



Giorgione La Tempesta 1506-1509

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – **December 2023**

nr. **393**



Inhoudstafel

Afscheid	4
Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024	5
Medische artikels	8
Cardiovasculair	8
Rosuvastatine of Atorvastatine in secundaire preventie	8
Subklinische VKF: Aspirine of Apixaban	10
Zoutarm dieet voor hypertensie is nuttig	11
Semaglutide in cardiovasculaire preventie zonder diabetes	13
Farmacologie	14
Paracetamol	14
Gastro-enterologie	17
PPI's	17
Gynaecologie	22
Screenen op cervixkanker met HPV: het is ingewikkelder dan het lijkt!	22
ORL	24
Otitis media met effusie (glue ear) - NICE guidelines	24
Preventieve geneeskunde	28
Zin en onzin van screening op kanker	28
Dagelijkse praktijk	30
Artrose is ongeneeslijk, dus moet preventie het motto zijn	30
Vitaminehuishouding	33
Scheurbuik, een oud zeer, of toch nog actueel ?	33

Voedselallergie/Pediatrie.....	36
Vroegintroductie van hoogallergene voeding: optie ter preventie van voedselallergie ?	36
Gastro-enterologie	40
PEC als aanpak van therapieresistente chronische obstipatie.....	40
Dagelijkse Praktijk/Genetica	42
Een DNA-medicatiepas voor iedereen ?	42
Endocrinologie/Genetica	45
Geen DM type I, maar wat dan wel ?	45
Bronnen	48

Afscheid

Wat een jaar geleden bij het stopzetten van mijn activiteit als huisarts nog veraf leek is nu akelig dichtbij gekomen: mijn ontslag als lid van MCH en logischerwijze dus ook het einde van mijn voorzitterschap. De statuten bepalen namelijk dat een vennoot die niet meer actief meewerkt met het labo en de polikliniek geen lid meer kan blijven van de vennootschap.

Lid geworden in 1984 heb ik me door toenmalig directeur Staf Hendrickx in 2003 laten overhalen om bestuurder te worden, eerst als gewoon lid, nadien als secretaris om dan in 2013 de te vroeg overleden Paul Henderickx op te volgen als voorzitter.

Het bestuurder zijn van een onderneming als MCH is boeiend en verrijkend, het is een heel andere wereld dan die van de huisartsenpraktijk, maar is er nauw mee verbonden. Het brengt ervaring mee in samenwerken, vergaderen, bedrijfseconomische aspecten, onderhandelen, strategisch denken. Het leert meer rekening houden met de gevoeligheden van medewerkers en geeft een bredere kijk op de interactie tussen patiënten, huisartsen, specialisten en ziekenhuizen.

Het waren zoals gezegd heel boeiende, leerrijke maar soms ook drukke jaren. De combinatie met een soms overvolle huisartsenagenda was niet altijd evident, en zonder een begripvolle en geduldige thuisbasis zou het niet gelukt zijn.

In die jaren ben ik ook meer en meer gaan beseffen wat voor mooi en waardevol instrument MCH is voor de huisarts, iets wat niet altijd voldoende begrepen en gewaardeerd wordt.

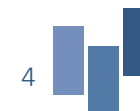
MCH is uniek in de ondersteuning van de huisarts, met een performant labo dat volledig gericht is op de huisarts, met een polikliniek waar de patiënten vlot en uiterst degelijk geholpen worden door vaste titularissen, en met Focus waar de nascholing en de logistieke ondersteuning is ondergebracht. En al even uniek is het herinvesteren van de winst in de ondersteuning van de huisarts.

Naast het streven naar hoge kwaliteit is er ook veel aandacht voor de betaalbaarheid, reden waarom voor labotesten geen supplementen worden aangerekend. De kostprijs voor de patiënt wordt des te belangrijker als we weten dat het aantal kinderen dat in armoede leeft verdubbeld is op 20 jaar tijd, en dat zelfs in rijke landen 1 kind op 5 arm is.

MCH is in zijn 57-jarig bestaan uitgegroeid tot een stevig, gezond bedrijf, en ik ben blij dat ik daaraan mijn steentje heb kunnen bijdragen. Het is met spijt in het hart dat ik afscheid neem van dit waardevolle, boeiende bedrijf, met zijn schitterende medewerkers, specialisten en verwijzers. Dank zij jullie allemaal is MCH goed gewapend om de uitdagingen in de komende jaren succesvol aan te kunnen.

Het ga jullie goed!

Dr. Jef Van Deun
(ex)voorzitter



Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024

Webinars

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS, VERANTWOORDELIJKE PROF. DR. BIRGITTE SCHOENMAKERS**
- **DERDE DONDERDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 20.00U**

21.12.2023	<u>Titel:</u> Incontinentie bij man/vrouw/oud/jong <u>Spreker:</u> dr. Frank Van der Aa & dr. Susanne Huysmans <u>Moderator:</u> dr. Nele Van Pee
18.01.2024	<u>Titel:</u> Impact van mishandeling op psychische en emotionele ontwikkeling van kinderen <u>Spreker:</u> dr. Helene Van Assche <u>Moderator:</u> prof. dr. Birgitte Schoenmakers
15.02.2024	<u>Titel:</u> Perifere neuropathie van de hand, pols en elleboog <u>Spreker:</u> dr. Jeroen Bossen & dr. Maarten Van Nuffel <u>Moderator:</u> dr. Annelies Van Raemdonck
21.03.2024	<u>Titel:</u> Menopauze voor wie, wat, hoelang? <u>Spreker:</u> prof. dr. Johan Verhaeghe <u>Moderator:</u> dr. Floris De Knijf
16.05.2024	<u>Titel:</u> Het rode oog, eerste hulp bij oogverwondingen <u>Spreker:</u> prof. dr. Isabelle Saelens & dr. Heleen Delbeke <u>Moderator:</u> info volgt
20.06.2024	<u>Titel:</u> Chronisch longlijden en COPD <u>Spreker:</u> dr. Nikolaas De Maeyer <u>Moderator:</u> dr. Evelien Lenaerts



Fysieke nascholingen

- **WERKGROEP HUISARTSEN MIDDAGNASCHOLING MCH**
- **TWEEDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **LOCATIE: SYNTRA LEUVEN**
- **AANVANG: 12.00U**

09.01.2024	<u>Titel:</u> Drugsverslaving. Het drughulpverleningslandschap, door de bomen het bos zien <u>Spreker:</u> dr. Lieve Segers & dr. Hendrik Peuskens <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van de Walle
13.02.2024	<u>Titel:</u> Voedingsproblemen bij een kind jonger dan 5 jaar <u>Spreker:</u> dr. Ola Alslaibi & prof. dr. Rita Lombaert -Van Damme <u>Moderator:</u> dr. Karel De Koker
12.03.2024	<u>Titel:</u> Het inloophuis voor mensen met kanker <u>Spreker:</u> dr. Karolien De Ceulaer, dr. Paul Clement , mevr. Annemarie Coolbrandt & mevr. Griet Van der Perre <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van de Walle
14.05.2024	<u>Titel:</u> Behandeling van postoperatieve infecties bij prothese chirurgie – een medische urgentie! <u>Spreker:</u> dhr. Kris Bernaerts , dr. Stijn Ghijselings & dr. Georges Vles <u>Moderator:</u> dr. Karel De Koker
11.06.2024	Info volgt weldra



P.U.K. – Druivenstreek vzw

- **VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND, VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER**
- **LOCATIE: MCH WEZEMBEEK-OPPEM**
- **AANVANG: 21.00U. STIPT**

21.12.2023 (= 3 ^e dond.)	<u>Titel:</u> Medicolegale gevolgen van neurologische aandoeningen <u>Spreker:</u> dhr. Tandt <u>Moderator:</u> dr. Vanleeuwe
25.01.2024	<u>Titel:</u> Obesitas – Ozempic behandeling <u>Spreker:</u> dr. Francine Defoer <u>Moderator:</u> dr. Mortier
22.02.2024	<u>Titel:</u> Courante reumatologische aandoeningen <u>Spreker:</u> dr. Bernard Lauwerys & dr. Veerle Taelman <u>Moderator:</u> dr. Walraet
28.03.2024	<u>Titel:</u> Eetstoornissen <u>Spreker:</u> ICHO <u>Moderator:</u> dr. Fonteyn
25.04.2024	<u>Titel:</u> Klimaatveranderingen – Insecten en teken - Importpathologie <u>Spreker:</u> prof. dr. Callens <u>Moderator:</u> dr. Mortier
23.05.2024 (Aanvang 20.30U)	<u>Titel:</u> Palliatieve zorgen – verschillende actoren <u>Spreker:</u> ELZ Druivenstreek <u>Moderator:</u> dr. Mortier
27.06.2024	<u>Titel:</u> Kleine heelkunde: de kleine en praktische geheimpjes <u>Spreker:</u> dr. Yannick Nijs & dr. René Scheer <u>Moderator:</u> dr. Istas

Medische artikels

Cardiovasculaire

ROSUVASTATINE OF ATORVASTATINE IN SECUNDAIRE PREVENTIE

Objective

To compare the long term efficacy and safety of rosuvastatin with atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease.

Design

Randomised, open label, multicentre trial.

Setting

12 hospitals in South Korea, September 2016 to November 2019.

Participants

4400 adults (age ≥ 19 years) with coronary artery disease.

Interventions

Participants were assigned to receive either rosuvastatin (n=2204) or atorvastatin (n=2196) using 2x2 factorial randomisation.

Main outcome measures

The primary outcome was a three year composite of all cause death, myocardial infarction, stroke, or any coronary revascularisation. Secondary outcomes were

safety endpoints: new onset diabetes mellitus; hospital admissions due to heart failure; deep vein thrombosis or pulmonary thromboembolism; endovascular revascularisation for peripheral artery disease; aortic intervention or surgery; end stage kidney disease; discontinuation of study drugs owing to intolerance; cataract surgery; and a composite of laboratory detected abnormalities.

Results

4341 of the 4400 participants (98.7%) completed the trial. Mean daily dose of study drugs was 17.1 mg (standard deviation (SD) 5.2 mg) in the rosuvastatin group and 36.0 (12.8) mg in the atorvastatin group at three years ($P < 0.001$). The primary outcome occurred in 189 participants (8.7%) in the rosuvastatin group and 178 (8.2%) in the atorvastatin group (hazard ratio 1.06, 95% confidence interval 0.86 to 1.30; $P = 0.58$). The mean low density lipoprotein (LDL) cholesterol level during treatment was 1.8 mmol/L (SD 0.5 mmol/L) in the rosuvastatin group and 1.9 (0.5) mmol/L in the atorvastatin group ($P < 0.001$). The rosuvastatin group had a higher incidence of

new onset diabetes mellitus requiring initiation of antidiabetics (7.2% v 5.3%; hazard ratio 1.39, 95% confidence interval 1.03 to 1.87; $P = 0.03$) and cataract surgery (2.5% v 1.5%; 1.66, 1.07 to 2.58; $P = 0.02$). Other safety endpoints did not differ between the two groups.

Conclusions In adults with coronary artery disease, rosuvastatin and atorvastatin showed comparable efficacy for the composite outcome of all cause death, myocardial infarction, stroke, or any coronary revascularisation at three years. Rosuvastatin was associated with lower LDL cholesterol levels but a higher risk of new onset diabetes mellitus requiring antidiabetics and cataract surgery compared with atorvastatin.

*Trial registration ClinicalTrials.gov
NCT02579499.*

What is already known on this topic

Low density lipoprotein (LDL) cholesterol lowering capacity varies by statin type. The comparative long term efficacy and safety between two potent statins (rosuvastatin and atorvastatin) in people with coronary artery disease are unclear.



What this study adds

In people with coronary artery disease, rosuvastatin and atorvastatin showed comparable efficacy in terms of a composite of all cause death, myocardial infarction, stroke, or any coronary revascularisation within three years. Rosuvastatin was associated with greater efficacy in reducing LDL cholesterol levels, but it incurred a higher risk of new onset diabetes mellitus requiring antidiabetics and cataract surgery than atorvastatin.

<https://www.bmj.com/content/383/bmj-2023-075837>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst

SUBKLINISCHE VKF: ASPIRINE OF APIXABAN?

Background

Subclinical atrial fibrillation is short-lasting and asymptomatic and can usually be detected only by long-term continuous monitoring with pacemakers or defibrillators. Subclinical atrial fibrillation is associated with an increased risk of stroke by a factor of 2.5; however, treatment with oral anticoagulation is of uncertain benefit.

Methods

We conducted a trial involving patients with subclinical atrial fibrillation lasting 6 minutes to 24 hours. Patients were randomly assigned in a double-blind, double-dummy design to receive apixaban at a dose of 5 mg twice daily (2.5 mg twice daily when indicated) or aspirin at a dose of 81 mg daily. The trial medication was discontinued and anticoagulation started if subclinical atrial fibrillation lasting more than 24 hours or clinical atrial fibrillation developed. The primary efficacy outcome, stroke or systemic embolism, was assessed in the intention-to-treat population (all the patients who had

undergone randomization); the primary safety outcome, major bleeding, was assessed in the on-treatment population (all the patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned trial drug, with follow-up censored 5 days after permanent discontinuation of trial medication for any reason).

Results

We included 4012 patients with a mean ($\pm$ SD) age of 76.8 $\pm$ 7.6 years and a mean CHA₂DS₂-VASc score of 3.9 $\pm$ 1.1 (scores range from 0 to 9, with higher scores indicating a higher risk of stroke); 36.1% of the patients were women. After a mean follow-up of 3.5 $\pm$ 1.8 years, stroke or systemic embolism occurred in 55 patients in the apixaban group (0.78% per patient-year) and in 86 patients in the aspirin group (1.24% per patient-year) (hazard ratio, 0.63; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.88; P=0.007). In the on-treatment population, the rate of major bleeding was 1.71% per patient-year in

the apixaban group and 0.94% per patient-year in the aspirin group (hazard ratio, 1.80; 95% CI, 1.26 to 2.57; P=0.001). Fatal bleeding occurred in 5 patients in the apixaban group and 8 patients in the aspirin group.

Conclusions

Among patients with subclinical atrial fibrillation, apixaban resulted in a lower risk of stroke or systemic embolism than aspirin but a higher risk of major bleeding.

(Funded by the Canadian Institutes of Health Research and others; ARTESIA ClinicalTrials.gov number, NCT01938248.)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2310234?query=featured_home

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



ZOUTARM DIEET VOOR HYPERTENSIE IS NUTTIG

QUESTION

What is the impact of dietary sodium intake on blood pressure in middle-aged to elderly individuals?

Findings

In this prospectively allocated diet order crossover study of 213 individuals, 1 week of a low-sodium diet resulted in an average 8-mm Hg reduction in systolic blood pressure vs a high-sodium diet, with few adverse events. The low-sodium diet lowered systolic blood pressure in nearly 75% of individuals compared with the high-sodium diet.

Meaning

In this trial, the blood pressure–lowering effect of dietary sodium reduction was comparable with a commonly used first-line antihypertensive medication.

ABSTRACT

Importance

Dietary sodium recommendations are debated partly due to variable blood pressure (BP)

response to sodium intake. Furthermore, the BP effect of dietary sodium among individuals taking antihypertensive medications is understudied.

Objectives

To examine the distribution of within-individual BP response to dietary sodium, the difference in BP between individuals allocated to consume a high- or low-sodium diet first, and whether these varied according to baseline BP and antihypertensive medication use.

Design, Setting, and Participants

Prospectively allocated diet order with crossover in community-based participants enrolled between April 2021 and February 2023 in 2 US cities. A total of 213 individuals aged 50 to 75 years, including those with normotension (25%), controlled hypertension (20%), uncontrolled hypertension (31%), and untreated hypertension (25%), attended a baseline visit while consuming their usual diet, then completed 1-week high- and low-sodium diets. Intervention High-sodium (approximately 2200 mg sodium added daily to usual diet) and low-sodium (approximately 500 mg daily total) diets.

Main Outcomes and Measures

Average 24-hour ambulatory systolic and diastolic BP, mean arterial pressure, and pulse pressure.

Results

Among the 213 participants who completed both high- and low-sodium diet visits, the median age was 61 years, 65% were female and 64% were Black. While consuming usual, high-sodium, and low-sodium diets, participants' median systolic BP measures were 125, 126, and 119 mm Hg, respectively. The median within-individual change in mean arterial pressure between high- and low-sodium diets was 4 mm Hg (IQR, 0-8 mm Hg; $P < .001$), which did not significantly differ by hypertension status. Compared with the high-sodium diet, the low-sodium diet induced a decline in mean arterial pressure in 73.4% of individuals. The commonly used threshold of a 5 mm Hg or greater decline in mean arterial pressure between a high-sodium and a low-sodium diet classified 46% of individuals as "salt sensitive." At the end of the first dietary intervention week, the mean systolic BP difference between individuals allocated to a high-sodium vs a low-sodium diet was 8 mm Hg (95% CI, 4-11 mm Hg; $P < .001$), which was mostly similar across subgroups of age, sex, race, hypertension,



baseline BP, diabetes, and body mass index. Adverse events were mild, reported by 9.9% and 8.0% of individuals while consuming the high- and low-sodium diets, respectively. Conclusions and Relevance Dietary sodium reduction significantly lowered BP in the majority of middle-aged to elderly adults. The decline in BP from a high- to low-sodium diet was independent of hypertension status and antihypertensive medication use, was generally consistent across subgroups, and did not result in excess adverse events.

Trial Registration ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT04258332

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2811931>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



SEAGLUTIDE IN CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE ZONDER DIABETES

Background

Semaglutide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, has been shown to reduce the risk of adverse cardiovascular events in patients with diabetes. Whether semaglutide can reduce cardiovascular risk associated with overweight and obesity in the absence of diabetes is unknown.

Methods

In a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, event-driven superiority trial, we enrolled patients 45 years of age or older who had preexisting cardiovascular disease and a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) of 27 or greater but no history of diabetes. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive once-weekly subcutaneous semaglutide at a dose of 2.4 mg or placebo. The primary cardiovascular end point was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke in a time-to-first-event analysis. Safety was also assessed.

Results

A total of 17,604 patients were enrolled; 8803 were assigned to receive semaglutide and 8801 to receive placebo. The mean ($\pm$ SD) duration of exposure to semaglutide or placebo was 34.2 ± 13.7 months, and the mean duration of follow-up was 39.8 ± 9.4 months. A primary cardiovascular end-point event occurred in 569 of the 8803 patients (6.5%) in the semaglutide group and in 701 of the 8801 patients (8.0%) in the placebo group (hazard ratio, 0.80; 95% confidence interval, 0.72 to 0.90; $P < 0.001$). Adverse events leading to permanent discontinuation of the trial product occurred in 1461 patients (16.6%) in the semaglutide group and 718 patients (8.2%) in the placebo group ($P < 0.001$).

Conclusions

In patients with preexisting cardiovascular disease and overweight or obesity but without diabetes, weekly subcutaneous semaglutide at a dose of 2.4 mg was superior to placebo in reducing the incidence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke at a mean follow-up of 39.8 months.

(Funded by Novo Nordisk; SELECT ClinicalTrials.gov number, NCT03574597)

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA2307563?query=featured_home

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



Farmacologie

PARACETAMOL

How often is paracetamol prescribed and how does it work?

Paracetamol is widely available over the counter as a single agent and in multiple combination products with other analgesics such as codeine, tramadol, and ibuprofen. Despite its over-the-counter availability, it is the most commonly prescribed analgesic worldwide. In England, 16 million prescriptions were dispensed from April 2022 to March 2023, and in Scotland more than 500000 patients received three or more primary care prescriptions for medications that contained paracetamol in 2018. Typical licensed indications for paracetamol in adults include treatment of most painful and febrile conditions, including headache, neuralgia, sore throat, and rheumatic pain.

Paracetamol inhibits the enzyme cyclooxygenase (COX), which produces pro-inflammatory prostaglandins and thromboxanes (fig 1). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen have a similar mechanism of action. Uncertainty exists as to whether paracetamol should be classified as different to NSAIDs because paracetamol has been reported to have analgesic effects through COX-independent pathways.

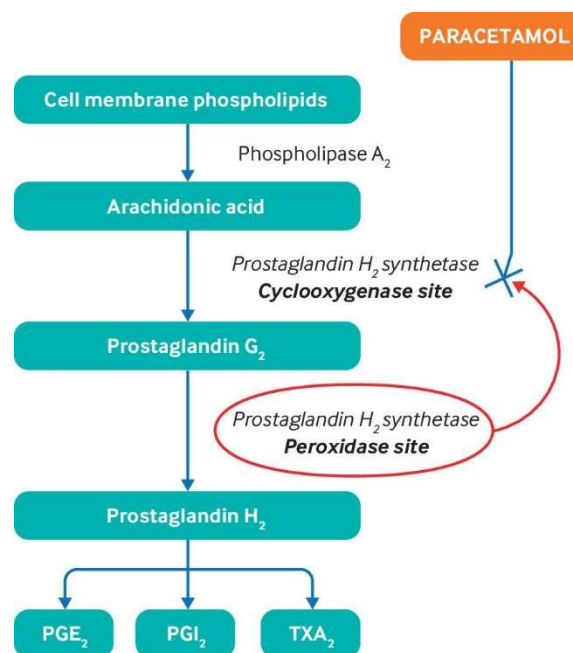


Fig. 1: Role of paracetamol in inhibition of prostaglandin production. PGE2=Prostaglandin E2, PGI2=Prostaglandin I2, or prostacyclin, TXA2=Thromboxane A2

What are the important adverse effects to discuss?

If taken at the recommended dose, adverse events secondary to paracetamol are rare. However, patients and healthcare professionals should be aware of the risks. Paracetamol produces dose-dependent liver toxicity via a mechanism unrelated to COX pathways, which

imposes a ceiling on the dose that can be safely used (potential risk when >75 mg/kg is ingested in 24 hours). At the doses recommended for therapeutic use (ie, not overdose) the risk of developing liver injury is debated, but is likely higher in certain groups of patients (box 1) and may be higher with parenteral preparations.

Areas of uncertainty

Although the product specification summary does not highlight the potential effects of paracetamol on gastrointestinal bleeding or blood pressure, emergent evidence suggests there may be adverse effects on these systems. Paracetamol has been considered safer than NSAIDs from the point of view of causing gastrointestinal bleeding, however, one UK case control study found that taking ≥ 2 -3 g/day of paracetamol was associated with gastrointestinal bleeding compared with non-users, with an adjusted risk ratio (RR) of 3.6 (95% confidence interval (CI) 2.6 to 5.1). A Canadian study in older people suggested a marginally increased risk with >3 g/day paracetamol use (compared with <3 g/day) for admission to hospital for gastrointestinal related causes, RR 1.63 (95% CI 1.44 to 1.85), which was higher when paracetamol use was combined with NSAIDs, RR 2.55 (95% CI 1.98 to 3.28). In

summary, there may be a dose response relationship between paracetamol and gastrointestinal bleeding but the evidence base is mainly observational studies. No recommendations advise co-prescribing a proton pump inhibitor with paracetamol. Observational studies suggest an increased risk of hypertension, myocardial infarction, and stroke with increasing paracetamol exposure.¹ For example, regular use has been associated with a doubling of the relative risk of developing hypertension. In a randomised controlled trial, an increase in systolic blood pressure of ~5 mm Hg occurred when patients took 4 g per day of paracetamol for two weeks, compared with placebo. This increase in blood pressure is similar to that reported to occur with NSAID use over a four month period.

What to consider

The licensed oral and rectal adult dose of paracetamol is 0.5-1 g, every four to six hours, to a maximum of 4 g in 24 hours. The intravenous doses are weight based, as shown in table 1. Dose reduction is not mandated for oral paracetamol in national formularies. However, for some patients the oral dose may need to be reduced, including:

Low body weight—Case reports describe people who are underweight developing hepatotoxicity following therapeutic oral doses. In a 2022 report, the Healthcare Safety Investigation Branch highlighted the importance of

Box 1: Potential risk factors for hepatotoxicity with paracetamol

- Dry body weight under 50 kg
- Older or frail patients
- Renal insufficiency
- Decompensated liver disease
- Chronic malnutrition
- Chronic dehydration
- Cachexia
- Chronic alcohol consumption or regular consumption of alcohol in excess of recommended amounts
- Long term treatment with liver enzyme inducing drugs, eg, carbamazepine, phenytoin, primidone, rifampicin, phenobarbital, St John's Wort, or other drugs that induce liver enzymes
- Discuss whether a prescription is appropriate for the patient or whether an over-the-counter purchase is better, as per local or national prescribing advice. In the UK, paracetamol can be prescribed for patients with long term conditions. However, patients with short term illnesses should be advised to obtain it over the counter. Factors to consider in this decision include the financial cost to the patient, the number of other medicines being co-prescribed, and—if taking multiple medicines—whether they use a compliance aid such as a dosette box or pill organiser.

considering the risk of liver toxicity in hospital inpatients with low weight. National medical societies and regional medicines management groups have recommended specific oral dose reductions for patients of less than 50 kg. By contrast, the British National Formulary (BNF) states that if the patient weighs less than 50 kg then clinical judgment should be used to adjust the dose. This remains an area of uncertainty

which needs a national consensus about the safe dose.

Chronic alcohol use—Case reports describe hepatotoxicity in people drinking excessive alcohol and consuming paracetamol. The BNF advises caution when using paracetamol in people with chronic alcohol consumption. Full dose paracetamol is probably safe in people who drink moderately.

Liver disease—No consensus exists about the safety of paracetamol in liver disease. If prescribing or suggesting paracetamol to people with chronic liver disease, consider checking liver function tests after two to three weeks and keep dosing to the minimum required. Practically, a maximum of 500 mg four times a day or 1 g three times a day is often used in this group of patients.

Older ages—The British Geriatrics Society states that during end-of-life care in frail older people, a reduced dose of 2 g/day should be used, and that otherwise a maximum dose of 3 g/day should be used for acute pain.

Pregnancy—The BNF states that paracetamol in pregnancy is not known to be harmful. The National Institute for Health and Care excellence (NICE) and The Royal College of Obstetrics and Gynaecology state that paracetamol is the analgesic of choice for women who are trying to conceive or who are pregnant.



Table 1: Dosing recommendations in adults

	Oral	Rectal		Intravenous		
Indication			Body weight ≤50 kg and no additional risk factors for hepatotoxicity	Body weight ≤50 kg with additional risk factors for hepatotoxicity	>50 kg and no additional risk factors for hepatotoxicity	>50 kg with additional risk factors for hepatotoxicity
Pain	0.5-1 g every 4-6 hours; maximum 4 g per day	0.5-1 g every 4-6 hours; maximum 4 g per day	15 mg/kg every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 60 mg/kg per day	15 mg/kg every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 60 mg/kg per day	1 g every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 4 g per day	1 g every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 3 g per day
Pyrexia	0.5-1 g every 4-6 hours; maximum 4 g per day	0.5-1 g every 4-6 hours; maximum 4 g per day	15 mg/kg every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 60 mg/kg per day	15 mg/kg every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 60 mg/kg per day	1 g every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 4 g per day	1 g every 4-6 hours, dose to be administered over 15 minutes; maximum 3 g per day
Migraine	1 g for 1 dose, to be taken as soon as migraine symptoms develop					

<https://www.bmj.com/content/383/bmj-2022-070753>

.....

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

Gastro-enterologie

PPI'S

How often are proton pump inhibitors prescribed and how do they work?

Prevalence of proton pump inhibitor (PPI) use is about 15% of the UK population, according to two primary care database studies. In 2022-23, 73 million NHS prescriptions for PPIs were dispensed in England at a cost of about £190 million, equating to 1.8% of total primary care prescription costs and 6% of all prescriptions dispensed. The two most commonly prescribed PPIs in England are omeprazole and lansoprazole, which were among the five most commonly dispensed drugs in 2020.

There is strong evidence to support the use of PPIs across a range of indications. PPIs are used in the treatment of upper gastrointestinal disorders characterised by excessive acid production and damage to upper gastrointestinal tissue, and are also prescribed as gastroprotection for patients being treated with medications which increase the risk of ulceration, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids, and for *Helicobacter pylori* eradication in combination with other drugs. They have been shown to be effective (and superior to histamine 2 receptor antagonists)

for treating gastro-oesophageal reflux disease, measured by relief of heartburn symptoms and healing of oesophagitis. In two double-blind, placebo controlled, randomised, multicentre studies, esomeprazole demonstrated a 2-4-fold decrease in ulceration compared with placebo in patients treated with daily NSAIDs. Used as part of triple therapy for the eradication of *H pylori* infection, PPIs improve cure rates and reduce comorbid symptoms of long term dyspepsia.

PPIs decrease acid secretion by irreversibly blocking the hydrogen-potassium ATPase in the parietal cells of the stomach lining, increasing the pH of the stomach and allowing any damaged tissue to repair (fig 1).

What should I discuss with patients before starting treatment?

Ask patients whether they have taken a PPI before, including over-the-counter preparations. If they have taken one before ask why they took it, what effects it had, and whether they experienced any adverse effects.

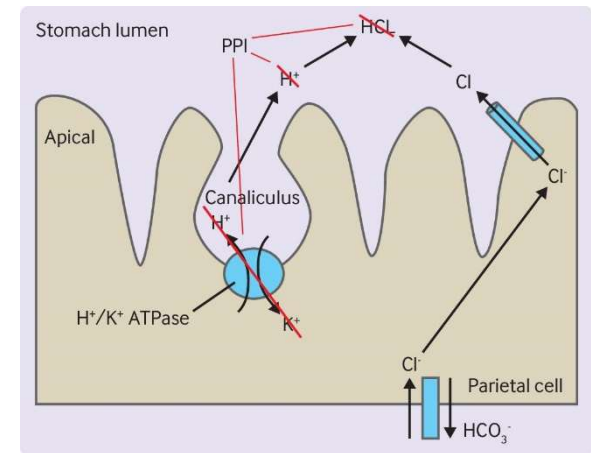


Fig 1: Mechanism of action of proton pump inhibitors

At treatment induction, discuss with patients that it may take up to four weeks for them to notice the effect of the medication on their symptoms, and discuss the anticipated length of time of treatment. Counsel patients that they should return if their symptoms are not resolving. At this stage, manage patients' expectations appropriately, using patient-centred resource aids to explain treatment options, answer common questions about symptom management and side effects, and outline prognosis. These can also assist with deprescribing PPIs and avoiding their long term use by providing the patient with a choice about

reducing their dose or using PPIs on demand in the future.

Discuss the benefits that lifestyle changes can have on symptoms of the various conditions that PPIs are used to treat. These depend on the primary indication for PPI. For example, symptoms of gastro-oesophageal reflux disease may be reduced by weight loss, elevating the head of the bed, eating smaller meals and avoiding meals 2-3 hours before bedtime, and avoiding triggers such as tobacco, alcohol, and some foods. Similarly, peptic ulcer disease may be prevented or improved by weight loss, reduction in smoking and alcohol intake, and having a well balanced diet.

What are the important adverse effects to discuss?

Common side effects of PPIs include gastrointestinal disturbance, such as constipation, diarrhoea, abdominal pain, and new nausea and vomiting; with less common side effects being dry mouth, headache, acute interstitial nephritis, insomnia, and skin reactions. The exact prevalence of these unwanted side effects remains unknown.

Assess dietary intake of calcium and vitamin D before offering a prescription of PPI. In older patients and those with risk factors for osteoporosis, prescribe PPIs cautiously, as patients treated with PPIs have a higher rate of fracture compared with non-users (8.7 per 100

person-years versus 5.0 for non-users). In elderly patients who sustain a fracture, use deprescribing tools to allow dose reduction or earlier discontinuation, balancing patient symptoms and quality of life against the risk of further fractures. In patients at high risk of osteoporosis, advise adequate dietary calcium and vitamin D intake and, if indicated, offer a prescription for supplementation.

PPIs increase susceptibility to *Clostridium difficile* infection (odds ratio for 1 daily dose of PPI is 1.74, and for >1 daily dose is 2.36). As such, consider stopping PPIs in patients with active *C difficile* infection or at risk of it. Avoid offering a prescription for PPIs to those who have recurrent infections. There is no evidence to suggest stopping PPI use in those with diarrhoea that has not been shown to be due to *C difficile*.

An increasingly recognised complication of PPI use is hypomagnesaemia, which can lead to secondary hypoparathyroidism and hypocalcaemia. PPI use has also been linked to an increased risk of pneumonia (due to changes in gastrointestinal pH), dementia, vitamin B12 deficiency, and chronic kidney disease. However, the clinical importance of these associations is unclear, with conflicting evidence and unclear mechanisms for dementia, and, although there may be an increased short term risk of pneumonia with PPI use, the long term risk is likely overestimated. Worldwide, PPIs are

now one of the most common causes of acute interstitial nephritis. There are no existing guidelines on modifying prescriptions in response to the risks, and prescribers should assess each individual patient and prescribe PPIs for the shortest period necessary to achieve the greatest improvement in quality of life, with acknowledgement of the risks.

Discuss with patients how PPIs may also interact with common medications they are taking. For example, omeprazole and esomeprazole may decrease the efficacy of clopidogrel due to their effect on cytochrome P450 2C19, and the manufacturer and the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) advise avoiding co-prescribing the two medications. It is recommended instead to prescribe lansoprazole, pantoprazole, or rabeprazole. Dose adjustments or PPI cessation may be required for patients at-risk of severe medication interactions, such as those taking citalopram, methotrexate, and many small molecule inhibitors used as anti-cancer drugs. Further interactions are shown in box 1.

What to consider when prescribing?

For functional dyspepsia, a standard starting dose for oral omeprazole is 20mg once daily, trialled for four weeks. After the initial trial period (for any indication), review the patient and consider reducing or stopping the PPI or initiate further investigations if symptoms have not been alleviated. In cases of severe



oesophagitis, higher doses may be indicated, such as 40mg omeprazole, as well as a longer period of treatment, starting at eight weeks, before review of the prescription.

In hospitals, PPIs may be prescribed intravenously, such as in cases of major peptic ulcer bleeding. After endoscopic evaluation, 80mg of omeprazole may be given over 40-60 minutes, with subsequent review and scope for further doses.

Box 1: Summary characteristics of proton pump inhibitors (PPIs)

Mechanism of action

Irreversible blockade of the H⁺/K⁺ ATPase in parietal cells

Onset of action within 1 hour, with maximal effect at 2 hours

Indications

Helicobacter pylori eradication; gastric and duodenal ulceration; Zollinger-Ellison syndrome; gastro-oesophageal reflux disease; severe oesophagitis; dyspepsia; major peptic ulcer bleeding

Adverse effects

Abdominal pain; acute interstitial nephritis; constipation; diarrhoea; dizziness; dry mouth; gastrointestinal disorders; headache; hypomagnesaemia; insomnia; nausea; skin reactions; vomiting; hyponatraemia with omeprazole

Interactions

Severe interactions—Atazanavir, citalopram, dasatinib, escitalopram, gefitinib, methotrexate, neratinib, pemigatinib, rilpivirine, selumetinib, tipranavir

Moderate interactions with common drugs—Clopidogrel, itraconazole, ketoconazole

Cautions

Use with caution in patients at risk of osteoporosis, older patients, and patients with gastric cancer

Prescribing in renal/hepatic impairment:

- Hepatic impairment—≤20 mg will be required (omeprazole)
- Renal impairment—No recommendations made, although PPIs may be associated with acute kidney injury and chronic kidney disease²⁷

Pregnancy and breastfeeding:

- Not known to be harmful; however, potentially linked to higher rates of asthma

Equivalence

The doses listed have similar efficacy for common disorders and can be used interchangeably

Indications that require long term use of PPIs, due to the ongoing high risk of bleeds or ulceration, include Barrett's oesophagus, chronic high-risk NSAID use, severe oesophagitis, and a history of bleeding gastrointestinal ulcer. For these indications, stopping the PPI is not recommended because of the risk of bleeding or transformation to malignancy until the condition has resolved or if the risks of the PPI outweigh that of the condition. Table 1 shows the typical starting doses for conditions treated with PPIs.

When prescribing for patients who have hepatic impairment, a maximum of 20mg of omeprazole, esomeprazole, or pantoprazole should be prescribed. For lansoprazole, a dose reduction of 50% in moderate to severe hepatic

impairment is recommended, and caution is needed when prescribing rabeprazole. For renal impairment, no recommendations have been made, although PPIs may be associated with acute kidney injury and chronic kidney disease. With clinical suspicion of acute interstitial nephritis, acute kidney injury, or unexplained deterioration of chronic kidney disease, PPIs should be stopped and specialist nephrology advice sought.

What should I monitor during the course of the prescription?

PPIs are often commenced as a therapeutic trial, but in one primary care database study, up to half of patients did not have their PPI use reviewed. Three studies of PPIs prescribed in inpatient settings found that between 30% and 70% of patients had been prescribed PPIs for an indication not supported by national prescribing guidelines. PPI prescriptions should be reviewed by the prescriber regularly. Effective treatment would be indicated by the reduction or complete resolution of symptoms, and this is best done by assessing the impact on the patient's life at baseline, looking at the severity and frequency of symptoms, and using these figures at the review for comparison.

Who, when, and how to review the side effects of treatment is currently absent from international guidance. A UK MHRA drug safety alert suggests checking magnesium levels before PPI commencement, and intermittently



during long courses of treatment. With high risk patients, such as those taking concurrent diuretics or digoxin, we recommend checking magnesium every three months.

What other concerns might patients have?

Patients may be concerned about recent evidence that PPIs may cause a dysbiosis of the microbiome, which is supported by the increased propensity towards *C difficile* infection. Current evidence suggests that, although there is an increased proportion of oral bacteria found in the colonic biome, and these bacteria may have a pro-inflammatory effect, the exact effects and extent of the dysbiosis are not well defined. Conversely, the benefits of PPIs have been extensively demonstrated.

Patients may have concerns regarding the long term consequences of gastric acid disorders, such as an increased risk of oesophageal cancer. In this scenario, it may be useful to outline that PPIs are protective against the sequelae of gastric acid damage, but also use this opportunity to outline the red flags of gastrointestinal cancer, such as weight loss and dysphagia. Emphasise that patients should present to healthcare professionals if these symptoms appear.

Some patients may want to have their symptoms inappropriately investigated with pH

impedence studies or imaging. Try to understand why the patient thinks investigation may be necessary, and explain the utility of further investigations, as well as pitfalls and risks, in accordance with local guidelines.

When should I stop the prescription?

PPI deprescribing is a multistep process which begins at the point when the medication is offered. At the first consultation, it should be explained to patients that many patients take PPIs for longer than required and that it is normally possible to stop taking them once the course has finished. At the first review (after 4-8 weeks), treatment efficacy should be assessed, and PPIs stopped if they are ineffective. If they have shown a benefit, dose reduction should be considered, potentially by converting the regular dose of PPI to “as required.” If a patient is reviewed for another purpose and found to be taking a PPI, it is worthwhile assessing if they have a condition for which a PPI is necessary; if they do not fit the criteria, stop the PPI at that review.

Explain to patients that they may experience a rebound acid hypersecretion, whereby there is a two week period of acid reflux after treatment cessation, which affects up to 44% of asymptomatic volunteers. Whether some patient groups are more at risk than others has not yet been delineated. To combat the rebound symptoms, slowly tapering the PPI

dose down for two to four weeks (depending on the prior duration of the therapy) has been shown to reduce the risk of rebound symptoms, and is more effective than swapping to a histamine-2 receptor antagonist.

If a patient has a high risk condition such as Barrett’s oesophagus, chronic high-risk NSAID use, severe oesophagitis, or history of bleeding gastrointestinal ulcer, PPIs should not be stopped abruptly and usually should be stopped only if the condition has resolved or if recommended by a specialist.

Patients may be switched between different PPIs and this is often a consequence of individual organisation’s acquisition deals, or the preparation required (pantoprazole has an IV preparation and lansoprazole a dispersible form). There is little evidence to suggest that different patients respond differentially to separate PPIs, as long as equivalent doses and regimens are utilised.

Histamine type 2 receptor-antagonists, such as famotidine, can be used as a second-line therapeutic option when PPIs are contraindicated, such as patients who have developed acute interstitial nephritis. However, they are less efficacious than PPIs and prescribers should counsel patients to return for assessment if their symptoms have not resolved on this therapy.



Table 1: Dosing recommendations for proton pump inhibitors

Indication for PPI use	Omeprazole	Lansoprazole	Esomeprazole	Pantoprazole	Rabeprazole	Duration of treatment
Functional dyspepsia	10-20mg OD oral	15-30mg OD oral	NR	20-40mg OD oral	10-20 mg OD oral	4 weeks
Gastric and duodenal ulceration	20mg OD oral	30mg OD oral	20mg OD oral	40mg OD oral	20mg OD oral	2-4 weeks (up to 8 weeks)
Prevention of relapse of ulcers						Dependent on clinical need
GORD						4 weeks
Prophylaxis with NSAID or corticosteroid use	20mg OD oral	15-30mg OD oral	20mg OD oral	20mg OD oral	NR	As long as NSAID or steroid is used
<i>Helicobacter</i> eradication	20-40mg BD oral	30-60mg BD oral	20-40mg BD oral	40-80mg BD oral	20-40mg BD oral	7-14 days, depending on regimen
Severe oesophagitis	40mg OD oral	30mg OD oral	40mg OD oral	40mg OD oral	20mg OD oral	4-8 weeks
Zollinger-Ellison syndrome	60mg OD oral	60mg OD oral	40mg BD oral	80mg OD oral	60mg OD oral	Dependent on clinical need
Major peptic ulcer bleeding	80mg intravenous	NR	NR	NR	NR	Given immediately over 40-60 minutes

OD=once daily. NR=BNF makes no dose recommendation. GORD=Gastro-oesophageal reflux disease. NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug. BD=twice daily.

<https://www.bmj.com/content/383/bmj-2022-070752>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



SCREENEN OP CERVIXKANKER MET HPV: HET IS INGEWIKKELDER DAN HET LIJKT!

Cervical screening programs use testing for human papillomavirus (HPV) genotypes. Different HPV types differ greatly in prevalence and oncogenicity. We estimated the impact of cervical screening and follow-up for each HPV type.

Methods and findings

For each type of HPV, we calculated the number of women needed to screen (NNS) and number of women needing follow-up (NNF) to detect or prevent one cervical cancer case, using the following individual level input data (i) screening and cancer data for all women aged 25 to 80 years, resident in Sweden during 2004 to 2011 (N = 3,568,938); (ii) HPV type-specific prevalences and screening histories among women with cervical cancer in Sweden in 2002 to 2011 (N = 4,254); (iii) HPV 16/18/other HPV prevalences in the population-based HPV screening program (N = 656,607); and (iv) exact HPV genotyping in a population-based cohort (n = 12,527). Historical screening attendance was associated with a 72% reduction of cervical cancer incidence caused by HPV16 (71.6%, 95% confidence interval (CI) [69.1%, 73.9%]) and a

54% reduction of cancer caused by HPV18 (53.8%, 95% CI [40.6%, 63.1%]). One case of HPV16-caused cervical cancer could be prevented for every 5,527 women attending screening (number needed to screen, NNS). Prevention of one case of HPV16-caused cervical cancer required follow-up of 147 HPV16-positive women (number needed to follow-up, NNF). The NNS and NNF were up to 40 to 500 times higher for HPV types commonly screened for with lower oncogenic potential (HPV35,39,51,56,59,66,68). For women below 30 years of age, NNS and NNF for HPV16 were 4,747 and 289, respectively, but >220,000 and >16,000 for HPV35,39,51,56,59,66,68. All estimates were either age-standardized or age-stratified. The primary limitation of our study is that NNS is dependent on the HPV prevalence that can differ between populations and over time. However, it can readily be recalculated in other settings and monitored when HPV type-specific prevalence changes. Other limitations include that in some age groups, there was little data and extrapolations had to be made. Finally, there were very few cervical cancer cases associated with certain HPV types in young age group.

Conclusions

In this study, we observed that the impact of cervical cancer screening varies depending on the HPV type screened for. Estimating and monitoring the impact of screening by HPV type can facilitate the design of effective and efficient HPV-based cervical screening programs.

Trial registration

ClinicalTrials.gov with numbers NCT00479375, NCT01511328.

Author summary

Why was this study done?

Cervical screening programs now use testing for human papillomavirus (HPV). Different HPV types differ greatly in prevalence and oncogenicity, therefore screening for and further management of certain HPV types may cause excessive false positives and resource consumption.

How cervical screening program may be impacted by screening for different HPV types has not been sufficiently studied.



What did the researchers do and find?

We integrated the Swedish nationwide data of HPV genotype and cervical screening history among cervical cancer cases as well as the general population and calculated “number needed to screen” and “number needing follow-up” for preventing and detecting one case of cervical cancer caused by each HPV type.

The impact of cervical screening was very different from different HPV types: prevention or detection of one cervical cancer case caused by HPV16 involved much fewer women in screening and required much fewer being followed up, as compared to types with lower

oncogenic potential, such as HPV35, 39, 51, 56, 59, 66, 68.

In young women, screening and follow-up of HPV35, 39, 51, 56, 59, 66, 68 would require unreasonably large efforts per prevented or detected case, whereas in older women, screening and follow-up of these HPV types appeared reasonable.

HPV18-related cervical cancer was inadequately prevented in cytology-based screening.

What do these findings mean?

Cervical screening programs may consider selecting which HPV types to screen for or follow-up, depending on women’s age.

HPV vaccination is changing the HPV type-specific prevalence in the population, thus monitoring the impact of screening by HPV type can facilitate the design of effective and efficient HPV-based cervical screening programs.

The major limitation is that HPV prevalences are changing over time, necessitating updated calculations of the impact.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004304#abstract2>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



OTITIS MEDIA MET EFFUSIE (GLUE EAR) - NICE GUIDELINES

Otitis media with effusion (OME), commonly known as glue ear, is the presence of fluid in the middle ear in the absence of infection. It differs from acute otitis media, which is an infective condition and often presents with ear pain and discharge. Across the United States and Europe, up to 80% of children are affected by OME by 4 years of age, but prevalence declines beyond 6 years of age. Although OME does not always impact on hearing and many cases of OME resolve within 3 months, OME is the most common cause of temporary and fluctuating hearing impairment in childhood and can have a major impact on children.

Recommendations

NICE recommendations are based on systematic reviews of best available evidence and explicit consideration of cost effectiveness. When minimal evidence is available, recommendations are based on the guideline development group's experience and opinion of what constitutes good practice. Evidence levels for the recommendations are given in *italic* in square brackets.

Recognition and assessment

The following are new recommendations on the presenting features associated with OME, and should be assessed by healthcare professionals working in primary care when considering diagnosis and referral for audiology assessment. In isolation, many of the signs, symptoms, and presenting features of OME are generic and commonly associated with a multitude of other illnesses, and healthcare professionals should consider the presence of multiple presenting features that tend to be associated with OME holistically. When OME is suspected, the patient should be referred for age and developmentally appropriate assessment of hearing so potential hearing loss can be investigated.

A systematic review was conducted on the presenting features associated with OME, however most of the available evidence was on signs and symptoms of the child reported by healthcare professionals only, rather than by parents. The new guidelines aim to incorporate the views of parents of children with OME who may present with concerns about, for example, their child's hearing or signs that their child is experiencing discomfort in their ear. Repeated ear infections and intolerance of loud sounds have been removed as examples of presenting

features for OME because these are not usually associated with a current OME diagnosis.

Be aware that children with OME often present with any of the following features:

- Hearing difficulties (for example, mishearing when not looking at who is speaking, difficulty in a group, asking for things to be repeated)
- Delayed speech and language development
- Ear discomfort
- Tinnitus.

Be aware that the following can also be associated with OME:

- Behavioural problems (particularly lack of concentration or attention), being withdrawn, or irritability, or
- Poor educational progress, or
- Balance difficulties (for example, clumsiness). [Based on the experience and opinion of the guideline committee]

Evidence from a systematic review on the diagnostic accuracy of presenting features of OME, which included four case-control studies



and one cross-sectional study, was used to inform recommendations. Overall, features were either sensitive or specific, but not both. Recommendations were not made for features for which there was evidence of an association with OME but confirmation of their presence required invasive testing or would usually be performed in secondary care (ie immunoglobulin E sensitisation). Presence of presenting features with moderate or high specificity, such as asthma or wheezing, would allow clinicians to rule in a potential diagnosis of OME. However, their absence should not lower a clinician's suspicion of OME as a potential diagnosis. Similarly, children who do not have any of the presenting features with moderate or high sensitivity, such as nasal obstruction or rhinorrhoea, might be less likely to have OME—although the presence of these features would not necessarily rule in an OME diagnosis.

Have a higher suspicion of OME if the child has any of the following features, but be aware the absence of these features does not rule out OME:

A history of:

- Upper respiratory tract infections
- Acute otitis media
- Craniofacial anomalies, for example Down syndrome and cleft palate
- Asthma
- Wheezing
- Dyspnoea

- Eczema
- Paroxysmal sneezing/nasal itching
- Urticaria
- Potentially harmful sucking habits (for example finger or dummy sucking and bottle feeding), and mouth breathing
- Conjunctivitis
- Snoring.

Be aware that OME is less likely in the absence of the following:

- Nasal obstruction
- Rhinorrhoea
- Current, or history of, adenoid hypertrophy.[Based on very low to high quality evidence and the experience and opinion of the guideline committee]

Management of otitis media with effusion

Autoinflation

Hearing impairment, even for short periods of time, can impact a child's development substantially. Consistent with the 2008 recommendations, the guideline committee agreed that autoinflation, a self-administered technique that aims to ventilate the middle ear and promote the clearance of the middle ear fluid by providing a positive pressure of air in the nose and nasopharynx, may be beneficial. This was based on evidence from a 2023 Cochrane systematic review including 12 randomised controlled trials (RCTs), which

showed that autoinflation can improve hearing in the very short term (<6 weeks) and short term (>6 weeks to ≤3 months) and disease-specific quality of life in the short term compared with no treatment. Consequently, autoinflation may reduce the requirement of further active interventions. However, some children, especially very young children and those attending preschool or school, may not have the ability to engage with the device or may not have the opportunity to use the device several times a day.

Consider autoinflation in children with OME if they are able to engage with the treatment. [Based on low to very low-quality evidence from RCTs and the experience and opinion of the guideline committee]

Pharmacological interventions

The recommendation that antibiotics should not be offered to treat OME itself was maintained. This was based on evidence from a 2023 Cochrane systematic review including 17 RCTs, which showed there was limited new evidence on the effectiveness of antibiotics for the treatment of OME. Overall, the available evidence assessing the effectiveness of antibiotics on hearing outcomes and treating OME was low or very low quality, and conclusions were inconsistent among studies. The potential benefits of antibiotics did not outweigh the risks associated with their use, including the potential for multiple adverse



events, including moderate quality evidence with respect to gastrointestinal upset, and increased antibiotic resistance.

The recommendation that oral or nasal (topical or systemic) corticosteroids should not be offered to treat OME or OME-related hearing loss was also maintained. A review on non-antimicrobial interventions in two parts was conducted. The first part included evidence from a 2023 Cochrane review on the effectiveness of topical and oral steroids on OME and OME-related hearing loss, which had 26 included RCTs. Moderate quality evidence showed that oral steroids had no effect on a return to normal hearing, persistence of OME, disease-specific quality of life, and generic health-related quality of life. There was some limited evidence that topical steroids had a benefit with regard to hearing in the short and very short term, but this improvement was not clinically significant, and the evidence on whether topical steroids had an effect on persistence of OME was uncertain. Nasal steroids can also be difficult to administer and traumatic for children, especially very young children or children with learning difficulties or other disabilities.

The second part of the evidence review on non-antimicrobial interventions investigated the effectiveness of antihistamines, leukotriene receptor antagonists, mucolytics, proton pump inhibitors and anti-reflux medications, and

decongestants for OME and OME-related hearing loss. There was no available RCT evidence on proton pump inhibitors and anti-reflux medications, and the highest available quality evidence showed no important difference between the rest of these interventions and placebo or no intervention for most outcomes.

Do not offer antibiotics to treat OME.

**Do not offer oral or nasal corticosteroids for OME or OME-related hearing loss.
Do not offer antihistamines, leukotriene receptor antagonists, mucolytics, proton pump inhibitors and anti-reflux medications, or decongestants for OME or OME-related hearing loss.** [Based on very low to moderate quality evidence and the experience and opinion of the guideline committee]

Infection after grommet insertion

The guideline made new recommendations about interventions for infection (otorrhoea) after grommet insertion, which can occur any time while the grommet remains in situ (usually 6-12 months). If this occurs, patients may present to general practice with ear discharge for further assessment and treatment. Consider off-label use of non-ototoxic drops, based on the evidence of effectiveness of topical antibiotics in treating otorrhoea. Use of these drops has a low risk of damaging the ear,

reducing development of hearing loss, tinnitus, or balance disorders. As there is a wide variation in practice, recommendations on dosing were not provided. Recommendations around water precaution were also made.

Consider non-ototoxic topical antibiotic ear drops (such as ciprofloxacin) for 5 to 7 days for otorrhoea after grommet insertion.

If there is isolated otorrhoea (ear discharge) after grommet insertion, advise water precautions should be taken to keep the ear dry (such as avoiding swimming, and taking care when bathing or washing hair).

Advise children with recurrent otorrhoea after grommet surgery to use ear plugs or headbands if in contact with water. [Based on very low quality evidence from a RCT and the experience and opinion of the guideline committee]

Support for children, parents, and carers

High-quality evidence demonstrated that children's and parents' views were often not taken into consideration when making decisions, and the guideline committee thought that they should be empowered in their involvement in care and shared decision making. During periods of monitoring, previously known as watchful waiting, this guideline makes new recommendations about what information and advice to offer parents and carers to help them support their child,



while mitigating the impact of OME and related hearing impairment. OME affects children's ability to engage with education, and staff working within some educational settings, such as nurseries, can have limited knowledge of OME. Therefore, recommended interventions to attenuate the impact of OME can be undertaken at home or in the educational setting.

Advise parents and carers about ways they can support their child with OME and hearing loss, including in educational settings, for example by:

- Being close to and facing the child when speaking to them
- Minimising background noise
- Using visual aids
- Informing their teacher that the child has OME, and asking if adjustments can be made in school to help (for example,

taking the steps above, having the child sit near the front of class)

- Preparing the child for interventions and ongoing management.[Based on the experience and opinion of the guideline committee]

Implementation

One potential barrier to implementation is time constraint during primary care appointments to provide information about glue ear and supportive strategies to children and their parents/carer, particularly as not all cases of OME are associated with hearing loss. This is compounded by the availability of reliable and appropriate condition-specific information about glue ear. There may be delays in the application of supportive measures in education settings until hearing loss is confirmed on audiological testing, which is dependent on local pathways and resource availability, which may be affected by geographical variation.

More detailed or broader recognition criteria for OME may result in increased referrals for audiology assessment, but we anticipate this will also result in children with OME with hearing loss being diagnosed appropriately. A lack of familiarity with autoinflation devices could be a potential barrier to implementation, as it could mean that they are not suggested as treatment options. Availability of these devices may differ across healthcare settings and may depend on availability on local prescribing formularies. Parents may elect to purchase them, but that will be dependent on their personal financial circumstances, which may lead to further socioeconomic disparity in outcomes of children with OME.

<https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2314>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Preventieve geneeskunde

ZIN EN ONZIN VAN SCREENING OP KANKER

Key Points

Question Cancer screening tests are promoted to save lives, but how much is life extended due to commonly used cancer screening tests?

Findings

In this systematic review and meta-analysis of 18 long-term randomized clinical trials involving 2.1 million individuals, colorectal cancer screening with sigmoidoscopy prolonged lifetime by 110 days, while fecal testing and mammography screening did not prolong life. An extension of 37 days was noted for prostate cancer screening with prostate-specific antigen testing and 107 days with lung cancer screening using computed tomography, but estimates are uncertain.

Meaning

The findings of this meta-analysis suggest that colorectal cancer screening with sigmoidoscopy may extend life by approximately 3 months; lifetime gain for other screening tests appears to be unlikely or uncertain.

Abstract

Importance

Cancer screening tests are promoted to save life by increasing longevity, but it is unknown

whether people will live longer with commonly used cancer screening tests.

Objective

To estimate lifetime gained with cancer screening.

Data Sources

A systematic review and meta-analysis was conducted of randomized clinical trials with more than 9 years of follow-up reporting all-cause mortality and estimated lifetime gained for 6 commonly used cancer screening tests, comparing screening with no screening. The analysis included the general population. MEDLINE and the Cochrane library databases were searched, and the last search was performed October 12, 2022.

Study Selection

Mammography screening for breast cancer; colonoscopy, sigmoidoscopy, or fecal occult blood testing (FOBT) for colorectal cancer; computed tomography screening for lung cancer in smokers and former smokers; or prostate-specific antigen testing for prostate cancer.

Data Extraction and Synthesis

Searches and selection criteria followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) reporting guideline. Data were independently extracted by a single observer, and pooled analysis of clinical trials was used for analyses.

Main Outcomes and Measures

Life-years gained by screening was calculated as the difference in observed lifetime in the screening vs the no screening groups and computed absolute lifetime gained in days with 95% CIs for each screening test from meta-analyses or single randomized clinical trials.

Results

In total, 2 111 958 individuals enrolled in randomized clinical trials comparing screening with no screening using 6 different tests were eligible. Median follow-up was 10 years for computed tomography, prostate-specific antigen testing, and colonoscopy; 13 years for mammography; and 15 years for sigmoidoscopy and FOBT. The only screening test with a significant lifetime gain was sigmoidoscopy (110 days; 95% CI, 0-274 days). There was no significant difference following mammography (0 days; 95% CI, -190 to 237 days), prostate



cancer screening (37 days; 95% CI, -37 to 73 days), colonoscopy (37 days; 95% CI, -146 to 146 days), FOBT screening every year or every other year (0 days; 95% CI, -70.7 to 70.7 days), and lung cancer screening (107 days; 95% CI, -286 days to 430 days).

Conclusions and Relevance

The findings of this meta-analysis suggest that current evidence does not substantiate the claim that common cancer screening tests save lives by extending lifetime, except possibly for colorectal cancer screening with sigmoidoscopy.

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2808648?widget=personalizedcontent&previousarticle=0>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Dagelijkse praktijk

ARTROSE IS ONGENEESLIJK, DUS MOET PREVENTIE HET MOTTO ZIJN

Artrose zal in 2040 in Nederland de meest voorkomende chronische aandoening zijn, met als voornaamste oorzaken vergrijzing, overgewicht en obesitas en als te vrezen gevolgen fysieke achteruitgang, hoge zorgkosten, ziekteverzuim en voortijdige uitval van werknemers.

Beschouwing:

- Langzamerhand nemen overgewicht en obesitas in Nederland epidemische proporties aan en ook de vergrijzing gaat door.
- Beide factoren bevorderen het ontstaan van artrose:
 - Het RIVM verwacht dat artrose in 2040 volksziekte nummer 1 zal zijn.
 - Maar liefst 2,3 miljoen Nederlanders zullen in dat jaar artrose hebben en waarschijnlijk is dat een onderschatting.
 - Het RIVM heeft immers in zijn berekeningen enkel de patiënten meegenomen met ICPC-codes 1.89 en 1.90 (coxartrose en gonartrose).
 - De patiënten met ICPC-codes 1.13 (heup symptomen / klachten) en 1.15 (knie symptomen / klachten) werden echter niet ingecalculiseerd.

- Voor Nederland zijn de kosten van de bijbehorende zorg – vooral gewrichtsvervangende operaties – niet specifiek bekend:
 - Ze worden wereldwijd echter geschat op 1-2,5% van het bruto binnenlands product.
 - Waarschijnlijk liggen de indirecte kosten van bvb. ziekteverzuim en vroegtijdige uittreding uit het arbeidsproces nog hoger.

Enkele cijfers:

- De meest beperkende vorm van artrose is knieartrose:
 - Gaat gepaard met chronische pijn, fysieke beperkingen en vroegtijdig overlijden.
 - Bij 25-50% van de patiënten ligt de oorzaak bij overgewicht en obesitas.
 - Obesitas is de oorzaak bij 31-43% van de mensen die een gewrichtsvervangende operatie ondergaan.
- De laatste jaren is er meer aandacht voor preventie omdat artrose niet te genezen valt en omdat knieklachten vaak leefstijlveranderingen in de weg staan.

- Het eerste en tot nog toe enige gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek naar het effect van een preventieve leefstijlinterventie (gewichtsreductie) op knieartrose is PROOF, waarvan hier de voornaamste bevindingen volgen.

Preventieve effecten van bewegen en afvallen:

- 407 vrouwen van 50-60 jaar (gemiddelde leeftijd 55,7 +/- 3,2) zonder knieklachten, maar met een BMI vanaf 27 werden in PROOF gerandomiseerd over een interventie- en een controlegroep:
 - Via een beweegprogramma en consultaties bij een kinesist werkte de interventiegroep toe naar gewichtsreductie van 5% of 5 kg na 2,5 jaar.
 - De controlegroep kreeg geen interventie.
- Bij alle deelnemers werd het ontstaan van knieartrose geëvalueerd door bij aanvang en na 2,5 en 6,5 jaar een MRI-scan te maken:
 - Daarop werd dan gezocht naar structurele afwijkingen.



- Betrof beenmerglaesies, kraakbeendefecten, osteofyten en meniscuspathologie.
- In de interventiegroep kregen de deelnemers een uitnodiging voor een beweegprogramma bij hen in de buurt:
 - Ze sportten gedurende 20 weken wekelijks 1 uur lang in groepen van 10-15 deelnemers onder begeleiding van een fysiotherapeut.
 - Ging om diverse activiteiten, licht tot matig intensief en afgestemd op het aanbod in de betreffende wijk.
 - Bedoeling was dat de deelnemers de activiteiten na de interventie zouden kunnen voortzetten met gelijkgestemden.
- De deelnemers uit de interventiegroep stelden daarnaast onder begeleiding van een diëtist een plan op om geleidelijk, maar blijvend, af te vallen met als streefdoel een gewichtsreductie van 5 kg of meer of 5% na 12 maanden.
- Gemiddeld hadden de deelnemers uit de interventiegroep een BMI van 32,2 (uitersten 28,1-36,3) en een buikomtrek van 105 cm (uitersten 96-114):
 - Gedurende het eerste jaar vielen ze gemiddeld 0,6 kg af (SD 5 kg; uitersten -18 tot +14).
 - 19 % haalde het streefdoel.
- De gemiddelde BMI bij de controlegroep bedroeg 32,5 (uitersten 28-37) en een buikomvang van 106 cm (uitersten 96-116):
 - Het eerste jaar kwamen deze deelnemers gemiddeld 0,6 kg aan (SD 4,9 kg; uitersten -26 tot +17).
 - 11 % haalde hier het streefdoel.
- Men zag na 2,5 jaar geen significante verschillen meer: 17 % van de deelnemers had in beide groepen het streefgewicht.
- Bij 13% van de interventiegroep en 21% van de controlegroep bleek bij controle van de MRI-scans dat er verergering van meniscusextrusie (= uitpuiling van de meniscus) was opgetreden:
 - Dit was een significant verschil.
 - Het is goed mogelijk dat de leefstijlinterventie op lange termijn de incidentie van knieartrose helpt verlagen aangezien meniscusextrusie een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van knieartrose.
- De onderzoeker wist voor wat betreft het lichaamsgewicht 3 subgroepen te identificeren:
 - Het gewicht bleef bij 260 deelnemers de eerste 2,5 jaar na de interventie stabiel.
 - Er waren 43 deelnemers die zwaarder werden en 44 deelnemers werden lichter.
- Bleek uit de MRI-scans van deze 3 groepen dat niet alleen gewichtsafname, maar alleen al gelijkblijvend gewicht een gunstig effect heeft:

- Lokale ontstekingen in het vetweefsel en het slijmvlies van de knie waren in beide groepen bij 7% van de deelnemers erger geworden.
- In de groep die zwaarder geworden was had daarentegen 18% van de deelnemers ernstigere ontstekingen.

Nader onderzoek van het lichaamsgewicht:

- Door op jonge leeftijd een ongezond gewicht te voorkomen kan men gezondheidswinst creëren:
 - 20% van de deelnemers rapporteerde desgevraagd aan PROOF dat ze rond hun 40^e een gezond gewicht hadden (BMI 20-25).
 - 55% rapporteerde overgewicht (BMI 25-30) en 25% rapporteerde obesitas (BMI 30 plus).
- Bij 18% van de deelnemers die op 40-jarige leeftijd een gezond gewicht hadden op de MRI-beelden bij aanvang van het onderzoek, maar op 55-jarige leeftijd of overgewicht of obesitas, werden afwijkingen gevonden die op artrose wezen:
 - Bij diegenen die op 40-jarige leeftijd overgewicht hadden bedroeg dit percentage 30%.
 - Het percentage bedroeg bij diegenen die op 40-jarige leeftijd obesitas hadden 44%.
- In de groep die op 40- en 55-jarige leeftijd obesitas had was de artrose ook ernstiger:



- Beide knieën waren aangedaan bij 19%.
- Dit in vergelijking met 6% bij deelneemsters die op 40-jarige leeftijd een normaal gewicht hadden en op 55-jarige leeftijd overgewicht.
- Vraag is of er dan helemaal geen aanwijzingen zijn dat afvallen een gunstig effect heeft op het ontstaan van knieartrose.
- Vraag is ook of dit effect alleen radiologisch en niet klinisch waarneembaar is.
- Er zijn wel degelijk aanwijzingen, maar vermits artrose een langzaam progressieve aandoening is, duurt het enkele jaren alvorens er een waarneembaar effect optreedt:
 - Slechts een klein aantal deelneemsters haalde bij PROOF het streefdoel, een gewichtsreductie van 5 kg of meer of 5% in de eerste 12 maanden.
 - Betrof dus een kleine groep die daar in slaagde (n = 69), maar na 6,5 jaar hadden ze wel veel minder kans op knieartrose dan alle andere deelneemsters.

- De incidentie van klinische artrose was 7 versus 21% en de incidentie van radiologische artrose was 6 versus 16%.

Besluit:

- Het is van belang om aandacht te schenken aan mogelijke preventie gezien de maatschappelijke en medische gevolgen van knieartrose.
- Het is niet eenvoudig om iemands leefstijl te veranderen, dat bevestigen de onderzoeken in het kader van PROOF bij vrouwen van middelbare leeftijd met overgewicht of obesitas, maar zonder knieproblemen:
 - Eerder was er al een systematische review die vond dat gedragsinterventies in de eerste lijn na 12 en 24 maanden slechts een kleine, klinisch niet-relevante gewichtsafname teweegbrengen.
 - PROOF toont echter ook aan dat leefstijlinterventies toch een gunstig effect hebben op de ontwikkeling van knieartrose, ook al is het resultaat slechts een beperkte

gewichtsreductie (5 kg of 5%) of stabiel gewicht.

- Gaat om belangrijke bevindingen die huisartsen en patiënten kunnen helpen als ze over het belang van een gezond(er) gewicht praten.
- Het kan patiënten motiveren om toch bewust en actief aan een gezonder lichaamsgewicht te werken:
 - Men moet daarbij wel beseffen dat er een relatie bestaat tussen de gewichtsafname en het aantal contacten met een zorgverlener.
 - Vaak zal een duurzame leefstijlaanpassing enkel mogelijk zijn bij langdurige en intensieve begeleiding door de zorgverlener.
- Dit onderkende zou men als huisarts een lokale gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) kunnen overwegen.

Huisarts & Wetenschap april 2023 pag. 23-25.

Met dank aan dr. Willy Storms



Vitaminehuishouding

SCHEURBUIK, EEN OUD ZEER, OF TOCH NOG ACTUEEL ?

Scheurbuik, een gevolg van vitamine C-deficiëntie, associeert men vooral met VOC-matrozen uit de 17^e en 18^e eeuw, maar komt nog geregeld voor.

(VOC staat tussen haakjes voor Vereenigde Oostindische Compagnie -1602).

Een beetje geschiedenis:

- In de 'Ebers-papyrus, papyrusrollen met medische informatie uit het Egypte van +/- 1550 v.Chr., werd scheurbuik reeds beschreven.
- Hippocrates (460-370 v.Chr.) zorgde voor de eerste officiële beschrijving:
 - Hij beschreef de ziekte onder de term 'ileos ematitis'.
 - 'De mond voelt slecht; het tandvlees laat los van de tanden; het bloed stroomt uit de neus en soms ontstaan er ulceraties op de benen.'
- In de tijd van de grote ontdekkingsreizen was scheurbuik een groot probleem en werd om die reden door verschillende personen beschreven.
- De arts Herman Boerhave (1668-1738) schreef zo in zijn boek 'Kortstondige spreuken wegens de ziekten' over 'scorbutus' ('scheurbuik'):

- De symptomen van scheurbuik weet hij aan het feit dat het bloed te dun was geworden door koud weer en bedorven voedsel.
- Lange tijd werd deze theorie door andere artsen overgenomen, mede omwille van het gezag van Boerhave.
- Uiteindelijk was het James Lint, een officier van de Britse Royal Navy die halverwege de 18^e eeuw tot de conclusie kwam dat het eten van sinaasappelen en citroenen tot een enorme afname leidde van het aantal scheurbuikgevallen en hij publiceerde het onderzoek in het boek 'Treatise of the Scurvy'.
- Scheurbuik kwam in de eeuwen daarna regelmatig voor, o.a. in gevangenissen en tijdens oorlogen.
- Het werd hierbij steeds duidelijker dat voeding een belangrijke rol speelde.
- Vitamine C kon in de jaren 30 van de vorige eeuw als derde vitamine geïsoleerd worden, na vitamine A en B:
 - Het werd duidelijk dat scheurbuik het gevolg was van een tekort aan deze vitamine.
 - De vitamine werd hierna ascorbinezuur gedoopt (letterlijk: 'niet-scorbutus').

- In vele fictie- en non-fictieverhalen is de VOC-tijd een thema, en zo kan het lezen van fictie helpen bij de diagnose van onbegrepen symptomen.

Risicogroepen:

- Een verhoogd risico op vitamine C-deficiëntie bestaat bij een verminderde inname of een verminderde intestinale opname van vitamine C.
- Verminderde inname ziet men o.a. vaker in de volgende omstandigheden:
 - Bij alcohol- of drugsproblematiek en bij psychiatrische problematiek.
 - Bij strikt (eenzijdig) dieet en cachexie.
 - Bij lage sociale economische status en ouderdom.
- Ook bij dialyse bestaat dit risico.

Prevalentie:

- De prevalentie van vitamine C-deficiëntie blijkt volgens de literatuur hoog te liggen:
 - Een cross-sectioneel onderzoek in de V.S. in 2009 onder leden van de algemene bevolking (n = 7277) liet zien dat 7,1% van de deelnemers een vitamine C-concentratie van < 11,4 µmol/l had.



- Een studie in het VK in 2008 onder mensen met een lager inkomen (n = 1309) liet zien dat 25% van de mannen en 16% van de vrouwen een vitamine C-deficiëntie vertoonde (< 11,0 $\mu\text{mol/l}$).
- In geen van beide studies wordt beschreven of de patiënten symptomen van scheurbuik hadden:
 - Een deel van de patiënten had mogelijk geen symptomen.
 - Er was mogelijk sprake van een latente scheurbuik.
 - Ofwel werden de symptomen niet toegeschreven aan scheurbuik.
- Andere verklaring is dat de symptomen aan een andere vitaminedeficiëntie toegeschreven worden:
 - Bij personen uit risicogroepen kan er namelijk gelijktijdig sprake zijn van andere vitaminedeficiënties met deels overeenkomende symptomen: kan o.a. gaan om een tekort aan vitamine B₁ (oedeem, vermoeidheid) en vitamine K (verminderde stolling).
- Enerzijds is er dus het feit dat vitamine C-deficiëntie volgens de literatuur een hoge prevalentie kent en anderzijds het feit dat een deel van de patiënten slechts lichte symptomen heeft, wat maakt dat er vaker aan vitamine C-deficiëntie gedacht zou moeten worden.
- Het zou interessant zijn om onderzoek te verrichten naar het effect van opsporing en

behandeling, bvb. in een ziekenhuispopulatie of onder de genoemde risicogroepen.

- Tot het zo ver komt, geldt de aanbeveling om zowel in de eerste als tweede lijn bij patiënten uit een risicogroep laagdrempelig een voedingsanamnese af te nemen:
 - Lijkt er sprake te zijn van een zeer lage vitamine C-inname bij patiënten met karakteristieke symptomen (verhoogde bloedsneiging, onbegrepen oedeem of lethargie), dan kan de vitamine C-concentratie bepaald worden.
 - Meestal kan de uitslag enkele weken op zich laten wachten, en daarom geldt het advies om bij hoge verdenking direct met suppletie te starten.

Functies vitamine C:

- Men definieert vitamine C-deficiëntie als een ascorbinezuurconcentratie lager dan 11,0 $\mu\text{mol/l}$:
 - Wanneer iemand 60-90 dagenlang helemaal geen vitamine C binnenkrijgt ontstaat er zo'n tekort, maar dat geldt ook bij langere tijd veel te weinig inname.
 - Bijna alle weefsels hebben ascorbinezuur nodig, en dus leidt een tekort tot manifestatie van ziekte in het ganse lichaam.

- Zo is ascorbinezuur o.a. een belangrijke cofactor in de collageensynthese:
 - Dient namelijk als cofactor voor de hydroxylering van de aminozuren proline en lysine die voor de stabiliteit van collageen zorgen.
 - Derhalve leidt deficiëntie tot verminderde stabiliteit van botten, bloedvaten, tanden, slijmvliezen en huid.
 - Hierdoor ontstaan de meest kenmerkende symptomen van scheurbuik: folliculaire hyperkeratose, perifolliculaire petechiën, tandvleesbloedingen, kurkentrekkerharen, ecchymosen en oedeem.
- In de synthese van de neurotransmitter adrenaline is ascorbinezuur daarnaast ook noodzakelijk:
 - Het is hierbij een cofactor in de hydroxylering van dopamine.
 - Psychiatrische verschijnselen zoals depressie, stemmingswisselingen en wanen worden om die reden ook gerapporteerd.
- Ascorbinezuur is tot slot een cofactor in de synthese van carnitine, betrokken bij het transport van vetzuren naar de mitochondriën:
 - Daardoor leidt deficiëntie tot het verminderd vrijkomen van energie: dit leidt tot symptomen zoals zwakte, lethargie en vermoeidheid.



- Vitamine C is dus van belang als cofactor in bovengenoemde processen, maar daarnaast stimuleert ze opname van ijzer en foliumzuur, beschermt ze tegen hemolyse en is ze betrokken bij het prostaglandinemetabolisme:
 - Een tekort kan dus hier ook leiden tot anemie en verminderde inflammatoire respons.
 - Er zijn ten andere ook enkele patiënten beschrijvingen die een pancytopenie beschrijven.

Suppletie:

- Advies van het Farmacotherapeutisch Kompas is om oraal een dosering van 500 mg ascorbinezuur per dag toe te dienen en in ernstige gevallen 1000 mg daags:
 - Vrijwel alle symptomen verdwijnen na suppletie binnen enkele dagen.
 - Afname van bloedingsneiging duurt enkele dagen tot weken.

- In de literatuur bestaat er geen consensus over de duur van de behandeling:
 - Dat overconsumptie kan leiden tot vorming van uraat- en oxalaatnierenstenen is wel bekend.
 - Langdurig hoog doseren wordt om die reden afgeraden.

Besluit:

- Scheurbuik blijkt dus vaker voor te komen dan gedacht, hoewel de aandoening geldt als een zeldzame, 'oude' ziekte.
- Bij patiënten met alcohol- of drugsproblematiek, psychiatrische problematiek of een eenzijdig dieet moet men alert zijn.
- Wees zeker alert bij symptomen zoals bloedingen, oedemen en lethargie.
- Bij deze patiënten overweegt men best een vitamine C-bepaling en begint men bij verdenking laagdrempelig met suppletie.

- De symptomen verdwijnen bij scheurbuik snel na het opstarten van de ascorbinezuursuppletie.

Ned Tijdschr Geneesk 6 april 2023 pag. 8-13.

Met dank aan dr. Willy Storms



Voedselallergie/Pediatrie

VROEGINTRODUCTIE VAN HOOGALLERGENE VOEDING: OPTIE TER PREVENTIE VAN VOEDSELALLERGIE ?

Ouders kregen 20 jaar geleden nog het advies om hun baby geen potentiële allergenen te geven, maar de afgelopen jaren zijn de inzichten met betrekking tot voedselallergie 180° gedraaid.

Een paar feiten:

- De eerste studie die aantoonde dat bij kinderen die vroeg pinda-maischips aten de incidentie van pinda-allergie juist laag was, verscheen in 2008.
- Vaststelling in 2010: bij kinderen in de VS. bleek de incidentie van pinda- en notenallergieën met een factor 4 te zijn toegenomen tijdens de periode dat het advies gold om deze producten op jonge leeftijd te vermijden.

Cutane sensibilisatie en het mijden van allergenen:

- Dat er een sterk verband bestaat tussen voedselallergie en constitutioneel eczeem is al lang bekend:
 - De gedachte in de modellen van 20 jaar terug was dat eczeem door een voedselallergie veroorzaakt kon worden.

- Uit de inzichten van de laatste 7 jaar blijkt net het tegenovergestelde: meerdere interventiestudies tonen aan dat voedselallergie bij kinderen met eczeem kan voorkomen worden door het betreffende product vroegtijdig in het leven te eten, alvorens er een allergie ontstaan is.
- Er is daarbij aangetoond dat er bij eczeem sprake is van een pro-inflammatoire omgeving onder de huid door de verhoogde doorlaatbaarheid van de huid en als gevolg daarvan het binnendringen van bacteriën en andere prikkels:
 - Eerst leidt blootstelling aan voeding via deze niet-intacte huidbarrière tot allergen specifiek IgE en uiteindelijk tot voedselallergie.
 - Daartegenover staat dat inductie van tolerantie juist optreedt bij blootstelling via de darm, dus bij consumptie.
- Dit gebeurt vermoedelijk via vorming van regulatoire T-cellen:
 - Als voorwaarde geldt wel dat dit vroegtijdig in het jonge leven plaatsvindt.

- Men spreekt hier van het zogenaamde 'dual allergenexposure'-model.

Preventie van pinda-, kippenei- en koemelkallergie:

- De Engelse LEAP-studie was de eerste toonaangevende studie die de kracht van het vroegtijdig introduceren van een hoog allergen product, namelijk pinda, aantoonde:
 - 640 kinderen met ernstig eczeem of een bewezen kippenei-allergie werden in deze studie gerandomiseerd tussen het vermijden van pinda versus het 3 keer per week eten van pinda.
 - Dit gebeurde vanaf de leeftijd van 4-11 maanden en dit gedurende 5 jaar.
- De prevalentie van pinda-allergie was in de 'intention-to-treat'-analyse na 5 jaar 17,2% bij vermijden van pinda versus 3,2% bij het eten van pinda:
 - Het aantal pinda-allergieën daalde in de per-protocolanalyse naar 0,3% in de groep die pinda at.
 - Na 5 jaar was de pindatolerantie permanent.
- Aan kinderen die 5 jaar pinda hadden gegeten, werd er in de vervolgstudie, LEAP-



ON, namelijk gevraagd om 1 jaar met het eten van pinda te stoppen.

- Er ontstonden in dat jaar in deze groep niet meer nieuwe pinda-allergieën dan in de controlegroep.
- Uit deze studies blijkt dat het onnodig met een dieet beginnen het risico op een voedselallergie sterk verhoogt en dat als kinderen eenmaal een product eten en blijven eten, het risico op een allergie minimaal is.
- Er is ook de PETIT-studie die het ontstaan onderzocht van kippenei-allergie bij kinderen met eczeem, waarbij men een sterke reductie zag bij kinderen bij wie kippenei vanaf 6 maanden geïntroduceerd werd.
- De gegevens t.a.v. de preventie van koemelkallergie zijn nog tegenstrijdig en niet robuust:
 - Door recente studies wordt gesuggereerd dat een IgE-gemedieerde koemelkallergie voorkomen kan worden door tijdige consumptie van koemelk, mits dit daarna niet weer wordt stopgezet.
 - Dit is een observatie die in de theorie van het 'dual allergen exposure'-model past.

Een paar cijfers:

- Ongeveer 1-3% van de kinderen vertoont een voedselallergie.

- Bij kinderen met eczeem en kinderen met ouders, broertjes of zusjes die atopisch zijn hebben preventieve adviezen namelijk hun nut.
- Uit de NIVEL-registratie blijkt dat 10% van de Nederlandse kinderen van 0-4 jaar bij de huisarts de diagnose eczeem krijgt toebedeeld.

Adviezen ter preventie van voedselallergie:

- De Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK) publiceerde in 2017 het volgende standpunt:
 - Adviseert om bij alle kinderen tussen de 4 en 8 maanden na het beginnen met fruit en groente (pinda)kaas) en kippenei te introduceren als bijvoeding.
 - Dit zou bij kinderen met eczeem tussen de 4 en 6 maanden moeten gebeuren.
- Er zijn hiervoor speciale schema's ontwikkeld die in de eerste, tweede en derde lijn toepasbaar zijn:
 - Men kan deze downloaden van de website van de NVK.
 - Niet alleen de tweede en de derde lijn kunnen hierdoor een grote bijdrage leveren aan de preventie van voedselallergie, maar ook de eerste lijn kan dit doen.
- Na voorlichting door een jeugdarts of huisarts zal het grootste deel van de ouders

namelijk thuis pinda en ei introduceren bij hun zuigeling:

- Er dienen na introductie wekelijks minimaal 3 theelepels pindakaas en een half hardgekookt ei gegeten te worden tot ten minste de leeftijd van 1 jaar.
 - In Nederland worden deze schema's nu op grote schaal toegepast.
- Begeleiding door diëtisten of een poliklinische evaluatie kan nodig zijn voor een succesvolle vroegintroducție bij angst voor introductie in atopische families of bij een hoog risico op reacties omwille van ernstig eczeem:
 - Een ernstige allergische reactie, zoals het 'food proteïn induced enterocolitis syndrome' (FPIES) komt bij zeer jonge kinderen zelden voor.
 - Dat is zeker het geval als er gebruik gemaakt wordt van opbouwschema's en als er tijdig gestart wordt.
 - Bij vroegintroducție van pinda of ei ziet men in zeldzame gevallen 1 tot 4 uur na inname ernstig en langdurig braken, gepaard met lethargie en dan kan er sprake zijn van FPIES.
- Reacties bij vroegintroducție zijn dus zeldzaam, zowel IgE-gemedieerd als FPIES, immers de winst van vroegintroducție op het voorkomen van voedselallergie is veel groter dan het risico op een reactie.
- Beschrijven de ouders echter tijdens de introductiefase een reactie die kan passen



bij een voedselallergie, dan is het van belang om de verdere introductie te onderbreken en de patiënt direct te verwijzen naar een kinderarts met kinderallergologische expertise:

- Het allergeen kan vaak na nader onderzoek alsnog tijdig geïntroduceerd worden en zo wordt er dus een voedselallergie voorkomen.
- Uitstel van de verwijzing kan schadelijk zijn, vermits het onterecht vermijden van het allergeen de voedselallergie in de hand kan werken.
- Minder dan 20% van patiënten met een primaire notenallergie ontwikkelt spontane tolerantie in het leven, en daarom worden noten bij atopische kinderen zoveel mogelijk vroeg geïntroduceerd in de vorm van notenpasta, maar bewijs voor het preventief effect hiervan ontbreekt.
- Er is nog geen officieel advies uitgegeven voor preventie wat betreft koemelkallergie.

Behandeling van eczeem:

- Voor het ontwikkelen van een allergie is eczeem een risicofactor, maar er bestaat ook een samenhang tussen de ernst van het eczeem en het risico op voedselallergie:
 - Dit leidde tot het inzicht dat men eczeem niet met een eliminatiedieet moet behandelen, maar met een

emolliens en topicale corticosteroïden.

- Men bekomt tegenstrijdige resultaten met preventief insmeren met alleen een emolliens, met soms zelfs een verhoogd risico op het ontwikkelen van infecties of voedselallergie.
- Daarom geldt het advies om voor het aanbrengen van een emolliens bij een zuigeling eerst de handen te wassen om het overbrengen van voedingseiwitten via de handen te voorkomen:
 - Emolliens die plantaardige eiwitten bevatten lijken tevens minder geschikt omwille van het risico op cutane sensibilisatie.
 - Voorbeelden van emolliens doe geen plantaardige eiwitten bevatten zijn vaseline-lanette, vaseline-cetomacrogel en vaseline-paraffine.
- Geldt daarnaast ook het advies om kinderen met eczeem zo min mogelijk op een dieet te zetten en eerst het eczeem goed te behandelen.
- Een diagnostisch of therapeutisch eliminatiedieet is enkel aangewezen bij kinderen met een bewezen voedselallergie of een duidelijke verdenking daarop, met of zonder eczeem.
- Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkovergevoeligheid met lichte tot matige gastro-intestinale klachten – dus niet FPIES – zonder specifiek IgE geldt het volgende advies:

- Induceer zo snel mogelijk weer (verwerkte) koemelk in de bijvoeding.
- Doel is om het risico op cutane sensibilisatie en verlies van tolerantie zo klein mogelijk te houden.
- Dit is vooral van belang als het kind eczeem vertoont.

- Introductie van melk bij niet-IgE-gemedieerde koemelkovergevoeligheid kan thuis gebeuren, eventueel met de hulp van zogenaamde ‘melkladders’, maar hiervoor verwijst men naar een ter zake kundige diëtist.

De rol van microbioom en bijvoeding:

- Een gezond functionerend maagdarmkanaal en een gezond darmmicrobioom zijn voor de ontwikkeling van orale tolerantie ook van belang, maar bij het jonge kind zijn beide nog volop in ontwikkeling.
- Een gezond microbioom hangt samen met een optimale intestinale integriteit en mucosale immuunfunctie:
 - Het staat immers in nauw en continu contact met het immuunsysteem
 - Allergische kinderen hebben een minder divers microbioom dan gezonde kinderen.
 - Voor een gezonde ontwikkeling van het microbioom en het immuunsysteem is voeding van belang.
- Observationele studies laten het volgende zien:



- Tijdige introductie van een grote diversiteit aan gezonde bijvoeding gedurende het eerste levensjaar verlaagt het risico op het ontwikkelen van voedselallergie.
- Inclusief daarbij horen grote allergenen type noten, vis, soja en tarwe.
- Voor de smaakontwikkeling en het aanleren van een gezond voedingspatroon op latere leeftijd is dit ook belangrijk:
 - Gaat om een concept dat nog niet zo bekend is en het vereist nog verder onderzoek.
 - Hierbij zijn vooral prebiotische voedingsvezels van belang.
 - Komen o.a. uit granen, fruit en groente, omega-3-vetzuren en o.a. vette vis en koolzaadolie en een grote diversiteit aan voedingsmiddelen.

Maternaal dieet:

- Het is niet zinvol dat de moeder tijdens zwangerschap en lactatie allergenen vermijdt:
 - Het zou zelfs allergie in de hand kunnen werken.
 - Tegenwoordig wordt dit dus afgeraden.
- Goede voeding zou omgekeerd tijdens de zwangerschap en borstvoeding kunnen bijdragen aan de preventie van allergische ziekten:

- Er is daarvoor tot op heden weinig bewijs voor.
- Er zijn ter zake tot op heden echter nog maar weinig studies uitgevoerd.

Borstvoeding:

- Het is onduidelijk of borstvoeding het kind tegen allergie beschermt:
 - Omdat het geven van borstvoeding om ethische redenen niet gerandomiseerd kan worden, is het lastig om dit wetenschappelijk te onderzoeken.
 - De samenstelling van borstvoeding is ook zeer wisselend wat betreft bvb. immuuncellen, onverzadigde vetzuren, 'human milk'-oligosacchariden (HMO's), microben en butyraat.
 - Beïnvloeding gebeurt o.a. door de leeftijd van het kind, en door allerlei omgevingsinvloeden, waaronder geografische verschillen, leefstijl en de voeding van de moeder.
- Tot op heden is daarmee niet of nauwelijks rekening gehouden bij allergiepreventie.
- Borstvoeding blijft, ondanks deze onduidelijkheden, het advies omwille van vele andere (gezondheids)voordelen, ook bij kinderen met een hoog risico op allergie.
- Er moeten wel tijdig voldoende hoog-allergene eiwitten via de bijvoeding aangeboden worden.

Besluit en praktijkbevelingen:

- Adviseer de ouders om hun kind voor de leeftijd van 8 maanden pinda(kaas) en kippenei te introduceren.
- Bij waargenomen reactie verwijst men direct naar een kinderarts met kinderallergologische expertise.
- Behandel eczeem met een emolliens en topicale corticosteroïden.
- Een eliminatiedieet is enkel aangewezen bij kinderen met een bewezen voedselallergie (met of zonder eczeem).
- Adviseer om tijdig een gevarieerd scala aan gezonde bijvoeding te introduceren en verwijs zo nodig naar een (allergie)diëtist.
- Raad tijdens zwangerschap en borstvoeding geen eliminatiedieet aan.
- Borstvoeding blijft de eerste keus, in combinatie met vroegintroduc tie van hoogallergene voedingsmiddelen.

Ned Tijdschr Geneesk 13 april 2023 pag. 14-19.

Met dank aan dr. Willy Storms



Gastro-Enterologie

PEC ALS AANPAK VAN THERAPIERESISTENTE CHRONISCHE OBSTIPATIE

Men kan het colon bij patiënten met therapierefractaire, chronische obstipatie antegraad relaxeren via een percutane endoscopische colostomie (PEC).

Techniek voor plaatsing:

- Tijdens een coloscopie met sedatie wordt een PEC in het coecum of colon ascendens geplaatst:
 - De plaatsing geschiedt technisch identiek aan die van percutane endoscopische gastrostomie (PEG).
 - De juiste locatie wordt met transilluminatie geïdentificeerd.
- De PEC wordt na toediening van lokale anesthesie volgens de 'pull'-techniek geplaatst:
 - Duur van de totale procedure bedraagt 30-45 minuten.
 - De sonde kan desgewenst na enkele weken vervangen worden door een button.
- Via de PEC wordt het colon gemiddeld één keer per dag gespoeld en de meeste patiënten defeceren daarna binnen een uur.
- T.o.v. retrograde spoelsystemen heeft een PEC voordelen:
 - De handelingen rond het spoelen vinden plaats aan de voorzijde van

het lichaam, en dat is binnen het zicht- en handbereik van de patiënt.

- PEC is daarnaast reversibel, want de sonde kan bij disfunctioneren simpelweg verwijderd worden en de stomie sluit zich meestal vanzelf binnen een dag.

Wat weet men ondertussen over effectiviteit en bijwerkingen?

- In het Catharinaziekenhuis in Eindhoven zijn tot 2022 in totaal 32 PEC-plaatsingen verricht bij 30 patiënten.
- Het succespercentage was technisch gezien 100%, immers alle geplande plaatsingen lukten.
- Het succespercentage was gelet op patiënten tevredenheid 60%:
 - 19 van de 30 gebruiken de PEC nog actief en bij 11 patiënten werd de PEC verwijderd.
 - Dat gebeurde bij 9 van hen omwille van onvoldoende resultaat, bij 2 omwille van pijnklachten en bij 1 wegens fistelvorming.
- Ernstige complicaties deden zich niet voor:
 - 3 patiënten vermeldden wel pijnklachten van de buikwand na plaatsing.

- Er werden ook 3 patiënten omwille van een wondinfectie behandeld met orale AB.
- En bij 1 patiënt was abscesdrainage noodzakelijk, maar de sonde bleef functioneel.

Zijn er RCT's gepubliceerd en is de techniek kosteneffectief gebleken?

- Over deze techniek zijn er geen RCT's verschenen:
 - Naast bovenstaande publicatie werd er een serie van 19 Franse patiënten beschreven.
 - Kosteneffectiviteitsstudies werden niet gepubliceerd.
- Er is wel bekend dat een ongecompliceerde PEC-plaatsing goedkoper is dan een ongecompliceerde operatieve ingreep:
 - De benodigde stomamaterialen zorgen bij een ileostoma voor bijkomende kosten.
 - De esthetische verschillen tussen een chirurgisch ileostoma en een PEC wegen voor patiënten zwaar.

Welke zijn de indicaties?

- Plaatsing van een PEC gebeurt hoofdzakelijk omwille van therapierefractaire, chronische



obstipatie, waarvan sprake is als dieetaanpassingen, orale laxantia, prokinetica en retrograde lavage met een spoelpomp geen effect hebben.

- Als volgende behandelstap wordt in de richtlijn een PEC-plaatsing of chirurgische appendicostomie (Malone-stoma) aanbevolen, maar dit laatste wordt omwille van het lage succespercentage (37%) nog maar zelden toegepast.
- De Chait-katheter is een derde vergelijkbare behandeloptie:
 - Na endoscopische of CT-geleide plaatsing van meerdere ankers wordt deze katheter van buitenaf ingebracht.
 - Deze procedure vraagt meer tijd dan de PEC-plaatsing.
- Men beschrijft in de richtlijn dat zowel de PEC als het Malone-stoma een laag succespercentage hebben en een hoog complicatierisico, maar in de praktijk ziet men echter gunstige resultaten met PEC, met weinig complicaties.

- Een andere indicatie om een PEC te plaatsen is een recidiverende sigmoïdvolvulus:
 - Dit gebeurt dan ter fixatie en desufflatie van het colon.
 - Men plaatst de PEC dan linkszijdig.
- Hoeveel patiënten er jaarlijks in aanmerking komen voor een PEC is niet bekend:
 - In bovengenoemd centrum in Eindhoven gebeurden in de periode januari -november 2022 bij 16 patiënten uit zuidoostelijk Nederland een PEC-plaatsing.
 - Hoeveel patiënten er landelijk een stoma krijgen omwille van chronische obstipatie is niet bekend.

Zijn de verwachtingen uitgekomen?

- Het succespercentage van spoeling via een PEC is gestegen tot 60% door goede patiënten selectie, ervaring met de techniek en goed georganiseerde nazorg.
- Om die reden verdient PEC een plaats in het therapeutisch arsenaal bij

therapierefractaire obstipatie, als laatste behandeloptie voor een chirurgische interventie.

Waar wordt de techniek in Nederland toegepast?

- Men plaatst de PEC dus vooral in het Catharina ziekenhuis te Eindhoven en sporadisch in enkele andere Nederlandse ziekenhuizen.
- Er zijn tot op heden nog maar weinig artsen bekend met de behandelmethode en de indicaties en mogelijk vrezen anderen voor complicaties bij punctie van het colon.
- Het is voor patiënten wenselijk dat ze de procedure dicht bij huis kunnen ondergaan.
- In deze context is het nodig dat PEC-plaatsing in meerdere centra kan gaan uitgevoerd worden.

Ned Tijdschr Geneesk 20 april 2023 pag. 34-35.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse Praktijk/Genetica

EEN DNA-MEDICATIEPAS VOOR IEDEREEN ?

Er zouden minder bijwerkingen optreden in de klinische praktijk bij genotype-geïnformeerd voorschrijven van verschillende medicatietypen. In deze context ligt de DNA-medicatiepas binnen handbereik of is deze uitspraak ietwat te rooskleurig?

Korte beschouwing:

- Als farmacogenetica zorg op maat belooft, dan betekent dit dat iedereen de juiste dosering krijgt door het voorschrijven van medicatie op geleide van het genotype.
- De te verwachten uitkomst is de volgende:
 - Er is meer effectiviteit en er zijn minder bijwerkingen.
 - De meerwaarde van een farmacogenetisch testpanel, geschikt voor meerdere types medicatie, was vooralsnog onvoldoende aangetoond.

De PREPARE-studie:

- Staat voor 'Pre-emptive pharmacogenetic testing for preventing adverse drug reactions'.
- Betreft een door Nederlandse onderzoekers gecoördineerde Europese 'real world' implementatiestudie:
 - Deze studie werd in zeven Europese landen uitgevoerd.

- Betrof Nederland, Italië, Oostenrijk, Griekenland, Slovenië, Spanje en het Verenigd Koninkrijk.
 - Er namen bijna 7000 patiënten aan deel.
- Als een geneesmiddel gestart werd waarvan de KNMP genotype-geïnformeerde voorschrijfadviezen heeft opgesteld, ging dat als volgt in uitvoering:
 - Ofwel werd de patiënt behandeld volgens de richtlijnen van de KNMP (interventiegroep, n = 3342).
 - Ofwel kreeg de patiënte de standaardbehandeling (controlegroep, n = 3602).
- Er zijn verschillende typen medicatie onderzocht, zoals opioïden, anticoagulantia en antidepressiva.
- Uit de studie bleek dat het voorschrijven van medicatie op basis van een vooraf afgenomen farmacogenetisch panel tot 30% reductie leidt van klinisch relevante bijwerkingen.
- In de landelijke media werden deze veelbelovende resultaten uitgebreid besproken en de onderzoekers stellen dan ook voor om het vooraf bepalen van het farmacogenetisch testpanel grootschalig te implementeren:

- Ze pleiten voor een DNA-medicatiepas = een persoonlijke paspoort van relevante genen.
 - Hiermee kan dan rekening gehouden worden bij het voorschrijven van een medicatie.

Nog een woordje over de eigenlijke uitvoering van de PREPARE-studie:

- Het DNA van elke deelnemer werd in kaart gebracht:
 - Er werd hierbij specifiek gekeken naar 50 kiembaanvarianten in 12 genen.
 - Deze beïnvloeden de werking van 39 geneesmiddelen.
- Patiënten met een 'actionable' kiembaanvariant – d.w.z. een geneesmiddel-gencombinatie waarvoor de richtlijn een wijziging van de standaardbehandeling adviseert – in de interventiegroep werden conform de aanbevelingen uit de KNMP-richtlijn behandeld.
- Patiënten zonder een dergelijke kiembaanvariant en patiënten in de controlegroep kregen de standaardbehandeling.
- Primaire uitkomstmaat was de prevalentie van klinisch relevante bijwerkingen volgens



de 'Common terminology criteria for adverse events' (CTCAE, graad 2-5) gedurende een follow-upperiode van 12 weken.

Er zijn echter beperkingen:

- Bij de studie zijn echter een aantal opmerkingen te plaatsen:
 - Het betreft dus een open-label studie waarin patiënten niet geblindeerd zijn.
 - Kan dus zijn dat de randomisatie op de rapportage van bijwerkingen van invloed geweest is.
- Bijwerkingen werden door de patiënt zelf gemeten en deze zijn niet geobjectiveerd door medisch personeel:
 - Op die manier is het dan ook niet duidelijk wat voor bijwerkingen er in de interventiegroep precies zijn voorkomen.
 - Er zijn daarnaast ook bijwerkingen die door de patiënt zelf niet konden opgemerkt worden, zoals afwijkingen op basis van laboratoriumuitslagen of een ecg of bijwerkingen die na de follow-up duur van 12 weken niet geanalyseerd werden.
- Er is ook alleen naar bijwerkingen gekeken en niet naar de effectiviteit van de behandeling:
 - Er is bij patiënten in de interventiegroep die een lagere dosis of een ander geneesmiddel gekregen

hebben een minstens gelijke balans van belang tussen de effectiviteit en veiligheid.

- Patiënten in de interventiegroep zijn bovendien veel vaker lager dan hoger gedoseerd t.o.v. de controlegroep en dan liggen minder bijwerkingen in de interventiegroep sowieso voor de hand.
- Het cytochroom-P450(CYP)2D6 genotype gaf in de interventiegroep immers het vaakst aanleiding tot een wijziging in het voorschrijven van medicatie.
- Van CYP2D6 is dan ook het volgende bekend:
 - Grofweg de helft van de patiënten (53%) heeft een normale activiteit.
 - Iets minder dan de helft (44%) heeft een verlaagde activiteit, en hierbij is een dosisreductie dan ook passend.
 - Slechts een fractie van de patiënten (3%) heeft een verhoogde activiteit, waarbij hoger kan gedoseerd worden.
- Bij de andere CYP-enzymen in het panel is een verlaagde activiteit ook meer voorkomend dan een verhoogde activiteit.

Kosteneffectiviteit:

- De kosteneffectiviteit van het farmacogenetisch panel is tot slot nog niet aangetoond.
- Het panel hoeft maar één keer te worden afgenomen, en dat is een belangrijk voordeel:

- Er kan op basis hiervan een gepersonaliseerde startdosering afgenomen worden.
- De patiënt bemerkt hierdoor waarschijnlijk in eerste instantie vooral minder bijwerkingen en een sneller effect.
- Vraag blijft echter of dit opweegt tegen de investering:
 - Volgens de auteurs kostte het testpanel enkele honderden euro's.
 - De opbrengst moet bekeken worden in het licht van bestaande technieken die ruim voorhanden zijn, en snel en goedkoop zijn.
- Men moet hierbij denken aan het doseren op geleide van de 'international normalized ratio' bij orale anticoagulantia (INR) en 'therapeutic drug monitoring' (TDM).
- Denk echter ook aan het aanpassen van de medicatie op geleide van effect, bijwerkingen, klinische indruk of de voorkeur van patiënt en naasten.
- Een spiegelbepaling geeft daarbij vaak meer directe informatie over de potentiële toxiciteit en effectiviteit van een geneesmiddel dan een farmacogenetische test:
 - Komt omdat de plasmaconcentratie slechts ten dele bepaald wordt door het genotype van het betrokken CYP-enzym.



- Wordt ook bepaald door invloeden zoals comedatie, ziekte, roken en overgewicht.
- Een kosteneffectiviteitsstudie wordt volgens de auteurs nog verder uitgevoerd:
 - Deze zal zich enkel richten op het voorkomen van bijwerkingen.
 - Hiervoor geldt ook dat er zowel gekeken zou moeten worden naar bijwerkingen als naar effectiviteit van het geneesmiddel.

Besluit:

- Qua omvang en resultaat is de PREPARE-studie indrukwekkend:

- Gaat om de eerste studie die bij genotype-geïnfomeerd voorschrijven van verschillende medicatietypen in de klinische praktijk minder bijwerkingen laat zien.
- Het belang en de haalbaarheid van een farmacogenetische test voor medicatieveiligheid in de dagelijkse praktijk kan met dit resultaat niet langer ontkend worden.
- Men mag tegelijkertijd niet uit het oog verliezen dat verder onderzoek naar de balans tussen de effectiviteit en veiligheid en de kosteneffectiviteit noodzakelijk is alvorens men van 'zinnige zorg' kan spreken.

- Bovendien zal de uiteindelijke meerwaarde van genotype-geïnfomeerd voorschrijven afhankelijk zijn van het type medicatie, de indicatie en de patiënt.
- Vandaar ligt de verdere implementatie van een DNA-medicatiepas binnen handbereik, maar vervolgonderzoek is nodig naar vooral die gen-geneesmiddelinteracties, waarbij de patiënt en de maatschappij daadwerkelijk met een farmacogenetische test geholpen zijn.

Ned Tijdschr Geneeskd 28 april 2023 pag. 28-31.

Met dank aan dr. Willy Storms



Endocrinologie/Genetica

GEEN DM TYPE I, MAAR WAT DAN WEL ?

Levensloopgeneeskunde speelt een belangrijke rol in de diabeteszorgketen, immers gebaseerd op voortschrijdend inzicht kan er door de jaren heen sprake zijn van aanpassingen in zowel de diagnosestelling als de behandeling.

Casus: einde jaren 70 wordt een patiënte na een zwangerschapsduur van 37 weken **thuis geboren** als tweede kind van niet-verwante, gezonde ouders en wegens haar lage geboortegewicht (1830 g) wordt ze in het ziekenhuis opgenomen.

- Bevindingen en uitgevoerde onderzoeken:
 - Men stelt bij lichamelijk onderzoek een holosystolische soufflé vast, maar verder zijn er geen afwijkingen te vinden.
 - Ze krijgt voeding per os.
 - De bloedsuikerwaarden zijn op 1, 2, 3 en 12 uur post partum respectievelijk 2.4, 1.2, 2.9 en 12 mmol/l (komt in mg/dl +/- overeen met respectievelijk 43, 21, 52 en 216 mg/dl).
 - Uit aanvullend onderzoek blijkt er glucosurie te bestaan, maar zonder ketonen in de urine.

- Vermoedelijke diagnose:
 - Men denkt aan al dan niet voorbijgaande neonatale diabetes mellitus (TNDM) en dat op basis van de combinatie van de hyperglykemie en intra-uteriene groeivertraging.
 - C-peptide, een maat voor de endogene insulineproductie, en DM-gerelateerde antistoffen zijn niet bepaald.
- Behandeling:
 - Patiëntje krijgt insuline subcutaan 0,5 E/kg per 24 h, verdeeld over 4 injecties.
 - De insulinetherapie kan na 10 weken gestopt worden.
- Verder verloop:
 - Na beeldvormend onderzoek blijkt de soufflé later te berusten op pulmonaalklepstenose in combinatie met een ventrikelseptumdefect (VSD).
 - Op de leeftijd van 4 jaar ondergaat patiëntje hiervoor valvulotomie en sluiting van het VSD.

Patiënte later op de **kinderleeftijd** en als **tiener**:

- Haar vochtbehoefte is groter dan bij de andere gezinsleden, en achteraf gezien kan

dit passen bij licht verhoogde bloedsuikerspiegels en polyurie.

- Haar BMI blijft altijd laag.
- Op basis van een diabetische ketoacidose wordt de diagnose 'diabetes type I' (DM1) gesteld.
- C-peptide en autoantistoffen worden niet bepaald.
- Insulinebehandeling: krijgt 3 x daags snelwerkend insuline en 1 x daags langwerkend insuline:
 - Nadat ze 6 weken insuline gebruikt heeft, bepaalt men voor het eerst haar HbA_{1c}.
 - Deze bedraagt 101 mmol/l – komt overeen met 11,4%.
- 5 jaar na de diabetische ketoacidose wordt er bij de eerste oogcontrole een proliferatieve retinopathie vastgesteld.

Ze bevalt op 30-jarige leeftijd bij 28 weken zwangerschap van een gezonde dochter en op **37-jarige leeftijd** legt ze contact met de auteurs van haar casusbeschrijving uit **1980**.

- Ze herkent zichzelf onvoldoende als jongvolwassenen met DM₁, wat tot volgende gesprekspunten leidt:



- Proliferatieve retinopathie ondanks een goede metabole controle (HbA_{1c} : 48 mmol/mol = 6,5%).
- Haar dagelijkse dosis insuline is nog steeds laag (< 0,5 E/kg/dag), en dit 15 jaar nadat de diagnose DM_1 gesteld is.
- **Op dat ogenblik** geeft levensloopgeneeskunde (= de levensloop van een patiënt bij de overwegingen betrekken) haar ziektegeschiedenis nieuwe impulsen.
- De conclusie van de auteurs is dat er in deze ziektegeschiedenis meerdere bijzonderheden opvallen:
 - Deze signalen ('red flags') vormen de aanleiding om aanvullend genetisch onderzoek te laten uitvoeren in Exeter (VK).
 - Men toont hierbij een methyleringsdefect aan op chromosoom 6q24, en dat past bij TNDM met of zonder aangeboren afwijkingen.
- De insulinebehandeling wordt na deze uitslag **op 38-jarige** leeftijd van de patiënte omgezet naar orale medicatie (tolbutamide) en voor haar is alzo een nieuw leven begonnen.
- Over deze periode heeft ze een boek geschreven en ruim 5 jaar na de overstap naar tolbutamide varieert haar HbA_{1c} -waarde tussen de 40 en 46 mmol/mol (= 5,8 - 7,6%).

Beschouwing:

- Voorbijgaande neonatale DM is een zeldzame aandoening:
 - De incidentie bedraagt 1:100.000-200.000 pasgeborenen.
 - In 1926 werd de eerste casus beschreven door Ramsey.
 - Briggs beschreef in 1986 de eerste patiënt met TNDM die op latere leeftijd DM ontwikkelde.
- De definitie was alvorens de genetische etiologie bekend was op klinische criteria gebaseerd.
- TNDM ('transient neonatal diabetes mellitus') gaat om 6q24-gerelateerde voorbijgaande neonatale diabetes mellitus:
 - De oorzaak ligt bij hypomethylatie van de 6q24-regio en dat resulteert in overexpressie van het PLAGL1 en HYMAI-gen.
 - 'Imprinting' is het fenomeen dat ten grondslag ligt aan 6q24-TNDM.
- Het PLAGL1 en HYMAI-gen komen normaal gesproken alleen op het paternale allel tot expressie en ze zijn op het maternale allel uitgeschakeld.
- Er zijn 3 verschillende genetische mechanismen die in tweemaal de normale genexpressie van PLAGL1 en HYMAL kunnen resulteren:
 - Paternale uniparentale disomie (UPO) waarbij beide DNA-kopieën van één ouder overgeërfd zijn, in dit geval van

de vader, en deze beide kopieën zijn actief.

- Een duplicatie van de 6q24-regio op het paternale allel.
- Het maternale allel wordt niet goed uitgeschakeld.

Klinisch beeld:

- Kenmerkend voor TNDM zijn intra-uteriene groeivertraging, voorbijgaande hyperglykemie in de neonatale periode, uitdroging en de afwezigheid van ketoacidose, al of niet in combinatie met macroglossie en aangeboren afwijkingen aan hart, nieren of urinewegen.
- In de puberteit, bij jongvolwassenen of tijdens een zwangerschap kan terugkerende hyperglykemie, al of niet met diabetische ketoacidose optreden.
- Men kan op dat ogenblik ten onrechte de diagnose DM_1 stellen.
- Bij de verdenking op DM_1 zijn er echter aanwijzingen voor een genetische predispositie:
 - Er zijn o.a. TNDM in de voorgeschiedenis, aangeboren afwijkingen (o.a. hart nier of pancreas) en afwezigheid van autoantistoffen.
 - Er is de aanwezigheid van C-peptide (= aanwijzing voor endogene insulineproductie), lage insulinebehoefte en een positieve familiegeschiedenis voor DM



(meerdere generaties met DM op een leeftijd < 40 jaar).

Behandeling:

- Meestal wordt een pasgeborene na de diagnose 'TNDM' enkele maanden met insuline behandeld, waarna er remissie optreedt:
 - Gezien het verhoogde risico op een relaps kan men laagfrequente controles op tekens van DM overwegen.
 - Patiënten kunnen bij een relaps van de diabetes vaak met orale sulfonyleurempreparaten behandeld worden.
- In het geval van de casus was de behandeling met tolbutamide succesvol.

Etiologie:

- TNDM wordt bij ongeveer 70% van de patiënten veroorzaakt door chromosoom 6q24-afwijkingen.
- Bij geïsoleerde of syndromale TNDM spelen verder andere genen een rol, waaronder KCNJ11, ABCC8, INS, PDX1, GCK en HNF1B.
- In het geval van de casus stelde men vast dat er sprake was van hypomethylatie van de chromosoom-6q24-area op basis van een paternale uniparentale disomie:
 - Men veronderstelt dat overexpressie van PLAGL1 in utero en vroeg postnataal leidt tot hypoplasie van

bèta-cellen van de alvleesklier en een tekort aan insulinerectatiecapaciteit.

- Gevolg is intra-uteriene groeivertraging en hyperglykemie.
- Vervolgens wordt de postnatale periode gekenmerkt door toename van bèta-celmasse, gevolgd door een normalisatie van de insulinesecretiecapaciteit.
- Het exacte mechanisme van relaps bij 6q24-gerelateerde RNDM is niet bekend, maar men veronderstelt dat metabole of hormonale veranderingen bijdragen aan een relaps.

Erfelijkheid:

- Het genetische mechanisme in de familie is bepalend bij het risico voor broers, zussen en kinderen om op latere leeftijd DM te ontwikkelen.
- Een uniparentale disomie ontstaat bij een patiënt nieuw ('de novo') en wordt op het nageslacht in principe niet doorgegeven.
- De bestaande interpretatie wordt in de geslachtscellen verwijderd en opnieuw toegevoegd volgens het geslacht van het betreffende individu.

Besluit:

- Uit deze casusbeschrijving blijkt het belang van levensloopgeneeskunde:
 - Bij vermoeden dat een patiënt DM type I heeft, is het van groot belang om aandacht te besteden aan de

voorgeschiedenis: vertoonde patiënt voorbijgaande neonatale DM en/of zijn er aangeboren afwijkingen?

- Er is de familieanamnese: is er DM in meerdere generaties?
- Men moet ook aanvullend onderzoek doen naar autoantistoffen en C-peptide.
- Voor een patiënt kan het stellen van de diagnose 'erfelijke diabetes' leiden tot aanpassing van de behandeling en voor de familie een mogelijkheid tot counseling.

Ned Tijdschr Geneeskd 6 april 2023 pag. 8-13.

Met dank aan dr. Willy Storms



Bronnen



MCH WEBSITE

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

REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij MCH Focus: focus@mchinfo.be

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: Lia Herbots & Natalie Van Hemelen

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen

Maria Theresiastraat 63A

3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH

Copyright © 2023

