurologen had 61% van de patiënten inderdaad een TIA of een klein herseninfarct.

Geen van deze 7 biomarkers had echter een toegevoegde waarde, immers hun 'area under the curve' lag tussen 0,45 en 0,58, en dat komt neer op kruis of munt gooien.

Er werd ook een diagnostisch model samengesteld met de beste klinische determinanten van een TIA of klein herseninfarct en dat bestond uit:

- 5 onafhankelijke positieve voorspellers: hogere leeftijd, voorgeschiedenis van coronair lijden, plots begin van de klachten, klachten beginnen direct in alle hevigheid, dysartrie.
- 3 onafhankelijke negatieve voorspellers: voorgeschiedenis van migraine, hoofdpijn, verlies van bewustzijn.
- Het model was behoorlijk accuraat, met een AUC van 0,83.

Er vond in hetzelfde cohort een evaluatie plaats van het recent voorgestelde predictiemodel 'Explicit Diagnostic Criteria for TIA (EDTC)': gaat om een klinisch instrument dat door 2 neurologen ontwikkeld werd op basis van klinische ervaring in plaats van op statistische methoden. De criteria gaan uit van het type, de duur en de ontstaanswijze van de klinische verschijnselen. De diagnostische accuratesse was verrassend goed (AUC 0,80) met een bijzonder hoge negatief voorspellende waarde (96,1%) bij een prior-kans van 61%.

De positief voorspellende waarde verhoogde door een kleine aanpassing van de criteria zelfs van 80,0% naar 85,5%, bij een negatief voorspellende waarde van 96,7%.

Voor huisartsen zou een gemodificeerde EDTC een nuttige beslisondernemer kunnen zijn, vooral bij het uitsluiten van een TIA:

- Het aantal verwijzingen naar de TIA-service zou hiermee kunnen gereduceerd worden.
- Om de daadwerkelijke bruikbaarheid in de Nederlandse huisartsenpraktijk te bepalen is echter implementatieonderzoek nodig.

Overdiagnose en overbehandeling:

Overdiagnose en overbehandeling van TIA is naast onderdiagnose ook een probleem: de behandelende neurologen waren afgaand op de diagnoses gesteld door het expertpanel MIND-TIA-cohort (n = 206) bij twijfel geneigd te kiezen voor levenslange plaatjesremming.

Er waren dertig patiënten van wie het panel vond dat er geen sprake was van een TIA, en toch waren ze behandeld: 10 op basis van de diagnose 'TIA' en 20 op basis van de diagnose 'mogelijke TIA'.

Het expertpanel stelde maar eenmaal de diagnose 'TIA' terwijl de behandelende neuroloog geconcludeerd had dat het geen TIA was.

Huisartsen zullen het probleem van overdiagnose zeker herkennen en de mening heerst dat dit gegeven meer aandacht vereist.

Het probleem blijft echter voorlopig moeilijk oplosbaar gezien het gebrek aan diagnostische middelen.

Hoe zou men dan kunnen voorkomen dat patiënten onnodig levenslang behandeld worden met plaatjesremmers en andere cardiovasculaire medicatie?

Kan misschien via bespreking van twijfelachtige beelden met collega-neurologen.

Kan misschien ook via betere follow-up van de betreffende patiënten, zodat de diagnose heroverwogen kan worden.

Een nieuwe klachtenperiode kan soms de bestaande diagnose in een ander lichtpunt stellen

en wijzen in de richting van een andere diagnose, bvb.: migraine met aura.

CVRM-consulten bieden in de huisartsenpraktijk de mogelijkheid om een onzekere diagnose TIA samen nog eens te bespreken met de patiënt en bij nieuwe inzichten opnieuw met de neuroloog te overleggen.

Huisarts & Wetenschap augustus 2020 pag. 30-32.

RUBRIEK NEONATOLOGIE

EEN ZUGELING BIJ WIE WEEFSEL UIT DE NAVEL UITPUILT

Casus:

Verwijzing van een 6 weken oude zuigeling naar de spoedpoli pediatrie omdat er een weefselstreng uit de navel steekt nadat de navelstrengstomp is afgevallen.

Verder verloop:

- De consultatiebureauarts stipt de navel van patiëntje aan met zilvernitraat.
- Er is echter geen verbetering van het klinisch beeld, waarop een verwijzing volgt naar de kinderarts.

Klinisch onderzoek:

- De neonat drinkt goed en er is geen afwijking bij de ontlasting.
- Men ziet bij lichamelijk onderzoek een weefselstreng met een diameter van 1-2 cm uit de navel steken.
- Deze weefselstreng is bekleed met slijmvlies waar een kleine hoeveelheid bloederige afscheiding vanaf komt.

Differentiaaldiagnose:

Men denkt aan een urachuscyste, persisterende urachus, persisterende ductus omphalo-entericus en navelgranuloom.

Echografie van de navel:

Er is geen urachus zichtbaar, wel een kleine navelbreuk.

Overleg met een kinderchirurg:

Deze beoordeelde ook een foto van de navel van patiëntje. In samenspraak wordt de diagnose 'persisterende ductus omphalo-entericus' gesteld.

Verdere aanpak:

- Patiëntje wordt de volgende dag opgenomen en in een kinderchirurgisch centrum geopereerd.
- De ductus omphalo-entericus wordt met een wigexcisie uit de dunne darm verwijderd.
- De operatie verloopt ongecompliceerd.

Beschouwing:

De ductus omphalo-entericus is de verbinding tussen de dooierzak en de middendarm:

- Normaal gesproken sluit deze in week 6-8 van de embryonale ontwikkeling.
- Persisteert de ductus omphalo-entericus, dan blijft er een open verbinding of streng tussen de navel en de dunne darm aanwezig.

Van groot belang is tijdige herkenning en behandeling van een patiënt met deze afwijking om complicaties te voorkomen.

Bij vermoeden van de diagnose moet er laagdrempelig overlegd worden met een kinderarts of kinderchirurg.

Chirurgische exploratie is noodzakelijk als er bij een neonat uitvloeit van vocht uit de navel persisteert nadat de navelstomp afgevallen is.

Ned Tijdschr Geneesk 28 augustus 2020 pag. 41.

RUBRIEK DAGELIJKSE PRAKTIJK / PSYCHIATRIE

BEHANDELING VAN ADHD EN KANS OP PSYCHOSE

Bij 3-5% van de kinderen, adolescenten, volwassenen en ouderen komt ADHD voor en als eerste keus medicijnen voor de behandeling gelden stimulantia zoals **Methylfenidaat** en **Dexamfetamine**.

Beschouwing:

Op basis van effectiviteit en veiligheid concludeert een grote systematische review en netwerk-meta-analyse van alle beschikbare data over de behandeling van stimulantia bij kinderen en volwassenen met ADHD het volgende:

- Methylfenidaat is het middel van eerste keus voor kinderen.
- Dexamfetamine is het middel van eerste keus voor volwassenen.

Ze verhogen allebei de dopamineafgifte en remmen de heropname van dopamine in de synaps: hiermee nemen de symptomen van ADHD af.

Gaat o.a. om concentratieproblemen, onrust en impulsief gedrag.

Dexamfetamine draagt meer bij aan een verhoogde afgifte van dopamine, terwijl methylfenidaat meer betrokken is bij de heropname-remming. Onderzoekers stellen de vraag of Dexamfetamine meer kans geeft op psychose dan methylfenidaat, vermits Dexamfetamine een sterker effect heeft op de dopamineafgifte.

Multifactoriële relatie:

Waarom is het onderwerp eigenlijk belangrijk ?

- Komt enerzijds omdat de aandoening ADHD relatief vaak voorkomt.
- Komt ook omdat de aandoening medicamenteus primair behandeld wordt met stimulantia.
- Komt tenslotte omdat het vaak in de adolescentie gebeurt, een periode waarin de incidentie van psychotische stoornissen verhoogd is (2,8%). Schizofrenie vertoont een prevalentie van ongeveer 1%.
- Bij 5% van de patiënten gaat ADHD met psychotische ervaringen gepaard, en bij 17% van de patiënten wordt schizofrenie voorafgegaan door ADHD-symptomen in de kindertijd.
- Maakt dat de relatie tussen ADHD en psychose dus multifactorieel is.

Bij de keuze voor medicatie in de klinische praktijk kan mogelijk verschil in de kans op het luxeren van een psychose tussen methylfenidaat en Dexamfetamine een belangrijke rol spelen:

- Uit het onderzoek van Moran blijkt dat de kans op een psychose na het starten met stimulantia voor ADHD gering is (voor methylfenidaat 0,10%, voor Dexamfetamine 0,21%).

- Blijkt echter ook dat de kans met Dexamfetamine 2 keer zo hoog is als bij de behandeling met methylfenidaat.

Consequenties van de gevonden resultaten:

Alvorens stimulantia voor te schrijven voor ADHD moet men als behandelaar altijd nagaan of er een voorgeschiedenis is van psychose/psychotische ervaringen (bvb.: op drugs) of een positieve familieanamnese voor psychose. Bij jongeren met ADHD en een voorgeschiedenis van, of een mogelijke kwetsbaarheid voor psychose lijkt het zinvol om voor methylfenidaat te kiezen.

Besluit:

Er bestaat recent onderzoek onder bijna 24.000 gebruikers van methylfenidaat voor ADHD (12-30 jaar) op basis van data van het Zweedse bevolkingsregister en dat geeft de volgende resultaten: bij gebruik van methylfenidaat is de kans op een psychose niet verhoogd. Dit geldt zowel 12 weken als een jaar na de start van de medicatie, dit in vergelijking met de 12 weken en het jaar voor de start met methylfenidaat. Opmerkelijk genoeg gold dit zowel voor jongeren met als zonder voorgeschiedenis van psychose:

- Methylfenidaat lijkt dus zelfs voor jongeren die in het verleden een psychose doormaakten veilig.

- Dit onderzoek bevestigt de bevindingen van Moran t.a.v. de veiligheid van methylfenidaat.

Methylfenidaat is overigens bij kinderen al eerste keus in de Zorgstandaard, en dit blijkt op basis van de laatste meta-analyse terecht.

Ned Tijdschr Geneeskd 4 september 2020 pag. 43-45.

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING COVID-19

De eerste patiënt met een infectie van SARS-CoV-2 werd in Nederland vastgesteld eind februari 2020, maar op dat ogenblik was onbekend welke geneesmiddelen effectief zijn bij de behandeling van de infectieziekte.

Korte geschiedenis sindsdien:

Er is in ieder geval veel veranderd op het gebied van medicamenteuze behandeling van covid-19:

- Op basis van beperkte gegevens leek eerst enkel 'off-label'-gebruik van chloroquine (CQ) of hydroxychloroquine (HCQ) een behandeloptie.
- Nu zijn er echter op basis van de bevindingen van meerdere gerandomiseerde onderzoeken andere geneesmiddelen opgenomen in de Nederlandse leidraad 'Medicamenteuze behandeling van covid-19'.

Volgt nu kort de stand van zaken met betrekking tot de middelen HCQ en CQ, en verder in verband met remdesivir en glucocorticoiden.

Hieruit blijkt vooral dat enkel door goed uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek van medicijnen die verondersteld worden effectief te zijn, bepaald kan worden welke plaats deze middelen hebben bij de behandeling van covid-19.

Hydroxychloroquine en Chloroquine:

Internationaal is de discussie over de plaats van beide producten ondertussen steeds meer beslist:

- Er zijn bvb.: minstens 7 gerandomiseerde studies en 1 meta-analyse verschenen die geen effect laten zien van HCQ en CQ op de sterfte binnen 28 dagen of het risico op een opname op de afdeling IC.
- Het aantal vergelijkende observationele studies, waarvan het merendeel ook liet zien dat behandeling met HCQ of CQ geen gunstig of geen klinisch relevant effect had, ligt nog veel hoger.

In andere vergelijkende studies met een gerandomiseerd studieopzet werd nagegaan of vroegtijdige toediening van HCQ buiten het ziekenhuis zinvol was als profylaxe of vroege behandeling, maar zonder positieve resultaten. De beschikbare gegevens over de effectiviteit van HCQ en CQ wijzen alles bij elkaar tot op heden in de richting van 'effect afwezig' :

- Zo moet men dus concluderen dat HCQ en CQ **geen** plaats hebben in de behandeling of preventie van covid-19.
- Men kwam met een meta-analyse naar het effect van deze middelen in combinatie met azitromycine tot dezelfde conclusie.

Remdesivir:

Gaat om een antiviraal middel dat eerder onvoldoende effectief bleek bij de behandeling van patiënten met Ebola.

Het ligt ingewikkelder dan voor HCQ en CQ om voor de effectiviteit of ineffectiviteit van remdesivir in dezelfde dosering het bewijs te leveren bij de behandeling van patiënten met covid-19:

- Op 22 oktober heeft de FDA remdesivir geregistreerd voor de behandeling van patiënten vanaf 12 jaar die omwille van covid-19 opgenomen moeten worden.
- Het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) registreerde op 25 juni 2020 Remdesivir voorwaardelijk en voorlopig (en dit tot eind 2020) voor de behandeling van pa

tiënten met covid-19, een besluit dat hoofdzakelijk gebaseerd was op de resultaten van de tussentijdse analyse van de 'Adaptive Covid-19 Treatment Trial' (ACTT-1).

In deze trial kregen patiënten die opgenomen waren omwille van covid-19 gedurende 10 dagen remdesivir intraveneus (n = 541) ofwel placebo (n = 521):

- Gaat dus om een dubbel geblindeerd en gerandomiseerd onderzoek.
- 'Klinisch herstel' was de primaire uitkomstmaat, en deze werd bereikt wanneer de patiënten ontslagen konden worden of als ze nog wel ziekenhuiszorg nodig hadden, maar niet meer omwille van covid-19.

Op basis van hun klinische conditie werden patiënten onderverdeeld in 8 categorieën:

- Categorie 1, 2 en 3: hierin vielen patiënten die ontslagen konden worden of geen ziekenhuiszorg meer nodig hadden omwille van covid-19.
- Categorie 4: betrof patiënten die nog wel zorg nodig hadden, maar geen zuurstof toegediend kregen.
- Categorie 5: hierin vielen patiënten die afhankelijk waren van zuurstof.
- Categorie 6, 7 en 8: hierin vielen respectievelijk patiënten bij wie 'high flow'-toediening van zuurstof of non-invasieve beademing, mechanische beademing of extracorporele membraan-oxygenatie (ECMO) nodig was.

Het feit dat de mediane duur tot klinisch herstel bij patiënten die met remdesivir behandeld werden korter was dan bij patiënten die een placebo kregen (10 vs. 15 dagen) was de belangrijkste uitkomst:

- De patiënten die in categorie 5 vielen (= opname met zuurstoftoediening) op het ogenblik dat de behandeling begon, waren bij uitstek bepalend voor het verschil.
- Dat betrof ongeveer 40% van alle patiënten.

Tot en met dag 29 bleek het verschil in de algemene sterfte statistisch niet significant:

- 11,4% van de patiënten die behandeld werden met remdesivir overleed.

- Bij de patiënten die een placebo gekregen hadden ging het om 15,2%.
- Er werd geen effect gezien van behandeling met remdesivir op de herstelduur of de sterfte tot en met dag 29 bij de patiënten die bij opname al IC-zorg nodig hadden.

In China werd eerder dan deze ACTT-1-studie een gerandomiseerde studie uitgevoerd naar de behandeling met remdesivir bij patiënten met covid-19 (n = 158 remdesivir, n = 78 placebo):

- Het aantal punten verbetering in de klinische conditie van de patiënt op een schaal van 1-7 was de primaire uitkomstmaat van de Chinese studie.
- Ongeveer 80% van alle patiënten was afhankelijk van zuurstof maar had geen behoefte aan beademing.
- Statistisch significante verschillen in de herstelduur, de sterfte binnen 28 dagen (14 vs. 13%), en de virusconcentratie liet de studie niet zien bij patiënten die met remdesivir behandeld werden in vergelijking met diegenen die placebo kregen.

Een gerandomiseerde studie onder patiënten die opgenomen waren, maar die bij opname geen zuurstof nodig hadden, liet ook geen klinisch relevant verschil zien in diverse uitkomstmaten:

- In deze studie lag de algemene sterfte sowieso laag.

- Er overleed 1% in de patiëntengroep die behandeld werd met remdesivir, in de placebogroep was dat 2%.

Effectiviteit:

Meestal werd er in de 3 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, hierboven beschreven, in de tweede week met de behandeling met remdesivir opgestart.

In geen van deze studies werd een overtuigende winst aangetoond op een harde uitkomstmaat zoals mortaliteit na 2 of 4 weken.

Dit lijkt overeen te stemmen met de voorlopige resultaten van de WHO-'Solidarity'-trial, een gerandomiseerd onderzoek dat ook geen verschil liet zien in de sterfte onder patiënten die behandeld werden met remdesivir (12,5%) en patiënten die een placebo kregen (12,7%):

- Op het voorkomen van kunstmatige beademing tijdens opname toonde dit onderzoek ook geen effect aan van behandeling met remdesivir.
- Misschien kan een gedetailleerdere analyse van de gegevens per subgroep, bvb.: op basis van de ernst of de fase van de ziekte, nog uitwijzen dat een behandeling met remdesivir bij bepaalde patiënten wel zinvol is.

Onzekerheden:

Behandeling met remdesivir leidde in één gerandomiseerd onderzoek tot een gemiddeld sneller herstel en een kortere opnameduur bij patiënten die op een verpleegafdeling opgeno-

men waren en zuurstoftoediening nodig hadden wegens covid-19.

Gaat om een onderzoek dat echter in de begin-dagen van de pandemie verricht werd:

- Het gebeurde vooraleer tromboseprofy-laxe bij patiënten met covid-19 gebrui-kelijk werd.
- Het gebeurde ook vooraleer duidelijk werd dat behandeling met glucocorticoïden tot een sterftereductie leidt.

Naar de gecombineerde behandeling met rem-desivir en dexamethason is er nog geen goed prospectief onderzoek verricht.

Het is hierdoor niet zeker of een behandeling met remdesivir in de huidige klinische praktijk nog effectief is, maar dit kan opgehelderd wor-den aan de hand van gegevens uit nieuwe ge-randomiseerde onderzoeken.

Glucocorticoïden:

De resultaten van het onderzoek naar de be-handeling met een glucocorticoïd bij patiënten met covid-19 zijn overtuigender.

Het werd tijdens de pandemie duidelijk dat een hevige inflammatie in de longen en trombo-embolische complicaties in de kritieke fase van de ziekte de oorzaak waren van de ernstige morbiditeit en sterfte. Aanvankelijk was er nog twijfel over de behandeling met glucocorticoïden, die veroorzaakt werd door de uitkomsten van meta-analyse naar de effecten van gluco-corticoïden bij patiënten met ARDS:

➤ Uit deze meta-analyses bleek hooguit een heel bescheiden effect.

➤ Er bestonden ook zorgen over de medi-camenteuze onderdrukking van de af-weer bij patiënten met een actieve vira-le infectie.

Er kwam een doorbraak door de gerandomi-seerde studie die in het Verenigd Koninkrijk uit-gevoerd werd door het 'Recovery' consortium:

- Patiënten werden bij opname geran-domiseerd naar dexamethason 6mg 1 dd of placebo.
- De toediening gebeurde gedurende maximaal 10 dagen.
- Als de behandeling aan de patiënten gegeven werd op de IC, bedroeg het aantal patiënten dat met dexamethason behandeld moest worden om 1 sterfge-val te voorkomen circa 8.
- Als men startte met de behandeling op de verpleegafdeling bedroeg dat aantal 25.

Ondersteuning van deze bevindingen gebeurt verder door een meta-analyse die uitgevoerd werd door een werkgroep van de WHO:

- 5 van de 7 grootste gerandomiseerde studies lieten daarin een gunstig effect van behandeling met een glucocorticoïd zien op de sterfte, en dat binnen de 28 dagen.
- De sterfte nam met ongeveer een derde af.

Indicatiestelling:

Over de gunstige effecten van glucocorticoïden bij patiënten met covid-19 is er dus daarom geen twijfel meer, m.a.w. behandeling met een glucocorticoïd vormt de hoeksteen van de me-dicamenteuze behandeling van zieke, opgeno-men patiënten met covid-19.

Er is wel een belangrijke kanttekening:

- Gegevens uit de grootste studie wijzen erop dat behandeling met een glucocor-ticoïd van patiënten die geen zuurstof nodig hebben, niet tot een afname van de sterfte leidt.
- Dit past bij het bestaand beeld van het klinisch beloop van covid-19, waarin ziekte pas in de tweede fase overgaat van een primair infectieus beeld naar een beeld van hyperinflammatie in de longen.

In de studie van het Recovery-consortium werd een gemiddeld gunstig effect vooral waargeno-men in de patiëntengroep die begonnen was met de behandeling met dexamethason vanaf 7 dagen na aanvang van de symptomen (in een vooraf geplande analyse).

Dit houdt dus niet in dat patiënten die bij op-name zuurstof nodig hadden, geen baat kunnen hebben bij de behandeling met een glucocorti-coïd, als ze zich eerder aanbieden, bvb. op dag 5 of 6 van de aandoening:

- Overigens kan het voor de patiënt – en dus ook voor de dokter – soms moeilijk vallen om vast te stellen welke precies de eerste ziektedag was.

- Het is dus mogelijk logischer om de indicatie voor een behandeling met een glucocorticoïd te baseren op een klinisch-pathologisch criterium dan puur op chronologie.

Momenteel worden er veel onderzoeken uitgevoerd om betrouwbare biomarkers of klinische scoringssystemen te ontwikkelen waarmee de indicatie voor behandeling met een glucocorticoïd nog beter bepaald kan worden.

Overige ontwikkelingen:

Er volgt hier geen uitgebreide beschrijving van de rol van trombofylaxe, maar die is wel degelijk van belang.

Men kan een uiteenzetting van de rationale indicaties en doseringen vinden in de leidraad 'Covid-19 coagulopathie' die beschikbaar is via de pagina over covid-19 op de website van de Federatie van Medische Specialisten (FMS).

Er zijn nog andere nieuwe behandelingen die onderzocht worden:

- Het gebruik van specifieke remmers van het immuunsysteem, o.a. Tocilizumab en Anakinra.
- De toediening van bloedplasma of concentraten van antistoffen.

Zo werd de nog zittende president van de VS empirisch behandeld met een cocktail van deze kunstmatig geproduceerde monoklonale antistoffen (REGN-COV-2), maar momenteel is dit middel nog niet geregistreerd en gerandomiseerde fase-3-onderzoeken naar de effectiviteit ervan ontbreken.

Sinds het begin van de covid-19-pandemie is verder de IL-6-receptorantagonist tocilizumab bij de behandeling van patiënten met covid-19 in diverse onderzoeken toegepast:

- Er zijn de afgelopen maanden enkele gerandomiseerde klinische onderzoeken naar Tocilizumab gepubliceerd, met resultaten die mekaar soms tegenspreken.
- Men moet wachten op de peer gereviewde resultaten van een aantal grote studies, maar voorlopig lijkt ook Tocilizumab geen duidelijk klinisch relevant effect te hebben op het risico van sterfte.

Besluit:

We mogen in de komende maanden dus zeker meer nieuws verwachten, en daarbij zullen vooral de resultaten van nieuwe gerandomiseerde studies ons helpen om te bepalen welke behandelingen effectief zijn.

Ned Tijdschr Geneesk 3 december 2020 pag. 9-13.

Met dank aan dr. Willy Storms

MCH Digest

CARDIOVASCULAIR

HIER IS ZE WEER: DE POLYPILL

Abstract

Background:

A polypill comprising statins, multiple blood-pressure-lowering drugs, and aspirin has been proposed to reduce the risk of cardiovascular disease.

Methods:

Using a 2-by-2-by-2 factorial design, we randomly assigned participants without cardiovascular disease who had an elevated INTERHEART Risk Score to receive a polypill (containing 40 mg of simvastatin, 100 mg of atenolol, 25 mg of hydrochlorothiazide, and 10 mg of Ramipril) or placebo daily, aspirin (75 mg) or placebo daily, and vitamin D or placebo monthly. We report here the outcomes for the polypill alone as compared with matching placebo, for aspirin alone as compared with matching placebo, and for the polypill plus aspirin as compared with double placebo. For the polypill-alone and polypill-plus-aspirin comparisons, the primary outcome was death from cardiovascular causes,

myocardial infarction, stroke, resuscitated cardiac arrest, heart failure, or revascularization. For the aspirin comparison, the primary outcome was death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke. Safety was also assessed.

Result:

A total of 5713 participants underwent randomization, and the mean follow-up was 4.6 years. The low-density lipoprotein cholesterol level was lower by approximately 19 mg per deciliter and systolic blood pressure was lower by approximately 5.8 mm Hg with the polypill and with combination therapy than with placebo. The primary outcome for the polypill comparison occurred in 126 participants (4.4%) in the polypill group and in 157 (5.5%) in the placebo group (hazard ratio, 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.63 to 1.00). The primary outcome for the aspirin comparison occurred in 116 participants (4.1%) in the aspirin group and in 134 (4.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.86;

95% CI, 0.67 to 1.10). The primary outcome for the polypill-plus-aspirin comparison occurred in 59 participants (4.1%) in the combined-treatment group and in 83 (5.8%) in the double-placebo group (hazard ratio, 0.69; 95% CI, 0.50 to 0.97). The incidence of hypotension or dizziness was higher in groups that received the polypill than in their respective placebo groups.

Conclusions:

Combined treatment with a polypill plus aspirin led to a lower incidence of cardiovascular events than did placebo among participants without cardiovascular disease who were at intermediate cardiovascular risk. (Funded by the Wellcome Trust and others; TIPS-3 ClinicalTrials.gov number, NCT01646437. opens in new tab.)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028220?query=featured_home

(thobas) Visual summary

Acute coronary syndrome syndrome
Highlighting the changes in the updated NICE guidance

The updated NICE guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng183>) on acute coronary syndrome replaces four separate guidelines published between 2010 and 2013. This graphic shows a summary of the early management part of the new guidance, highlighting the new additions.

Orange boxes show changes between updated (2020) and previous (2010-13) NICE guidance

The flowchart details the management pathways for STEMI and NSTEMI/unstable angina. It starts with offering aspirin and initial antithrombin therapy. For STEMI, it assesses if PCI can be delivered within 120 minutes; if yes, offer angiography with follow-on primary PCI; if no, consider fibrinolysis. For NSTEMI/unstable angina, it estimates 6-month mortality. Low risk patients get ticagrelor or aspirin, while intermediate/high risk patients get dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin plus either clopidogrel or ticagrelor. The chart also covers access routes (radial vs femoral), stenting decisions, and management strategies involving cardiology or surgery. A sidebar lists drug therapies: aspirin, P2Y12 inhibitors, anticoagulants, and statins.

STEMI
ST elevation myocardial infarction

NSTEMI or unstable angina
Non-ST elevation myocardial infarction

Offer aspirin

- 300 mg loading dose
- As soon as possible
- Continue indefinitely unless contraindicated
- Unless immediate angiography will be performed
- Adjust dose by kidney function

Initial antithrombin therapy

- Bleed risk: Low → Offer fondaparinux; High → Think about choice and dose of antithrombin
- If creatinine > 265 µmol/L: Consider unfractionated heparin

Is patient presenting within 12 hours of symptom onset?

- YES: Can PCI be delivered within 120 minutes?
 - YES: Offer Angiography with follow-on primary PCI*
 - NO: Continuing myocardial ischaemia or cardiogenic shock?
 - YES: Offer Fibrinolysis (Give an antithrombin at the same time)
 - NO: Offer Medical management
- NO: Continuing myocardial ischaemia or cardiogenic shock?
 - YES: Offer Fibrinolysis (Give an antithrombin at the same time)
 - NO: Offer Medical management

Estimate 6 month mortality

- Use established risk scoring system, such as GRACE, includes:
 - Troponin I or T, creatinine, glucose, and haemoglobin
- Low risk: Predicted 6 month mortality < 3%
 - Use established risk scoring system, such as GRACE, includes: Troponin I or T, creatinine, glucose, and haemoglobin
 - New advice: Be aware that some younger people may benefit from early angiography
- Clinical history: resting 12 lead ECG*
- Physical examination: Blood tests
- Intermediate or higher risk: Predicted 6 month mortality ≥ 3%
 - Angiography with follow-on PCI* if indicated
 - Offer immediately if clinical condition is unstable
 - Otherwise consider within 72 hours if no contraindications

Medical management

- Bleed risk: Low → Offer ticagrelor with aspirin; High → Consider clopidogrel with aspirin, or aspirin alone
- Offer ECG† 60-90 mins after fibrinolysis
- Offer cardiology assessment

Access route

- Radial: Offer unfractionated heparin with bivalirudin
- Femoral: Consider bivalirudin with bivalirudin GPI*

Stenting

- If stenting is indicated, offer a drug eluting stent

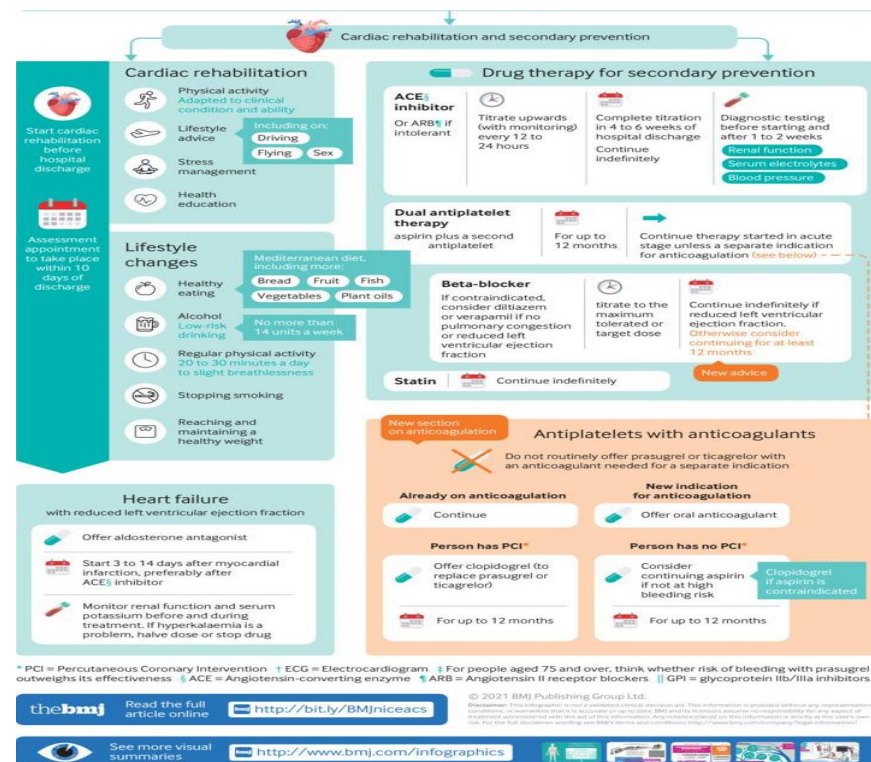
Management strategy

- If follow-on PCI not done, consider angiography findings, comorbidities and risks and benefits when discussing management strategy with:
 - The interventional cardiologist
 - Cardiac surgeon
 - The patient

DRUG THERAPY

- Already taking oral anticoagulant? No → Offer prasugrel with aspirin; Yes → Offer clopidogrel with aspirin
- Separate indication for oral anticoagulation? No → Offer prasugrel or ticagrelor with aspirin; Yes → Offer clopidogrel with aspirin

Assess left ventricular function



WT 367 | MAART 2021

ENDOCRINOLOGIE

GEGEVENS UIT EEN META-ANALYSE: SGLT-2 INHIBITOREN EN GLP-1 AGONISTEN VOOR TYPE II DIABETES: WAT ZIJN DE FEITEN?

Abstract

Objective:

To evaluate sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in patients with type 2 diabetes at varying cardiovascular and renal risk.

Design:

Network meta-analysis.

Data sources:

Medline, Embase, and Cochrane CENTRAL up to 11 August 2020.

Eligibility criteria for selecting studies:

Randomized controlled trials comparing SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with placebo, standard care, or other glucose lowering treatment in adults with type 2 diabetes with follow up of 24 weeks or longer. Studies were screened independently by two reviewers for eligibility, extracted data, and assessed risk of bias.

Main outcome measures:

Frequentist random effects network meta-analysis was carried out and GRADE (grading of recommendations assessment, development, and evaluation) used to assess evidence certainty. Results included estimated absolute effects of treatment per 1000 patients treated for five years for patients at very low risk (no cardiovas-

cular risk factors), low risk (three or more cardiovascular risk factors), moderate risk (cardiovascular disease), high risk (chronic kidney disease), and very high risk (cardiovascular disease and kidney disease). A guideline panel provided oversight of the systematic review.

Results:

764 trials including 421346 patients proved eligible. All results refer to the addition of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists to existing diabetes treatment. Both classes of drugs lowered all-cause mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, and kidney failure (high certainty evidence). Notable differences were found between the two agents: SGLT-2 inhibitors reduced mortality and admission to hospital for heart failure more than GLP-1 receptor agonists, and GLP-1 receptor agonists reduced non-fatal stroke more than SGLT-2 inhibitors (which appeared to have no effect). SGLT-2 inhibitors caused genital infection (high certainty), whereas GLP-1 receptor agonists might cause severe gastrointestinal events (low certainty). Low certainty evidence suggested that SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists might lower body weight. Little or no evidence was found for the effect of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists on limb amputation, blindness, eye disease, neuropathic

pain, or health related quality of life. The absolute benefits of these drugs vary substantially across patients from low to very high risk of cardiovascular and renal outcomes (eg, SGLT-2 inhibitors resulted in 5 to 48 fewer deaths in 1000 patients over five years; see interactive decision support tool (<https://magicevidence.org/match-it/200820dist/#!/>) for all outcomes).

Conclusions:

In patients with type 2 diabetes, SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists reduced cardiovascular and renal outcomes, with notable differences in benefits and harms. Absolute benefits are determined by individual risk profiles of patients, with clear implications for clinical practice, as reflected in the BMJ Rapid Recommendations directly informed by this systematic reviews

Systematic review registration PROSPERO CRD42019153180.

What is already known on this topic:

Although trial results conflict, sodium-glucose transporter 2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists probably reduce cardiovascular and kidney disease when added to other glucose lowering treatment in adults with type 2 diabetes

Uncertainty remains about the relative and absolute benefits and harms of these drugs across all important outcomes in patients with type 2 diabetes at varying levels of cardiovascular and kidney disease risk

What this study adds:

Benefits shared by SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists include reductions in all cause

and cardiovascular mortality, myocardial infarction, kidney failure, and serious hyperglycaemia (high certainty evidence) and lower body weight (low certainty) without incurring severe hypoglycaemia (high certainty)

The two drug classes appear to have similar relative effects on cardiovascular mortality, myocardial infarction, kidney failure, health related quality of life, and serious hyperglycaemia

Absolute benefits of these drugs vary substantially based on cardiovascular and renal disease risk profiles of patients with type 2 diabetes, as reflected in risk stratified BMJ Rapid Recommendations directly informed by this systematic review

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4573>

FARMACOLOGIE

DE VISIE VAN PRESCRIERE OP DE TWEE GEBRUIKTE COVID-19 VACCINS

VACCIN COVID-19 À ARN MESSAGER TOZINAMÉRAN (COMIRNATY® DES FIRMES PFIZER ET BIONTECH) ET PERSONNES ÂGÉES : QUELQUES DONNÉES, BEAUCOUP D'INCERTITUDES

Dans l'actualité En France, le lancement de la campagne de vaccination contre l'épidémie de covid-19 est annoncé pour fin 2020. Les autorités ont choisi de proposer le vaccin covid-19 à ARN messenger des firmes Pfizer et BioNTech d'abord aux personnes âgées résidant dans des Ehpad, et à certains professionnels de santé qui y travaillent. Quelles sont les principales données d'évaluation clinique de ce vaccin chez ces personnes ?

En France, la campagne de vaccination contre l'épidémie de covid-19 doit débuter fin décembre 2020, avec, dans un premier temps, un seul vaccin : le vaccin covid-19 ARNm BNT162b2 (Comirnaty®) des firmes Pfizer et BioNTech, dont la dénomination commune internationale (DCI)

est tozinaméran. Les autorités ont choisi de proposer le vaccin d'abord aux personnes âgées résidant dans des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) et établissements similaires ; et aux professionnels de santé qui y travaillent et qui sont à risque accru de forme grave de covid-19, notamment à cause d'un problème de santé .

Fin 2020, quelles sont les principales données d'évaluation clinique de ce vaccin chez les personnes concernées par cette première phase de la campagne française de vaccination ?

Un vaccin à ARN messenger, avec nanoparticules lipidiques et PEG, sans adjuvant ni conservateur. Le vaccin tozinaméran est un vaccin à ARN messenger (ARNm, ARN pour acide ribonucléique).

L'ARNm est une molécule qui transporte des informations génétiques. Chaque brin d'ARNm contient un code qui permet aux cellules de synthétiser dans leur cytoplasme une protéine spécifique.

Le principe d'un vaccin à ARN messenger est le suivant : l'ARNm code pour la protéine déterminée contre laquelle on souhaite déclencher une réponse immunitaire. L'objectif est de faire pénétrer l'ARNm à l'intérieur de cellules hôtes (mais sans entrer dans le noyau où se trouve l'ADN humain), afin qu'elles produisent la protéine virale correspondant au code de l'ARNm et que cela déclenche une réponse immunitaire. Dans un vaccin, les brins d'ARNm sont contenus dans des nanoparticules lipidiques qui les proté-

gent d'une destruction dans le milieu extracellulaire et facilitent leur entrée dans la cellule hôte

Pour le vaccin tozinaméran, les nanoparticules lipidiques contiennent aussi du polyéthylène glycol (PEG) 2000 . Ce vaccin ne contient ni adjuvant ni conservateur.

À court terme, forte diminution du nombre de cas de maladie covid-19 symptomatique, confirmée biologiquement dans un essai clinique. En décembre 2020, l'évaluation clinique du vaccin tozinaméran est centrée sur un essai randomisé, versus placebo, chez des personnes âgées de 16 ans et plus. Le vaccin et le placebo ont été administrés en deux injections espacées de 21 jours. 42 % des personnes étaient âgées de plus de 55 ans, 21 % étaient âgées de 65 ans ou plus, et 4 % étaient âgées de 75 ans ou plus .

Parmi environ 40 000 personnes incluses, 3 % avaient déjà eu une maladie covid-19 confirmée et 46 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave en dehors de l'âge. Le facteur de risque le plus fréquent était l'obésité (35 % des personnes). Chez les patients atteints d'une affection chronique, celle-ci était considérée comme stable.

Les participants à l'essai et les investigateurs évaluant l'efficacité et les effets indésirables n'avaient pas connaissance du produit injecté. Mais les personnes responsables de la réception des vaccins, de la préparation des doses ou de l'injection avaient connaissance de cette information. Cela a rendu possible une divulgation

de cette information à des personnes censées ne pas la connaître (investigateurs et participants) . Il est aussi possible que certains participants aient deviné quel produit leur était injecté compte tenu des effets indésirables locaux ou systémiques très fréquents du vaccin (lire ci-dessous). Ces incertitudes autour du respect du secret concernant le produit injecté diminuent le niveau de preuves des résultats.

L'efficacité a été évaluée en dénombrant les cas de maladie covid-19 symptomatique, confirmés par un examen biologique à partir du 7^e jour après la deuxième injection (critère principal d'évaluation). Après cette deuxième injection, lors d'un suivi d'au moins 1 mois pour 80 % des participants et d'au moins 2 mois pour 44 % des participants, 9 personnes du groupe vaccin ont eu une maladie covid-19 versus 169 dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de maladie covid-19 de 94,6 % (intervalle dit de crédibilité à 95 % : 89,9 % à 97,3 %). En prenant en compte tous les cas de covid-19 confirmés biologiquement durant l'essai, c'est-à-dire en incluant ceux survenus après la première injection, l'effet préventif du vaccin a semblé apparaître environ 15 jours après la première injection .

Chez les 1 093 patients ayant eu une infection par le Sars-CoV-2 avant l'essai (sérologie positive), le nombre de cas de covid-19 a été très faible, sans différence entre les personnes vaccinées et celles du groupe placebo .

Durant toute la durée du suivi, une personne du groupe vaccin a eu une forme sévère de la maladie covid-19 confirmée biologiquement versus 9 personnes dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de forme sévère de 89 %, mais avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95) allant de 20 % à 100 % . Cet intervalle de confiance très large reflète une grande incertitude quant à la précision de ce résultat, en lien notamment avec le faible nombre de cas rapportés.

Plus l'âge est avancé, plus l'incertitude est grande. Les vaccins sont généralement moins immunogènes chez les personnes âgées que chez les adultes jeunes, d'où peut-être une moindre efficacité de la vaccination chez les personnes âgées .

Chez les personnes âgées d'au moins 55 ans, l'efficacité pour prévenir la maladie covid-19 (toutes gravités confondues) à partir du 7^e jour après la deuxième injection a semblé du même ordre que chez les personnes plus jeunes. Chez les personnes âgées entre 65 ans et 74 ans, l'efficacité a été calculée à environ 93 %, mais avec une plus grande marge d'incertitude (IC95 : 53 % à 100 %) .

Chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, il n'y a pas eu de cas de maladie covid-19 dans le groupe vaccin (sur 805 personnes) versus 5 cas dans le groupe placebo (sur 812 personnes). L'intervalle de confiance à 95 % de la réduction relative du risque est très large : -12,1 % à 100 % . Ce résultat montre que cet essai n'a pas été

conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin chez les personnes âgées de 75 ans ou plus.

Chez les personnes ayant au moins un facteur de risque de covid-19 grave tel qu'une hypertension artérielle, un diabète ou une obésité (la plupart de ces personnes ayant moins de 65 ans), l'efficacité du vaccin a été proche de celle rapportée chez l'ensemble des personnes : réduction relative du risque de maladie covid-19 de 95 % (IC95 : 88 % à 99).

Des effets indésirables à prévoir. Fin 2020, aucun vaccin à ARNm n'a encore été commercialisé dans le monde pour l'homme, d'où un faible recul d'utilisation. Contrairement à l'ADN, l'ARNm n'est pas intégré au matériel génétique de la cellule. La présence de polyéthylène glycol (PEG) expose à des réactions d'hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques.

Les autres effets indésirables prévisibles du vaccin tozinaméran sont ceux des vaccins en général : réactions locales au site d'injection et réactions systémiques (fièvres, frissons, fatigues, céphalées, douleurs musculaires) (5). Les vaccins exposent aussi parfois à de rares maladies auto-immunes telles que des syndromes de Guillain-Barré ; aucun cas n'a été rapporté avec le vaccin tozinaméran au cours de l'évaluation. Dans des études chez des animaux, un phénomène d'aggravation de l'infection par le Sars-CoV-1 (un autre coronavirus) en lien avec un vaccin a été rapporté. Sur la base de ces données, une aggravation d'une éventuelle infec-

tion par le Sars-CoV-2 par le vaccin est une hypothèse à prendre en compte et à évaluer.

Effets indésirables locaux et systémiques très fréquents. Dans l'essai du vaccin tozinaméran chez environ 40 000 personnes, les événements indésirables rapportés ont été surtout : des réactions au site d'injection chez environ 75 % des personnes vaccinées (douleurs, rougeurs, gonflements) après chaque injection, versus 12 % dans le groupe placebo ; et des réactions systémiques (notamment fièvres parfois supérieures à 39 °C, fatigues, maux de tête, frissons, douleurs musculaires) chez environ 65 % des personnes vaccinées après chaque injection, versus environ 40 % dans le groupe placebo. La durée médiane des réactions systémiques a été de 1 jour.

Les réactions systémiques ont été parfois intenses, au point de contraindre les personnes à limiter fortement leurs activités quotidiennes. Environ 20 % des personnes ont pris un médicament contre la fièvre et les douleurs après la première injection du vaccin, versus environ 40 % après la seconde injection du vaccin, versus environ 10 % des personnes après 1 injection de placebo.

Les autres événements indésirables plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo ont été des lymphadénopathies (chez 64 personnes versus 6 dans le groupe placebo) et des paralysies faciales (4 personnes versus aucune).

Les personnes âgées n'ont pas subi plus d'effets indésirables que les autres.

L'utilisation du vaccin tozinaméran dans des campagnes de vaccination a déjà commencé dans certains pays dont le Royaume-Uni, et quelques cas de réactions anaphylactiques ont été rapportés.

En pratique, beaucoup d'incertitudes, comme avec tout nouveau médicament. Quelques éléments issus du principal essai clinique ayant évalué le vaccin covid-19 tozinaméran sont des repères utiles pour aider les premières personnes visées par la vaccination, dans l'attente d'une analyse approfondie :

L'essai principal a inclus environ 40 000 personnes âgées de 16 ans et plus. Parmi les personnes incluses, environ 20 % avaient plus de 65 ans, et 46 % avaient un voire plusieurs facteurs de risque de covid-19 grave autre que l'âge.

Cet essai montre une efficacité élevée de ce vaccin pour prévenir à court terme la maladie covid-19, avec une durée de cette protection non connue.

Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité chez les personnes âgées de 75 ans et plus (moins de 2 000 personnes), mais en tenant compte de l'ensemble des données de l'essai, une certaine efficacité d'ampleur inconnue est vraisemblable.

Les effets indésirables connus du vaccin sont surtout des réactions locales et systémiques très fréquentes, parfois intenses, et de rares

réactions anaphylactiques. Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier, mais il subsiste encore de nombreuses inconnues inhérentes au faible recul d'utilisation, comme avec n'importe quel autre nouveau médicament, vaccin ou autre, en particulier chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

VACCIN COVID-19 À ARN MESSAGER DE LA FIRME MODERNA : QUELQUES DONNÉES ET DES INCERTITUDES, COMME AVEC LE VACCIN TOZINAMÉRA (COMIRNATY®, DES FIRMES PFIZER ET BIONTECH)

Dans l'actualité Début janvier 2021, le vaccin covid-19 Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est annoncé dans l'Union européenne. En France, il est prévu que ce vaccin soit proposé d'abord aux personnes âgées résidant en Ehpad ou établissements similaires et à certains professionnels de santé. Quelles sont les principales données d'évaluation de ce vaccin chez ces personnes ?

Début janvier 2021, le vaccin covid-19 Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est annoncé dans l'Union européenne. En France, il est prévu qu'il soit proposé, comme le vaccin tozinaméran (Comirnaty® des firmes Pfizer et BioNTech) (lire ici), d'abord aux personnes âgées et à certains professionnels de santé dont ceux à risque accru de forme grave de covid-19 à cause d'un problème de santé ou de leur âge.

Quelles sont les principales données de l'évaluation clinique du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez ces personnes ?

Un vaccin à ARN messager, proche du vaccin tozinaméran. Le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273

Ces explications sont à fournir à tous, en prenant le temps nécessaire, y compris avec les personnes qui auront des difficultés à les percevoir et à les comprendre. Il est utile de donner aux personnes concernées le temps de la réflexion avant qu'elles ne prennent une décision, dans un sens ou dans un autre.

est un vaccin à ARNm (acide ribonucléique messager). Il est très proche du vaccin tozinaméran (lire ici). Dans ces deux vaccins, les brins d'ARNm codent pour une protéine de surface du virus dite protéine Spike. Les brins d'ARNm sont contenus dans des nanoparticules lipidiques, différentes selon le vaccin, qui elles-mêmes contiennent du polyéthylène glycol (PEG) 2000. Ces deux vaccins sont sans adjuvant ni conservateur.

Un essai clinique chez environ 30 000 adultes, dont environ 7 600 professionnels de santé. Début janvier 2021, l'évaluation clinique du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est centrée sur un essai randomisé, versus placebo, chez environ 30 000 personnes âgées de 18 ans et plus. Le vaccin ou le placebo ont été administrés en deux injections espacées de 28 jours. La moitié des participants étaient âgés de 53 ans ou plus.

Environ 25 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 5 % étaient âgés de 75 ans ou plus. L'absence d'antécédent de maladie covid-19 a été confirmée chez 95 % de l'ensemble des par-

©Prescrire 23 décembre 2020

<https://www.prescrire.org/Fr/203/1845/60577/0/PositionDetails.aspx>

ticipants. 22 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave en dehors de l'âge. Environ 25 000 participants avaient une activité professionnelle les exposant à un risque élevé de contracter la maladie covid-19, dont environ 7 600 professionnels de santé.

Dans cet essai, les injections du vaccin ou du placebo ont été réalisées au cours de l'été et de l'automne 2020 aux États-Unis d'Amérique, c'est-à-dire avant l'identification de certaines variantes du virus Sars-CoV-2, isolés en décembre 2020 notamment au Royaume-Uni et en Afrique du Sud.

Les participants à l'essai et les investigateurs évaluant l'efficacité et les effets indésirables n'avaient pas connaissance du produit injecté. Mais comme dans le principal essai ayant évalué l'efficacité clinique du vaccin tozinaméran, les personnes responsables de la réception des vaccins, de la préparation des doses ou de l'injection avaient connaissance de cette information. Cela a rendu possible une divulgation de cette information à des personnes censées

ne pas la connaître (investigateurs et participants) . Il est aussi possible que certains participants aient deviné quel produit leur était injecté compte tenu des effets indésirables locaux ou systémiques très fréquents du vaccin (lire ci-dessous). Ces incertitudes autour du respect du secret concernant le produit injecté diminuent le niveau de preuves des résultats.

À court terme, forte diminution du nombre de cas de maladie covid-19 symptomatique dans le groupe vaccin. L'efficacité a été évaluée en recensant, à partir du 14^e jour après la deuxième injection, les cas de maladie covid-19 symptomatique confirmée par un examen biologique (critère principal d'évaluation). Avec un suivi médian de 9 semaines après la deuxième injection, il y a eu 12 cas de covid-19 dans le groupe vaccin versus 187 dans le groupe placebo, soit une réduction relative du risque de covid-19 symptomatique de 94 % (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 89 % à 97 %). Un effet préventif du vaccin a semblé apparaître environ 15 jours après la première injection .

Chez les 675 patients ayant eu une infection par le Sars-CoV-2 documentée avant l'essai, il y a eu un seul cas de covid-19, qui a été rapporté dans le groupe placebo .

À partir du 14^e jour après la deuxième injection, une personne du groupe vaccin a eu une maladie covid-19 considérée comme sévère (mais non prise en compte par les investigateurs de l'essai car confirmée par RT-PCR dans un laboratoire d'analyses extérieur à l'essai) versus 30

personnes dans le groupe placebo. Parmi ces 30 personnes, 9 ont été hospitalisées et une est morte des suites de la maladie covid-19 .

Efficace chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec un facteur de risque de covid-19 grave ; efficacité d'ampleur inconnue chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Chez les participants âgés de moins de 65 ans ayant au moins un facteur de risque de covid-19 grave tel qu'une affection respiratoire chronique, une maladie cardiaque, une obésité sévère ou un diabète, la diminution relative du risque de covid-19 toutes gravités confondues à partir du 14^e jour après la deuxième injection a été de 94 % (IC95 : 77 % à 99 %) . Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité a été de 86 %, avec un IC95 encore plus large, allant de 61 % à 95 % . Ces intervalles de confiance plus larges que celui obtenu pour l'ensemble des participants reflètent une plus grande incertitude quant à la diminution relative du risque dans ces sous-groupes de personnes.

Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez les personnes âgées de 75 ans et plus, qui n'ont compté que pour environ 5 % des participants. Chez ces personnes, on ne dispose que de données issues d'une analyse intermédiaire rapportant seulement 3 cas de covid-19, tous chez des personnes qui avaient reçu le placebo. Ces données ne permettent pas d'évaluer l'ampleur de la diminution du risque de covid-19 chez les personnes les plus âgées, même si une efficacité

paraît vraisemblable quand on prend en compte l'ensemble des résultats .

Effets indésirables locaux et systémiques, dont des réactions d'hypersensibilité. Les principaux effets indésirables prévisibles des vaccins à ARNm sont ceux des vaccins en général : réactions locales au site d'injection et réactions systémiques. Une aggravation d'une éventuelle infection par le Sars-CoV-2 par le vaccin est une hypothèse à prendre en compte, vu ce qui a été observé dans certaines études animales avec un vaccin coronavirus Sars-CoV-1. La présence de polyéthylène glycol (PEG) expose à des réactions d'hypersensibilité et à des réactions anaphylactiques. Début 2021, le recul d'utilisation des vaccins à ARNm est faible, d'où de nombreuses inconnues concernant leur profil d'effets indésirables.

Dans l'essai versus placebo chez environ 30 000 personnes, selon une analyse de l'Agence états-unienne du médicament (FDA), des réactions locales dans les 7 jours suivant une injection ont été rapportées chez 92 % des personnes dans le groupe vaccin versus 29 % dans le groupe placebo, avec surtout des douleurs et des adénopathies axillaires. La fréquence des réactions locales considérées comme intenses a été de 9 % dans le groupe vaccin versus 1 % dans le groupe placebo. La durée médiane des réactions locales a été de 2 à 3 jours .

Des événements indésirables systémiques dans les 7 jours suivant la vaccination ont été rapportés chez 83 % des personnes dans le groupe

vaccin versus 53 % dans le groupe placebo, avec surtout des : fatigues, maux de tête, douleurs musculaires ou articulaires, frissons, fièvres, nausées ou vomissements. La durée médiane a été de 2 jours. Chez une minorité de patients, la réaction systémique a duré au moins 7 jours. La fréquence des réactions considérées comme intenses après la deuxième dose a été de 16 % dans le groupe vaccin versus 4 % dans le groupe placebo .

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 1,5 % des participants dans le groupe vaccin versus 1,1 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu de réaction grave ni de réaction anaphylactique au cours de l'essai (1). Une réaction allergique grave a toutefois été rapportée en dehors de l'essai clinique chez une personne allergique aux fruits de mer . Un cas d'angioedème des lèvres et deux cas de gonflement du visage ont été décrits lors de l'essai, tous les trois chez des femmes du groupe vaccin qui avaient reçu des injections de substances pour comblement dermique. Des troubles semblables ont déjà été rapportés lors d'infections virales. Trois personnes qui ont reçu le vaccin ont eu une paralysie faciale (guérie dans deux cas) versus une personne dans le groupe placebo .

Modalités pratiques différentes des deux vaccins à ARNm : prévenir les erreurs. Le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 de la firme Moderna est à conserver congelé à une température comprise entre -25 °C et -15 °C (congélateur usuel). Une fois décongelé, la durée de conservation du

vaccin est de 30 jours au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et de 12 heures entre 8 °C et 25 °C. La dose de vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est de 0,5 ml, à prélever directement dans le flacon. Chaque flacon contient 10 doses, à utiliser dans les 6 heures une fois la première dose prélevée .

Ces caractéristiques sont différentes de celles du vaccin tozinaméran des firmes Pfizer et BioNTech. Ce dernier est à conserver congelé entre -80 °C et -60 °C. Une fois décongelé, la durée de conservation est de 5 jours dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et de 2 heures à température ambiante, sans dépasser 30 °C. Avant son utilisation, le vaccin tozinaméran est à diluer avec 1,8 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, à ajouter dans chaque flacon. La dose de vaccin tozinaméran est de 0,3 ml, à prélever directement dans le flacon. Chaque flacon contient 5 doses, à utiliser dans les 6 heures après la dilution .

Les équipes ayant à gérer en même temps les deux vaccins auront à mettre en place des mesures de prévention des erreurs, telles que noter sur le conditionnement la date et l'heure de décongélation, et la date et l'heure limites d'utilisation.

Les conditionnements multidoses du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 et du vaccin tozinaméran exposent à des erreurs, notamment à l'injection de plusieurs doses en une fois chez une seule personne. De telles erreurs ont déjà été rapportées .

En pratique, une efficacité à court terme chez les adultes, mais des incertitudes. Le principal essai clinique comparatif ayant évalué le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273, à raison de deux injections espacées de 28 jours, apporte quelques repères pour aider les personnes visées par la vaccination, dans l'attente d'une analyse approfondie :

Cet essai a inclus environ 30 000 personnes âgées de 18 ans et plus. La moitié des patients avaient plus de 53 ans. Environ 25 % avaient plus de 65 ans et environ 22 % avaient au moins un facteur de risque de covid-19 grave autre que l'âge.

Cet essai a montré que ce vaccin a une efficacité globalement élevée pour prévenir à court terme les cas symptomatiques de la maladie covid-19, y compris les formes sévères ; mais comme avec le vaccin tozinaméran, la durée de cette protection n'est pas connue.

Chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec un facteur de risque de covid-19 grave autre que l'âge et chez celles âgées de 65 ans à 75 ans, l'efficacité à court terme du vaccin pour prévenir la maladie covid-19 paraît élevée, mais avec une marge d'incertitude un peu plus grande.

Cet essai n'a pas été conçu pour évaluer l'efficacité du vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 chez les personnes âgées de 75 ans et plus, qui n'ont compté que pour environ 5 % des participants. Chez ces personnes, comme avec le vaccin tozinaméran, en tenant compte de l'ensemble des

données de l'essai, une efficacité paraît vraisemblable, mais son ampleur est inconnue.

Les effets indésirables connus du vaccin sont surtout des réactions locales et systémiques très fréquentes, parfois intenses, et des réactions d'hypersensibilité. Il n'a pas été mis en évidence de signal particulier d'effets indésirables, mais il subsiste encore de nombreuses inconnues inhérentes au faible recul d'utilisa-

tion, comme avec n'importe quel autre nouveau médicament, vaccin ou autre.

En somme, début 2021, ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas avec le vaccin Sars-CoV-2 ARNm-1273 est très proche de ce que l'on sait et de ce que l'on ne sait pas avec le vaccin tozinaméran. Ces informations, ainsi que celles concernant le risque de contracter une forme grave de covid-19, sont à fournir aux personnes concernées par cette vaccination, en prenant le

temps nécessaire, y compris avec celles qui auront des difficultés à les percevoir et à les comprendre. Donner aux personnes qui le souhaitent un temps de réflexion avant qu'elles prennent leur décision (dans un sens ou dans un autre) est une démarche indispensable.

©Prescrire 6 janvier 2021

<https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60615/0/PositionDetails.aspx>

HEELKUNDE

ANTIBIOTICA VOOR ACUTE APPENDICITIS: MEER GEGEVENS

Question:

Is treatment with oral antibiotics alone noninferior to a combination of intravenous and oral antibiotics for treatment of computed tomography–confirmed uncomplicated acute appendicitis?

Findings:

This multicenter randomized clinical trial included 583 adults with uncomplicated acute appendicitis who were treated with either 7 days of oral Moxifloxacin or 2 days intravenous Ertapenem followed by 5 days of Levofloxacin and Metronidazole. Treatment success (discharge from hospital without need for surgery and no recurrent appendicitis within 1 year) occurred in 70.2% who received oral antibiotics alone vs 73.8% of patients who received intravenous followed by oral antibiotics, with the

confidence limit of the difference exceeding the noninferiority margin of 6%.

Meaning:

Patients with acute, uncomplicated appendicitis treated with oral antibiotics alone met the pre-specified threshold for treatment success, but failed to demonstrate noninferiority relative to systemic antibiotics followed by oral antibiotics.

Abstract:

Importance Antibiotics are an effective and safe alternative to appendectomy for managing uncomplicated acute appendicitis, but the optimal antibiotic regimen is not known.

Objective:

To compare oral antibiotics with combined intravenous followed by oral antibiotics in the

management of computed tomography–confirmed uncomplicated acute appendicitis.

Design, Setting, and Participants

The Appendicitis Acuta (APPAC) II multicenter, open-label, noninferiority randomized clinical trial was conducted from April 2017 until November 2018 in 9 Finnish hospitals. A total of 599 patients aged 18 to 60 years with computed tomography–confirmed uncomplicated acute appendicitis were enrolled in the trial. The last date of follow-up was November 29, 2019.

Interventions:

Patients randomized to receive oral Monotherapy (n=295) received oral Moxifloxacin (400mg/d) for 7 days. Patients randomized to receive intravenous antibiotics followed by oral antibiotics (n=288) received intravenous

Ertapenem (1g/d) for 2 days followed by oral Levofloxacin (500mg/d) and Metronidazole (500mg 3 times/d) for 5 days.

Main Outcomes and Measures:

The primary end point was treatment success ($\geq 65\%$) for both groups, defined as discharge from hospital without surgery and no recurrent appendicitis during 1-year follow-up, and to determine whether oral antibiotics alone were noninferior to intravenous and oral antibiotics, with a margin of 6% for difference.

Results:

Among 599 patients who were randomized (mean [SD] age, 36 [12] years; 263 [44%] women), 581 (99.7%) were available for the 1-year follow-up. The treatment success rate at 1 year was 70.2% (1-sided 95% CI, 65.8% to ∞) for patients treated with oral antibiotics and 73.8% (1-sided 95% CI, 69.5% to ∞) for patients treated with intravenous followed by oral antibiotics. The difference was -3.6% ([1-sided 95% CI, -9.7% to ∞]; $P=.26$ for noninferiority), with the confidence limit exceeding the noninferiority margin.

Conclusion and Relevance:

Among adults with uncomplicated acute appendicitis, treatment with 7 days of oral Moxifloxacin compared with 2 days of intravenous Ertapenem followed by 5 days of Levofloxacin and Metronidazole resulted in treatment success rates greater than 65% in both groups, but failed to demonstrate noninferiority for treatment success of oral antibiotics compared with intravenous followed by oral antibiotics.

Trial Registration:

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03236961; EudraCT Identifier: 2015-003633-10

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775227>

PNEUMOLOGIE

VIT D SUPPLEMENTEN VOOR ACUTE LUCHTWEGEN INFECTIES BIJ SENIOREN?

Background:

Observational studies have linked vitamin D deficiency with acute respiratory tract infection, but results from randomized controlled trials are heterogeneous. We analyzed data from the D-Health Trial to determine whether supplementing older Australian adults, recruited from the general population, with monthly doses of vitamin D reduced the risk, duration, and severity of acute respiratory tract infections.

Methods:

We used data from the D-Health Trial, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

of monthly vitamin D supplementation, for which acute respiratory infection was a pre-specified trial outcome. Participants were supplemented and followed for up to 5 years. The trial was set within the Australian general population, using the Commonwealth Electoral Roll as the sampling frame, but also allowing some volunteers to participate. Participants were men and women aged 60 to 79 years (with volunteers up to age 84 years). Participants were randomly assigned to receive either vitamin D or placebo (1:1) using computer-generated permuted block randomization, which was stratified by age, sex, and state. This was an auto-

mated process and the assignment list was not visible to study staff or investigators. Active and placebo gel capsules, identical in appearance to ensure masking, were labeled A and B and the code was not available to study staff or investigators. Participants were asked to report occurrence of acute respiratory symptoms over the previous month via annual surveys, and a subset of participants completed 8-week respiratory symptom diaries in winter. As part of our process to maintain blinding, a random sample of participants was selected for analysis of survey data and a separate sample selected for analysis of diary data. Blood samples were obtained

from a random sample of participants (about 450 per group per year) and serum 25-hydroxy vitamin D (25[OH]D) concentrations were measured to monitor adherence. We used regression models to estimate odds ratios (OR), rate ratios, and rate differences. The trial is registered with the Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ACTRN12613000743763.

Findings:

Between Jan 13, 2014, and May 26, 2015, 421 207 invitations were sent, 40 824 people were interested in participating, and 21 315 participants were recruited and randomized. Of the 16 000 participants selected for potential analysis of survey data, 15 373 were included in the analysis; 295 in the vitamin D group and 332 in the placebo group who were missing data for

all five annual surveys were excluded from the analysis. Of the 3800 selected for potential analysis of diary data, 3070 were invited to complete the diaries because 730 had already withdrawn. 2598 people were included in the analysis; 218 people in the vitamin D group and 254 in the placebo group were missing data and were therefore excluded from the analysis. In blood samples collected from randomly sampled participants throughout the trial, the mean serum 25(OH)D concentration was 114.8 (SD 30.3) nmol/L in the vitamin D group and 77.5 (25.2) nmol/L in the placebo group. Vitamin D supplementation did not reduce the risk of acute respiratory tract infection (survey OR 0.98, 95% CI 0.93 to 1.02; diary OR 0.98, 0.83 to 1.15). Analyses of diary data showed reductions

in the overall duration of symptoms and of severe symptoms, but these were small and unlikely to be clinically significant.

Interpretation:

Monthly bolus doses of 60 000 IU of vitamin D did not reduce the overall risk of acute respiratory tract infection, but could slightly reduce the duration of symptoms in the general population. These findings suggest that routine vitamin D supplementation of a population that is largely vitamin D replete is unlikely to have a clinically relevant effect on acute respiratory tract infection.

[https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30380-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30380-6/fulltext)

REUMATOLOGIE

ANTIDEPRESSIVA VOOR ARTROSE KLACHTEN?

Abstract

Objective:

To investigate the efficacy and safety of antidepressants for back and osteoarthritis pain compared with placebo.

Design:

Systematic review and meta-analysis.

Data sources:

Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, International Pharma-

ceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov, and the World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform from inception to 15 November and updated on 12 May 2020.

Eligibility criteria for study selection:

Randomized controlled trials comparing the efficacy or safety, or both of any antidepressant drug with placebo (active or inert) in participants with low back or neck pain, sciatica, or hip or knee osteoarthritis.

Data extraction and synthesis:

Two independent reviewers extracted data. Pain and disability were primary outcomes. Pain and disability scores were converted to a scale of 0 (no pain or disability) to 100 (worst pain or disability). A random effects model was used to calculate weighted mean differences and 95% confidence intervals. Safety (any adverse event, serious adverse events, and proportion of participants who withdrew from trials owing to adverse events) was a secondary outcome. Risk

of bias was assessed with the Cochrane Collaboration's tool and certainty of evidence with the grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) framework.

Results:

33 trials (5318 participants) were included. Moderate certainty evidence showed that serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) reduced back pain (mean difference -5.30, 95% confidence interval -7.31 to -3.30) at 3-13 weeks and low certainty evidence that SNRIs reduced osteoarthritis pain (-9.72, -12.75 to -6.69) at 3-13 weeks. Very low certainty evidence showed that SNRIs reduced sciatica at two weeks or less (-18.60, -31.87 to -5.33) but not at 3-13 weeks (-17.50, -42.90 to 7.89). Low to very low certainty evidence showed that tricyclic antidepressants (TCAs) did not reduce sciatica at two weeks or less (-7.55, -18.25 to 3.15) but did at 3-13 weeks (-15.95, -31.52 to -0.39) and 3-12 months (-27.0, -36.11 to

-17.89). Moderate certainty evidence showed that SNRIs reduced disability from back pain at 3-13 weeks (-3.55, -5.22 to -1.88) and disability due to osteoarthritis at two weeks or less (-5.10, -7.31 to -2.89), with low certainty evidence at 3-13 weeks (-6.07, -8.13 to -4.02). TCAs and other antidepressants did not reduce pain or disability from back pain.

Conclusion:

Moderate certainty evidence shows that the effect of SNRIs on pain and disability scores is small and not clinically important for back pain, but a clinically important effect cannot be excluded for osteoarthritis. TCAs and SNRIs might be effective for sciatica, but the certainty of evidence ranged from low to very low.

What is already known on this topic:

Antidepressants are widely used for the treatment of back pain (with and without radicular symptoms) and hip and knee osteoarthritis

Most clinical practice guidelines recommend antidepressants for these conditions

Evidence supporting the use of antidepressants for back pain and hip and knee osteoarthritis is uncertain

What this study adds:

Moderate certainty evidence shows that serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) offer a small, non-clinically relevant benefit for people with back pain and osteoarthritis. SNRIs and tricyclic antidepressants might provide clinically important benefits for sciatica, but the certainty of evidence is low to very low. Only SNRIs increased the risk of adverse events; however, the number of studies evaluating the safety of other antidepressant classes was small, trials were underpowered to detect harm, and the certainty of evidence ranged from low to very low

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4825>

MET EEN INTELLIGENTE COMMENTAAR:

PEOPLE NEED HELP TO LIVE BETTER WITH THEIR PAIN, WITHOUT PRESCRIPTION DRUGS

Back pain, neck pain, and osteoarthritis are leading causes of disability globally. Although non-drug treatments are the preferred first option for such pain and disability, a role remains for drug treatments. The impact of the opioid prescribing epidemic and the challenges of helping those affected are well known. Opioid prescribing is decreasing while gabapentinoid use is increasing, despite a weak evidence base and

known harms. The linked paper by Ferreira and colleagues (doi:10.1136/bmj.m4825) reporting a well conducted systematic review of trials of antidepressants for these musculoskeletal disorders is timely.

The authors set a difference of 10 points on a 100 point scale for pain or disability as the smallest worthwhile difference between groups—a threshold commonly used in studies

of chronic pain. It is also the smallest worthwhile individual treatment benefit from non-steroidal anti-inflammatory drugs or physiotherapy for chronic low back pain. This distinction is important since a modest overall benefit at group level could still mean that some treated individuals gain a worthwhile benefit.

For back pain, (neck or low back with or without sciatica) pooled data from four industry spon-

sored trials of duloxetine (n=1432) showed effect sizes substantially smaller than the authors' prespecified worthwhile between group difference. The limits of the reported 95% confidence intervals effectively excluded any possibility that such an effect size was achieved (mean difference for pain at 3-13 weeks -5.30, 95% confidence interval -7.31 to -3.30). For tricyclic antidepressants, (seven trials, n=591) the mean difference for pain at 3-13 weeks was -9.9 (95% confidence interval -21.50 to 1.58); although this might not be enough to support the use of these drugs, a worthwhile effect from tricyclic antidepressants has not been excluded. Both findings are consistent with UK National Institute for Health and Care Excellence guidance against the use of antidepressants for low back pain. The American College of Physicians guidance, however, suggests considering duloxetine as second line drug treatment for chronic low back pain.

It is not possible to draw any conclusions from the limited data (six trials, n=267) on the use of antidepressants for radicular pain (sciatica). This is of concern when antidepressants might be expected to improve neuropathic pain such as sciatica through central modulation of pain, and when both amitriptyline and duloxetine are recommended by the relevant NICE guidance. The

lack of evidence supporting drugs already widely prescribed for sciatica is perhaps surprising, and more work is needed to confirm or refute the place of these drugs in our armamentarium.

All the osteoarthritis trials included by Ferreira and colleagues tested treatments for knee osteoarthritis; largely industry sponsored studies of duloxetine. Pooled data from eight studies (n=1941) found an effect on pain at 3-13 weeks of -9.72 (95% confidence interval -12.57 to -6.69) meaning that a worthwhile effect has not been excluded. NICE does not make a specific recommendation on antidepressants for osteoarthritis. Osteoarthritis Research Society International (OARSI) guidance does, however, make a conditional recommendation for the use of duloxetine by people with osteoarthritis and widespread pain or depression.

Making sense of the various sources of evidence and inconsistent recommendations in this area is challenging. For example, draft NICE guidance is to consider antidepressants for chronic pain but not for chronic sciatica. This problem is common across guidance on other drug groups for chronic painful disorders. A robust overview is needed to clarify guidance and to inform a consistent approach to use of antidepressants for people with painful disorders. Many people with chronic pain also have symptoms of de-

pression. Any such overview should consider the potential for reducing depressive symptoms

We cannot tell from Ferreira and colleagues' review how many individuals gained a worthwhile benefit from their drug treatment. Despite the reported small effects at group level, some individuals with back pain or osteoarthritis may gain a personal benefit from serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs). Absolute effect sizes for physical treatments for low back pain are of similar magnitudes to those reported here and translate into numbers needed to treat of between 5 and 9. If the same were true for SNRIs, some people might choose to try that option for a one in 10 chance of a worthwhile reduction in pain after three months. They can easily stop if treatment is ineffective or does not suit them. As others put it: "Expect analgesic failure; pursue analgesic success."

Overall, however, drug treatments are largely ineffective for back pain and osteoarthritis and have the potential for serious harm. We need to work harder to help people with these disorders to live better with their pain without recourse to the prescription pad.

<https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4825>

UROLOGIE

RADIODTHERAPIE VOOR PROSTAATKANKER: HET KAN KORTER

Background:

The HYPO-RT-PC trial compared conventionally fractionated radiotherapy with ultra-hypofractionated radiotherapy in patients with localized prostate cancer. Ultra-hypofractionation was non-inferior to conventional fractionation regarding 5-year failure-free survival and toxicity. We aimed to assess whether patient-reported quality of life (QOL) differs between conventional fractionation and ultra-hypofractionation up to 6 years after treatment in the HYPO-RT-PC trial.

Methods:

HYPO-RT-PC is a multicenter, open-label, randomized, controlled, non-inferiority, phase 3 trial done in 12 centers (seven university hospitals and five county hospitals) in Sweden and Denmark. Inclusion criteria were histologically verified intermediate-to-high-risk prostate cancer (defined as T1c–T3a with one or two of the following risk factors: stage T3a; Gleason score ≥ 7 ; and prostate-specific antigen 10–20 ng/mL with no evidence of lymph node involvement or distant metastases), age up to 75 years, and WHO performance status 0–2. Participants were randomly assigned (1:1) to conventional fractionation (78.0 Gy in 39 fractions, 5 days per week for 8 weeks) or ultra-hypofractionation (42.7 Gy in seven fractions, 3 days per week for 2.5 weeks) via a minimization algorithm with

stratification by trial center, T-stage, Gleason score, and prostate-specific antigen. QOL was measured using the validated Prostate Cancer Symptom Scale (PCSS) and European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) at baseline, the end of radiotherapy, months 3, 6, 12, and 24 after radiotherapy, every other year thereafter up to 10 years, and at 15 years. The primary endpoint (failure-free survival) has been reported elsewhere. Here we report QOL, a secondary endpoint analyzed in the per-protocol population, up to 6 years after radiotherapy. The HYPO-RT-PC trial is registered with the ISRCTN registry, ISRCTN45905321.

Findings:

Between July 1, 2005, and Nov 4, 2015, 1200 patients were enrolled and 1180 were randomly assigned (conventional fractionation $n=591$, ultra-hypofractionation $n=589$); 1165 patients (conventional fractionation $n=582$, ultra-hypofractionation $n=583$) were included in this QOL analysis. 158 (71%) of 223 patients in the conventional fractionation group and 146 (66%) of 220 in the ultra-hypofractionation group completed questionnaires at 6 years. The median follow-up was 48 months (IQR 25–72). In seven of ten bowel symptoms or problems the proportion of patients with clinically relevant

deteriorations at the end of radiotherapy was significantly higher in the ultra-hypofractionation group than in the conventional fractionation group (stool frequency [$p<0.0001$], rush to toilet [$p=0.0013$], flatulence [$p=0.0013$], bowel cramp [$p<0.0001$], mucus [$p=0.0014$], blood in stool [$p<0.0001$], and limitation in daily activity [$p=0.0014$]). There were no statistically significant differences in the proportions of patients with clinically relevant acute urinary symptoms or problems (total 14 items) and sexual functioning between the two treatment groups at end of radiotherapy.

Thereafter, there were no clinically relevant differences in urinary, bowel, or sexual functioning between the groups. At the 6-year follow-up there was no difference in the incidence of clinically relevant deterioration between the groups for overall urinary bother (43 [33%] of 132 for conventional fractionation vs. 33 [28%] of 120 for ultra-hypofractionation; mean difference 5.1% [95% CI -4.4 to 14.6]; $p=0.38$), overall bowel bother (43 [33%] of 129 vs. 34 [28%] of 123; 5.7% [-3.8 to 15.2]; $p=0.33$), overall sexual bother (75 [60%] of 126 vs. 59 [50%] of 117; 9.1% [-1.4 to 19.6]; $p=0.15$), or global health/QOL (56 [42%] of 134 vs. 46 [37%] of 125; 5.0% [-5.0 to 15.0]; $p=0.41$).

Interpretation:

Although acute toxicity was higher for ultra-hypofractionation than conventional fractionation, this long-term patient-reported QOL analysis shows that ultra-hypofractionation was as well tolerated as conventional fractionation up

to 6 years after completion of treatment. These findings support the use of ultra-hypofractionation radiotherapy for intermediate-to-high-risk prostate cancer.

Funding:

The Nordic Cancer Union, the Swedish Cancer Society, and the Swedish Research Council.

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30581-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30581-7/fulltext)

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst

FOCUS

RUBRIEK INFO KORT

ENKELE TOELICHTINGEN BIJ DE ACTIVITEITEN VAN ONZE COMMISSIES MCH FOCUS:

Commissie Permanente Vorming – prof. dr. Birgitte Schoenmakers –

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

Graag informeren wij hierbij dat de **middagnascholing MCH van 9 maart** en de **avondnascholing MCH van 18 maart** beiden online zullen doorgaan **via webinar**, gezien de huidige Covid-maatregelen.

Tevens kan u de voorbije webinars bekijken op onze website MCH via onze link downloads nascholingen:

<https://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/focus/agenda/downloads.xml?loc=&lang=nl>

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

Op 5 februari jl. vond een overleg plaats rond de werking CRA's samen met partners Khobra, ZZL (Zorgzaam Leuven). Doel van deze bespreking rond werking CRA's: welke initiatieven bestaan er? wat willen we aanbieden? wat is belangrijk? wat gaan we doen?

Concreet werd er afgesproken om een debriefing rond corona voor CRA's, intervisie te voorzien tijdens een online moment op 24 maart a.s.

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

Volgende samenkost Vesalius Koepel vzw zal online plaatsvinden op dinsdag 9 maart a.s.

We vieren het zilveren jubileum van dr. Leslie Vander Ginst en dr. Willy Storms

MCH feliciteert van harte dr. Leslie Vander Ginst en dr. Willy Storms met hun 25jarig jubileum als auteurs van het eerste uur voor het publiceren van wetenschappelijke artikels in de Wetenschappelijke Tijdingen MCH.

In een ver verleden werden de handgeschreven bijdragen van hun wetenschappelijke artikels – soms in potlood! – maandelijks aangeleverd aan de redactie WT voor druk .

Naarmate men verder grasduint in de voorbije jaren en de vele medische tijdschriften die beide auteurs maandelijks doorworstelden, groeide ook de belangstelling bij de artsen lezers.

Vele actuele thema's, wetenschappelijke achtergronden en interessante medische informatie werden in een nieuwe layout gegoten. Niet alleen de lay-out en de samenvatting was helder, maar het werd ook een heuse bespreking, lees kritische benadering van het artikel. De artikels werden ook geselecteerd op relevantie voor de huisarts en in een bruikbare en vlot te behappen stijl gegoten.

December 2014 was het ook de laatste keer dat Wetenschappelijke Tijdingen, dat monument van MCH, op papier verscheen. Voortaan ging het elektronisch, zoals dat heet. Ook in dat medium blijven Leslie Vanderginst, Willy Storms en sinds enkele jaren ook Gijs Van Pottelbergh de wetenschap bewaken.

Nog steeds lezen we maandelijks met veel belangstelling de bijdragen van Leslie en Willy in de MCH-Digest en Wetenschappelijke Tijdingen.

Dankjewel voor jullie onverdroten inzet en speurwerk naar deze interessante wetenschappelijke bijdragen gedurende de laatste 25 jaar! Dikke proficiat en 3 x Hoera!

Mireille