



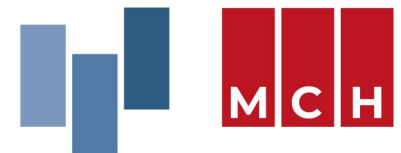
Egon Schiele - De dood en het meisje, 1915

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – **December 2024**

nr. **403**



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025	4
Medische artikels	9
Abdominale heilkunde.....	9
Anorexia nervosa, een eetbui enmaagruptuur!.....	9
Cardiologie.....	12
SGLT-2 inhibitors and mortality among patients with heart failure with reduced ejection fraction: linked database study	12
Dagelijkse praktijk / Uw diagnose	14
iets met een lelijk eendje.....	14
Dagelijkse praktijk / Uw diagnose: verder verloop	15
Oplossing van het 'Lelijke eendje'	15
Dagelijkse praktijk / Orthopedie	17
Zijn opioïden aangewezen bij acute lage rug- en nekpijn ?	17
Gastro-Enterologie	22
A noninvasive urinary microRNA-based assay for the detection of pancreatic cancer from early to late stages: a case control study	22
Gynaecologie	24
Nut, al dan niet, van bekkenbodemspieroefeningen tijdens de zwangerschap	24
Medisch recht en ethiek	27
Geneesmiddelen voorschrijven aan bekenden of jezelf : zijn er o.a. juridische obstakels ?	27
Pneumologie.....	31
Selectie van inhalatieapparatuur voor mensen met astma of chronische obstructieve longziekte	31
Relatie arts/patiënt.....	40
Kan humor een (positieve) rol spelen in de relatie arts-patiënt?	40



Urologie 43

Comparative effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for recurrent nephrolithiasis among patients with pre-existing nephrolithiasis or gout: target trial emulation studies 43

Bronnen 46

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

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

19.12.2024 Titel: Het RSV landschap bij zowel pasgeborenen als de oudere populatie
Spreker: prof. Corinne Vandermeulen
Moderator: dr. Evelien Lenaerts

16.01.2025 Titel: Dichter op de huid met de dermatoscoop
Spreker: mevr. Maartje Spit
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

20.02.2025 Titel: Genderdysforie in de puberteit
Sprekers: prof. dr. Patrick Vankrunkelsven & dr. Marleen Finoulst
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle

20.03.2025 Titel: Slaapproblemen: medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak
Spreker: Kristien Coteur, PhD
Moderator: info volgt

17.04.2025 Titel: Sportmedische keuring
Spreker: info volgt
Moderator: info volgt



- 15.05.2025 Titel: Een overzicht van de verschillende vormen van psychotherapie
 Spreker: info volgt
 Moderator: info volgt
- 19.06.2025 Titel: Acute cardiologische beelden
 Spreker: info volgt
 Moderator: info volgt



Fysieke nascholingen

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

14.01.2025	<u>Titel:</u> Voedingsproblemen bij kinderen: handvaten voor de huisarts <u>Sprekers:</u> prof. dr. Ilse Hoffman, mevr. Indr Lens, mevr. Tessa Bosmans & mevr. Alix Suys <u>Moderator:</u> dr. Karel De Koker
11.02.2025	<u>Titel:</u> Nieuwe diagnostische en therapeutische inzichten in OCD <u>Spreker:</u> dr. Chris Bervoets <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van De Walle
11.03.2025	<u>Titel:</u> Health check-up <u>Sprekers:</u> dr. Suzanne De Grooff & dr. Augusta Darius <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van De Walle
01.04.2025	<u>Titel:</u> De huisarts als urgentiearts: veel voorkomende urgenties en competenties op de wachtpost <u>Sprekers:</u> prof. dr. Jan Verbakel en dr. Chris Van der Mullen <u>Moderator:</u> info volgt
13.05.2025	<u>Titel:</u> Labo MCH: update anno 2025 <u>Spreker:</u> info volgt <u>Moderator:</u> info volgt
10.06.2025	<u>Titel:</u> Wondzorg in de huisartsenpraktijk <u>Spreker:</u> dhr. Kris Bernaerts <u>Moderator:</u> dr. Karel De Koker



Lunchboxsessies (webinar)

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS**
- **DERDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 12U30**

17.12.2025 Titel: Feedback geven en ontvangen
 Spreker: mevr. Dorien De Ryck

18.02.2025 Titel: Een veilige huisartsenpraktijk
 Spreker: mevr. Ingrid Vleugels

18.03.2025 Info volgt

15.04.2025 Info volgt

20.05.2025 Info volgt

17.06.2025 Info volgt



P.U.K. – Druivenstreek vzw

- **VIERDE DONDERDAG VAN DE MAAND, VERANTWOORDELIJKE DR. NOËL MORTIER**
- **LOCATIE: MCH WEZEMBEEK-OPPEM**
- **AANVANG: 20.30U. STIPT**

23.01.2025 Titel: Nieuwe diabetes medicatie. Zorgtrajecten: wat en hoe.
Spreker: dr. Francine Defoer & dr. Margaretha Visser
Moderator: dr. Jan Walraet

27.02.2025 Titel: Dermatoscopie
Spreker: info volgt
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

27.03.2025 Titel: Symptoombestrijding bij palliatieve patiënten
Sprekers: PANAL & dr. Katharina Lobisch
Moderator: dr. Veerle Fonteyn

24.04.2025 Titel: Forensische psychiatrische geneeskunde
Spreker: prof. dr. Cris Dillen
Moderator: dr. Noël Mortier

22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de de 1^{ste} lijn
Spreker: mevr. Ann Vanbelle
Moderator: dr. Noël Mortier

26.06.2025 Titel: IA infiltraties: pro's en contra's
Spreker: dr. Tom De Baere
Moderator: dr. Jan Walraet



Medische artikels

Abdominale heelkunde

ANOREXIA NERVOSA, EEN EETBUI ENMAAGRUPTUUR!

In westerse samenlevingen is diëten een norm: de helft van de vrouwen houdt er zich aan een dieet:

- In een dieet kunnen mensen doorschieten en daarbij, als gevolg van een vervormd lichaamsbeeld, overmatig afvallen zoals bij anorexia nervosa.
- Het is nog altijd een zeldzame aandoening ('lifetime' prevalentie: 1-4%), maar het is essentieel om ze te onderkennen, samen met de complicaties.
- Het sterftecijfer van patiënten met deze eetstoornis bedraagt immers 5% per decade.

Een zeldzame en onbekende complicatie van anorexia nervosa met een hoge mortaliteit is aan maagruptuur, waarvan hier een verdere beschrijving volgt.

Casus:

Een dame, 21 jaar oud, komt bij de huisarts met klachten van buikpijn en overgeven, en dat daags na een eetbui:

- Ze vertoont een BMI van 15 kg/m².

- Ze heeft een soepele buik en er treden geen afwijkingen op in de vitale parameters.
- Daarom wordt ze behandeld met paracetamol en omeprazole.
- Voorgeschiedenis:
 - Er was een half jaar tevoren een verdenking gerezen op een eetstoornis.
 - Kwam omwille van aanzienlijk gewichtsverlies bij diëten en amenorroe zonder afwijkingen in de laboratoriumuitslagen.
 - Toen was de BMI echter binnen de norm en er was voor zover bekend geen sprake van eetbuien of overgeven.
 - Sindsdien werd de patiënte begeleid door de POH-GGZ en een diëtiste.
- Verder verloop:
 - Ze werd verwezen naar een onlinepsycholoog omwille van een tijdelijke verhuizing:
 - Ze was echter niet begonnen aan die begeleiding, en daarop is ze uit zorg geraakt.
 - Buikpijn en het overgeven hielden echter aan, en zo kwam de patiënte de

volgende dag opnieuw bij de huisarts terecht.

- Omdat ze nu défense musculaire en tachycardie vertoonde, werd ze verwezen naar de dienst Spoedgevallen.
- Hospitaalopname:
 - Er werd op de dienst Spoedgevallen fors subcutaan emfyseem en sepsis vastgesteld.
 - Labogegevens: de leukocytose bedroeg 15 x 10⁹/l met een lage CRP-waarde (2 mg/l).
 - RX-thorax: men zag mediastinaal lucht en een pneumothorax.
 - Er trad in de nacht klinische verslechtering op met hypotensie en een bolle, opgeblazen buik die bij percussie hypertympaan was.
 - Er werd hierom een CT-thorax + abdomen uitgevoerd, en hierop werd er een fors uitgezette maag gezien met daarbij vrije lucht en vocht in de buik.
- Abdominale heelkunde:
 - Men plaatste een maaghevel, en hierbij liep er 1800 ml maaginhoud af.



- Patiënte werd dan omwille van het vermoeden van een maagruptuur overgeplaatst naar een academisch ziekenhuis.
- Daar zag men bij diagnostische laparotomie een blow-out van de maag t.h.v. de grote curvatuur.
- Deze werd met een gastric-sleeve-procedure behandeld: hierbij werd het ischemische deel van de maag, gelegen aan de grote curvatuur geresceerd, terwijl een vitaal deel van de maag overbleef.
- Verdere aanpak:
 - Er volgde tijdens de opname een raadpleging bij de consultatieve psychiatrische dienst en daar werd de diagnose 'anorexia nervosa van het restrictieve type' gesteld.
 - Dit is een type dat gekenmerkt wordt door weinig eten, en daarbij had zich een eerste eetbui-episode met overgeven voorgedaan.
 - Openhartig vertelde de patiënte dat ze een streng dieet volgde sinds 10 maanden en dat ze daarmee 40 kg was afgevallen en bang was om aan te komen.
 - Ze zag voor de opname de ernst van haar ondergewicht niet in en er waren geen aanwijzingen dat de anamnese onbetrouwbaar was.

- Tijdens de opname herstelde ze fysiek en ze begon de ernst van haar ondergewicht te begrijpen.
- Onder begeleiding van een diëtiste kwam ze na opname 18,5 kg bij en voor een specialistische behandeling werd ze verwezen naar een polikliniek eetstoornissen.

Beschouwing:

- Men ziet zelden een maagruptuur bij anorexia nervosa, maar omdat de mortaliteit hoog is (60-80%), is het van belang om deze complicatie te herkennen:
 - Van patiënten met boulimia nervosa of anorexia nervosa van het purgerende type zijn er enkele casusbeschrijvingen bekend bij wie een maagperforatie optrad.
 - Dat waren patiënten met een verleden van overeten met overgeven.
- Voor zover de kennis reikt, is dit hier de eerste casusbeschrijving van een patiënte met anorexia nervosa van het restrictieve type bij wie een maagruptuur optreedt na één enkele eetbui met overgeven.
- Opmerkelijk en uniek zijn verder de relatief korte duur van de – ongediagnosticeerde – eetstoornis en het beeld van een blow-out.
- Men gebruikt de term 'blow-out' bij een ruptuur die door een te hoge druk op de wand van een hol orgaan ontstaan is.

Pathofysiologie:

- Bij anorexia nervosa kan er zich een neurogene paralyse ontwikkelen, die tot een verminderde motiliteit en ontlediging van de maag leidt.
- Hierdoor verhoogt het risico op maagdilatatie:
 - Dit fenomeen kan door eetbuien veroorzaakt worden.
 - Misselijkheid, braken, slecht te lokaliseren buikpijn en een progressief opgezette buik zijn klinische kenmerken van acute maagdilatatie.
- Resultaat van een maagdilatatie kan een verhoogde intra-gastrische druk zijn die de veneuze druk overstijgt, waardoor de bloedcirculatie geobstrueerd raakt:
 - Op zijn beurt kan deze obstructie leiden tot necrose en vervolgens tot een ruptuur van de maag.
 - Gezien de reflexmatige ontlediging van de maag bij distensie door pylorische ontlediging of braken, is een maagruptuur echter zeldzaam.
- Deze casus is ook uniek omwille van de volgende feiten:
 - Er is het feit dat er als gevolg van de maagruptuur niet alleen intraperitoneale lucht was – begrijpelijk gezien de intraperitoneale ligging van de maag.
 - Er was echter ook sprake van een pneumomediastinum en subcutaan emfyseem in de



- hals en romp.
- Dit verschijnsel kan anatomisch verklaard worden door een continuïteit tussen de viscerale ruimtes van de hals, thorax en het abdomen via de fasciale vlakken.
- Via deze fasciale vlakken kan lekkage van lucht zich verspreiden.

Diagnosestelling en behandeling:

- Een buikoverzichtsfoto kan bij iemand die, zoals in het geval van de casus, aanhoudend overgeeft en een opgezet buik en buikpijn heeft een gedilateerde maag aan het licht brengen:
 - Er kan daarbij een perforatie zijn opgetreden.
 - In dat geval kan een RX-thorax het beeld van een pneumoperitoneum laten zien.
- Een CT-scan:
 - Geeft meer informatie over de uitgebreidheid van het beeld.
 - Geeft ook meer alternatieve diagnoses, zoals volvulus, ileus of het syndroom van Boerhave.
- Het beeld op de thoraxfoto in combinatie met het klinisch beeld van sepsis was achteraf gezien al voldoende reden om direct een CT-scan te maken om een abdominale focus van de vrije lucht op; te sporen:
 - De maagruptuur was dan eerder gediagnosticeerd.

- De decompressie van de maag had dan kunnen plaatsvinden door plaatsing van een maaghevel, niets per os te geven en intraveneus vocht toe te dienen.
- Wellicht had dit verdere necrose van de maag kunnen voorkomen.
- Anorexia nervosa is een lastig ziektebeeld in de huisartsenpraktijk, zoveel illustreert de casus van deze patiënte:
 - Er zijn veel patiënten die ziekte-inzicht ontberen.
 - Ze staan ook niet open voor behandeling uit angst voor gewichtstoename.
- Huisartsen richten zich begrijpelijkerwijze op het somatische aspect van het ziektebeeld:
 - juist deze aanpak kan door de patiënt als bedreigend ervaren worden.
 - Dit kan een open gesprek over de onderliggende problematiek belemmeren.
- Acute buikpijn na een eerste eetbui is bij patiënten met een lage BMI die fors afgevallen zijn door maandenlang een streng dieet te volgen is een alarmsymptoom en een reden om de patiënt laagdrempelig in te sturen naar de dienst Spoedgevallen.

Besluit:

- Maagdilatatie met daarbij een ruptuur: gaat om een zeldzame, ernstige complicatie van anorexia nervosa.

- Gaat om een complicatie die zich bij patiënten met anorexia nervosa van het restrictieve type al na één enkele eetbui met overgeven kan voordoen.
- Een ruptuur zou kunnen voorkomen worden via een tijdige diagnose door direct conservatieve behandeling toe te passen:
 - Bestaat enerzijds uit lediging van de maag via een maaghevel.
 - Anderzijds geef je niets per os en geef je intraveneuze vochttoediening.

Ned Tijdschr Geneeskd juni 2024 pag. 22-25.

Met dank aan dr. Willy Storms



Cardiologie

SGLT-2 INHIBITORS AND MORTALITY AMONG PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: LINKED DATABASE STUDY

Abstract

- Objective To investigate the association between sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor use and risk of all cause mortality among patients with heart failure with reduced ejection fraction.
- Design Linked database study.
- Setting National registers in Denmark, July 2020 to June 2023.
- Participants Patients with heart failure, aged ≥ 45 years, with left ventricular ejection fraction $\leq 40\%$.

Main outcome measures

The primary outcome was all cause mortality comparing initiation and continued treatment with SGLT-2 inhibitors versus continued treatment with other standard-of-care heart failure drugs and non-use of SGLT-2 inhibitors; secondary outcomes were the composite of cardiovascular mortality or admission to hospital with heart failure and its individual components. Hazard ratios were estimated using Cox regression adjusted using inverse probability of treatment weighting based on propensity scores.

Results

The study included 6776 patients who started SGLT-2 inhibitors (79% dapagliflozin; 21% empagliflozin) and 14686 patients who remained on other standard-of-care heart failure drugs and did not use SGLT-2 inhibitors. Most SGLT-2 inhibitor users were male (70%), the mean age was 71.2 (standard deviation 10.6) years, and 20% had type 2 diabetes. During follow-up, 374 deaths occurred among SGLT-2 inhibitor users (incidence rate 5.8 per 100 person years) and 1602 among non-users (8.5 per 100 person years). The weighted hazard ratio for all cause mortality was 0.75 (95% confidence interval 0.66 to 0.85); the weighted incidence rate difference was -1.6 (95% confidence interval -2.5 to -0.8) per 100 person years. Secondary outcomes showed a weighted hazard ratio of 0.94 (0.85 to 1.04) for cardiovascular mortality or hospital admission with heart failure, 0.77 (0.64 to 0.92) for cardiovascular mortality, and 1.03 (0.92 to 1.15) for hospital admission with heart failure. The weighted hazard ratios for all cause mortality were consistent in patients with and without diabetes (0.73 (0.58 to 0.91) and 0.73 (0.63 to 0.85); $P=0.99$).

Conclusions

In this large database study among patients with heart failure with reduced ejection fraction, SGLT-2 inhibitor use was associated with a 25% lower risk of all cause mortality, supporting their effectiveness in routine clinical practice.

What is already known on this topic

Clinical trials have shown that SGLT-2 inhibitors reduce the risk of heart failure worsening and mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction, regardless of diabetes status.

The effectiveness of SGLT-2 inhibitors in broad heart failure patient populations outside the controlled settings of clinical trials remains largely unknown.

What this study adds

This nationwide database study included patients with heart failure with reduced ejection fraction in routine clinical practice.

A significant association was seen between the use of SGLT-2 inhibitors and reduced risk of all cause mortality and cardiovascular mortality. These findings support the effectiveness of SGLT-2 inhibitors in real world clinical settings



and across key clinical subgroups, including patients with and without diabetes.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2024-080925>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Dagelijkse praktijk / Uw diagnose

IETS MET EEN LELIJK EENDJE.....

Casus:

een dame, 50 jaar oud, wordt naar de dermatoloog verwezen in verband met een opvallende moedervlek op haar rechter-onderbeen: we spreken van het 'Lelijke eendje'

- Anamnese:
 - Er is in 2014 van deze plek een biops genomen en deze bleek goedaardig te zijn.
 - Ze heeft een normale zonexpositie en er is geen verleden van zonnebankgebruik.
 - Er komen geen melanomen voor in de familie, maar ze is wel bezorgd omdat haar vriendin in het recent verleden aan een melanoom overleden is.
- Klinisch onderzoek:
 - Er valt bij inspectie op dat patiënte relatief weinig naevi vertoont.
 - Alle naevi zijn ten andere klein, op 1 naevus na.
 - Er is op het rechterscheenbeen een nummulaire, grillige asymmetrische macula zichtbaar met meerdere kleuren bruin.

- Wat is uw diagnose?
 - Gaar het om een verruca seborrhoica of om lentigo senilis?
 - Of betreft het een melanoom of een naevus naevocellularis?
- Antwoord en verklaring vindt u op de volgende pagina!

Huisarts & Wetenschap mei 2024 pag 37.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Uw diagnose: verder verloop

OPLOSSING VAN HET 'LELIJKE EENDJE'

Het goede antwoord hier is melanoom: het bleek te gaan om een pT1a-melanoom met een breslowdikte van 0,3 mm.

Bespreking:

- Klinisch was er bij deze casus sprake van het **ugly duckling sign**, oftewel 'lelijke eendje':
 - Deze moedervlek was namelijk duidelijk anders dan al de andere moedervlekken bij deze patiënte.
 - De vlek was immers groter, donkerder en asymmetrisch.
 - Deze kenmerken maken dat er een groot vermoeden bestaat van een melanoom.
- Men moet er wel zeker van zijn dat het om een moedervlek gaat, immers een verruca seborrhoica kan er ook heel grillig uitzien en opvallender zijn dan reguliere moedervlekken.
- Men voerde bij patiënte een diagnostische excisie met een marge van 2 mm uit, parallel aan de lymfebanen (= dus in de lengterichting):
 - Men moet excisie van verdachte melanocytair laesies altijd in het verloop van de lymfebanen uitvoeren.

- Op de extremiteiten betekent dat altijd in de lengterichting.
- Excideert men transversaal, dan kan de erop volgende re-excisie met 1 cm marge dusdanig veel lymfebanen beschadigen dat patiënten de rest van hun leven lymfoedeem kunnen ontwikkelen distaal van het litteken.

Verder verloop in het geval van de casus:

- Dermatoscopie was hier ook van belang:
 - Er waren niet alleen duidelijke pigmentverschillen en asymmetrie te zien.
 - Er was ook sprake van een belangrijk diagnostisch criterium, namelijk de aanwezigheid van de zogenaamde blauw-witte waas.
 - Dit maakt het vermoeden van een melanoom sterker.
- Bij patiënte is het melanoom radicaal verwijderd:
 - Er is geen resttumor meer aangetroffen na de excisie met 1 cm marge.
 - Het litteken zag er bij een latere controle rustig uit en er waren elders op

het lichaam geen andere verdachte letsels te zien.

- Er zijn bij stadium 1a geen periodieke controles aangewezen in de tweede lijn: men kan patiënte dus terugverwijzen naar de eerste lijn.

Nadelen biopsie:

- Bij twijfel verwijs je naar de dermatoloog of je voert een diagnostische excisie uit met een marge van 2 mm.
- Neem geen biopsie, want het nemen ervan heeft bij een verdachte moedervlek meerdere nadelen.
- Histologisch vaststellen van een melanoom is ten eerste vele malen lastiger dan het vaststellen van een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom:
 - De patholoog moet bij een melanoom kunnen vaststellen of er sprake is van asymmetrie.
 - Op basis van een biopsie kan niets niet.
- De behandeling van een melanoom is ten tweede onder andere afhankelijk van de breslowdikte:



- Betreft re-excisie met een marge van 1 of 2 cm én wel of geen schildwachtprocedure.
- De breslowdikte is het diepste punt van het melanoom.
- Men kan het diepste punt alleen bepalen als het gehele preparaat beoordeeld kan worden.
- Na het nemen van een biopsie kan tot slot het vermoeden ontstaan dat er sprake is van een melanoom, waarna een diagnostische excisie kan aangeboden worden.
- Verlittekening en opzuimreactie door het nemen van het biopsie kunnen de beoordeling van het excisiepreparaat bemoeilijken of zelfs onmogelijk maken.

Differentiaaldiagnose:

- Een verruca seborrhoeica is nooit maculair, maar altijd verheven.
- Vaak is een lentigo senilis egaler verkleurd en meestal ziet men meerdere lentigines elders aanwezig.
- Bij een verruca seborrhoeica zie je dermatoscopisch het volgende:
 - Melanocytair kenmerken zijn niet aanwezig.
 - Men ziet wel 'milia like cysts' (= pseudohoorncysten) of gyri- en sulcipatroon (= op hersenen lijkend beeld met afwisseling van dikkere streepvormige structuren).

Huisarts & Wetenschap mei 2024 pag. 46.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Orthopedie

ZIJN OPIOÏDEN AANGEWEZEN BIJ ACUTE LAGE RUG- EN NEKPIJN ?

Voor acute lage rugpijn en nekpijn moeten opioïden niet aanbevolen worden omwille van het gebrek aan effect in vergelijking met een placebo, het verhoogde verslavingsrisico en mogelijke bijwerkingen.

Beschouwing:

- Meer dan 1 miljoen personen (= 6% van de totale populatie) kregen in 2022 in Nederland ten minste 1 keer een opioïde voorgeschreven:
 - Ze worden voor ernstige pijn bij kanker of na een operatie voorgeschreven.
 - Opioiden worden in veel gevallen ook voorgeschreven voor aandoeningen van het bewegingsapparaat.
- Ruim 600.000 van die meer dan 1 miljoen gebruikers namen een sterk werkende opioïde:
 - Blijkt uit de Nivel Zorgregistratie Eerste Lijn met data van 500 huisartsenpraktijken dat maar liefst 36 patiënten per 1000 ingeschreven volwassenen in 2022 een sterk werkende opioïde voorgeschreven kregen.

- De meest voorgeschreven sterk werkende opioïde was oxycodon.
- De meeste sterk werkende opioïden werden voor klachten van het bewegingsapparaat (51 %) en dan met name voor lage rugpijn voorgeschreven.
- Het is echter nog niet helemaal duidelijk wat de effectiviteit is van opioïden bij lage rugpijn.
- Over de effectiviteit van opioïden bij chronische, niet-kanker gerelateerde pijn (> 3 maanden) was reeds het volgende bekend:
 - Het effect is zeer gering in vergelijking met een placebo.
 - Gaat namelijk over minder dan 1 punt verschil op een schaal van 0-10.
- In gerandomiseerde onderzoeken was de effectiviteit van opioïden bij acute lage rugpijn en/of nekpijn nog niet eerder onderzocht.
- Hierbij is het ook van belang dat opioïden geassocieerd zijn met een verhoogd verslavingsrisico en (ernstige) bijwerkingen, inclusief mortaliteit.
- Daarom richt het nieuwe Australische onderzoek zich op de vraag of een

behandeling met opioïden pijnreductie oplevert over een 6-weekse behandelperiode bij patiënten met acute rug- en nekpijn in vergelijking met een placebo.

Methodes:

- Het betrof een driedubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek.
- Ten aanzien van de uitkomst van de randomisatie waren de patiënten, de apotheek die de studiemedicatie verstrekten en degenen die bij de effectmetingen en data-analyse betrokken waren, geblindeerd.

Deelnemers:

- Ze werden gerekruteerd bij presentatie bij deelnemende huisartsen (n = 155) of bij deelnemende afdelingen spoedeisende hulp van ziekenhuizen (n = 2) met een primaire klacht van lage rugpijn en/of nekpijn.
- Potentiële deelnemers vertoonden het volgende:
 - Lage rugpijn (pijn tussen de 12e rib en de bilplooi) en/of nekpijn.



- Huidige pijnepisode van maximaal 12 weken, voorafgegaan door een periode van minimaal 1 maand zonder rug- en nekpijn.
- Ze hadden minimaal matig ernstige pijn.
- O.a. bij bekende of vermoedelijke ernstige pathologie van de wervelkolom en contra-indicaties voor opioïden werden potentiële deelnemers uitgesloten.

Randomisatie en maskering:

- Volgens de richtlijnen ontvingen alle deelnemers gangbare zorg die uit het volgende bestond:
 - De geruststelling met de boodschap van een gunstige prognose.
 - Het advies om actief te blijven en om bedrust te vermijden.
 - Ander door de richtlijnen aanbevolen behandelingen, indien nodig, waaronder het gebruik van niet-opioïde analgetica.
- Op basis van randomisatie ontvingen deelnemers hun onderzoeksmedicatie, opioïde (oxycodon/naloxon - langwerkend) of een placebo.

Medicatieregime:

- Begon met een dosis van 2 dd 5 mg oxycodon/naloxon, en werd geleidelijk

getitreerd tot de maximale dosis van 2 dd 10 mg:

- Dit geschiedde op basis van de voortgang van de individuele deelnemer, de verdraagzaamheid en de sedatiescore.
- De dosis werd hierna weer verlaagd tot stopzetting.
- De behandeling werd voortgezet tot er een 'adequate verbetering' bereikt werd:
 - Dit hield een score in van 0 tot 1 op een 10-puntenschaal gedurende 3 opeenvolgende dagen.
 - Ofwel werd de behandeling gedurende maximaal 5 weken verder gezet.
- Om de bijwerking van obstipatie te minimaliseren werd er gekozen voor de combinatie oxycodon/naloxon:
 - Er werden identiek uitzijnde tabletten gegeven aan de placebogroep en deze groep volgde hetzelfde regime als de opioïdegroep.
 - In beide groepen kregen de deelnemers het advies om geen opioïden buiten het onderzoek om te gebruiken.
- Beide groepen ontvingen daarnaast behandeling volgens de richtlijnen, maar dit was niet geprotocolleerd om individuele zorg voor de deelnemers mogelijk te maken.

Gegevensverzameling en analyse:

- Verzameling gebeurde bij aanvang en nadien in week 2, 4, 6, 12, 26 en 52, met als follow-upduur dus 12 maanden.
- De pijnintensiteit 6 weken na de randomisatie was de primaire uitkomstmaat: deze werd gemeten met de BPI-PS op een schaal van 0-10.
- Er waren ook secundaire uitkomstmaten:
 - Zo werd het fysiek functioneren gemeten met een generieke schaal (Brief Pain Inventory - Pain Interference) en met specifieke schaal voor mensen met nekpijn (Neck Disability Index op een schaal van 0-50).
 - Voor mensen met lage rugpijn gebeurde dit met een specifieke schaal (Roland Morris Disability Questionnaire op een schaal van 0-24).
- Met de Short Form Health Survey (SF 12) werd de kwaliteit van leven gemeten, met subschalen voor lichamelijke en geestelijke gezondheid (op een schaal van 0-100).
- Een hogere score betekent een slechtere uitkomst:
 - Dat geldt voor al deze meetinstrumenten.
 - Dit geldt echter niet voor de SF, want hier geldt dat een hogere score een betere uitkomst inhoudt.



- Het globaal waargenomen effect werd op een 11-puntschaal (-5, +5) gemeten en tijd tot herstel in dagen.
- Er werd voorafgaand aan de databasevergrenzeling een gedetailleerd statistisch analyseplan gepubliceerd:
 - Het onderzoek had met een steekproefomvang van 173 per groep, 346 in totaal, een statistische kracht van 90% om een verschil tussen de groepen van 1 op een 10-punts pijnschaal na 6 weken te detecteren.
 - De overweging hierbij was dat 1 op een schaal van 10 punten het minimale klinisch relevante verschil zou zijn.

Resultaten:

- Tussen februari 2016 en maart 2022 werden 347 deelnemers gerandomiseerd:
 - In totaal werden er voor deelname 1349 personen beoordeeld.
 - Hiervan voldeden er 714 niet aan de in- en exclusiecriteria en 288 wilden niet deelnemen.
- Via de huisarts werden in totaal 335 deelnemers geïncludeerd en via de ziekenhuizen waren dat 12 deelnemers:
 - Na randomisatie waren er geen grote verschillen tussen beide groepen.

- In de opioïdegroep was er een iets hoger percentage vrouwen dan in de placebogroep.

Uitkomsten pijn:

- Na 6 weken was er geen significant verschil in pijnscores tussen de opioïdegroep (n = 132) en de placebogroep (n = 138):
 - Het gemiddelde verschil was 0,53 op een 10-puntenschaal.
 - In de primaire uitkomstmaat tussen mannen en vrouwen was er geen verschil, noch tussen deelnemers met lage rugpijn of nekpijn.
- Ook in week 12 was de pijnintensiteit niet verschillend tussen de groepen:
 - In de loop van de tijd nam het verschil tussen de groepen echter toe.
 - Er was zelfs een klein verschil in het voordeel van een placebo in week 52 met een verschil van 0,57 op een 10-puntenschaal.

Fysiek functioneren:

- Gemeten met Brief Pain Inventory-Pain Interference of de specifieke schaal voor mensen met nekpijn (Neck Disability Index) was er geen significant verschil in de invloed van pijn op het dagelijks functioneren.
- In de Roland Morris Disability Questionnaire voor mensen met lage rugpijn was er een

significant verschil in het voordeel van placebo in week 6.

Kwaliteit van leven:

- Op de subschaal lichamelijk functioneren was er geen significant verschil tussen de groepen wat betreft de kwaliteit van leven:
 - Voor de subschaal geestelijke gezondheid was er echter een klein significant verschil in het voordeel van placebo na 6 weken (gemiddeld verschil -3,25).
 - Na 12 weken was er een gelijkaardig verschil (gemiddeld verschil -3,67).
- Verder was er geen significant verschil tussen beide groepen voor de globaal waargenomen effectscores, de tijd tot herstel, werkverzuim of zorggebruik tijdens de behandelingsperiode.

Bijwerkingen:

- Wat betreft het percentage deelnemers dat bijwerkingen rapporteerde was er geen verschil:
 - Er zijn 13 ernstige bijwerkingen gemeld: 1 bijwerking in de opioïdegroep werd mogelijk gerelateerd geacht (een acute psychische stoornis).
 - Er zijn 218 niet-ernstige bijwerkingen gemeld met als meest voorkomende misselijkheid en braken (n = 33), obstipatie (n = 30), hoofdpijn (n = 10),



- duizeligheid (n = 9) en slaperigheid (n = 7).
 - Behalve hoofdpijn werden deze allemaal vaker in de opioïdegroep gemeld.
- In week 6 werd het succes van de blinding beoordeeld:
 - De meerderheid bleek niet te weten in welke groep ze gerandomiseerd waren.
 - Daarnaast had 24% juist geraden dat ze tot de opioïdegroep behoorden.
 - 31% had correct geraden dat ze in de placebogroep thuishoorden.

Discussie:

- Opioïden worden in de huidige NHG-Standaarden Aspecifieke lage rugpijn en Pijn nog genoemd als optie bij patiënten met acute lage rugpijn bij wie zwakker werkende analgetica niet effectief zijn:
 - Daarbij vermeldt de NHG-Standaard Pijn dat de effectiviteit bij acute nociceptieve pijn en pijn bij kanker aangetoond is.
 - De standaard geeft het volgende advies als er gekozen wordt voor een opioïde: 'Overweeg morfine of oxycodon als eerste keus vanwege de ervaring met deze middelen'.
- Suggestie van dit Australisch onderzoek is het volgende:
 - Een opioïde (oxycodon) is niet effectiever dan een placebo bij patiënten met acute rug en/of nekpijn.
 - Dit geldt als deze patiënten tevens behandeld worden met voorlichting en advies volgens de richtlijnen.
- Na 6 weken was er geen verschil in pijnintensiteit – de primaire uitkomstmaat van het onderzoek=:
 - In de loop van de tijd nam het verschil in pijnscores tussen de beide groepen toe tot week 52.
 - Dan was er een klein, maar significant verschil in het voordeel van een placebo.
 - Er was geen verschil voor secundaire uitkomsten of er waren kleine effecten in het voordeel van een placebo.
- In het totale aantal deelnemers dat een bijwerking meldde, was er geen verschil, maar in de opioïdegroep waren er meer meldingen van misselijkheid, obstipatie en duizeligheid.
- Wat betreft onderzoek naar de effectiviteit van een opioïde bij acute, niet-specifieke rug- en nekpijn is dit het eerste geblindeerde, placebogecontroleerde multicenteronderzoek:
 - Uit de bevindingen blijkt dat een kortdurend gebruik van een opioïde geen voordelen oplevert bij de pijnvermindering.
 - Het gebruik leidt op de middellange en lange termijn tot een kleine toename van pijn in vergelijking met een placebo.
 - Voor de kwaliteit van leven op het gebied van de geestelijke gezondheid waren er slechtere scores in de opioïdegroep.
 - Er was in sommige andere uitkomsten een niet-significante trend ten gunste van een placebo.
- In de wetenschap dat het gebruik van opioïden een risico met zich meebrengt op (potentieel) misbruik op de lange(re) termijn zijn deze bevindingen belangrijk.
- Dat het gebrek aan effect van de opioïden te wijten is aan de combinatie oxycodon/naloxon is onwaarschijnlijk:
 - Er bereikt minder dan 3% van de naloxon die oraal ingenomen wordt de systemische circulatie.
 - Heeft dus geen invloed op de analgetische werking van oxycodon, dat een biologische beschikbaarheid heeft van 60-70%.
- Dat ongeveer 25% van de data ontbrak op het primaire eindpunt houdt een beperking in van het onderzoek:
 - Dit is namelijk een probleem voor de 'power' van het onderzoek.
 - Geeft mogelijk een vertekening als de ontbrekende data niet willekeurig zijn.



- Met behulp van een model herhaalde metingen (repeated measures) is er daarom in dit onderzoek een analyse uitgevoerd waarin alle patiënten zijn meegenomen van wie minimaal een follow-up meting beschikbaar was:
 - De uitval reduceerde hierbij tot 10% van alle gerandomiseerde patiënten.
 - Er zijn daarnaast sensitiviteits-analyses met multiële imputaties uitgevoerd die de robuustheid van de gegevens bevestigden.
- Voor huisartsen in Nederland zijn deze bevindingen belangrijk:
 - Dat is vooral omdat jaarlijks ruim 300.000 patiënten een sterk werkend opioïde voorgeschreven krijgen voor aandoeningen van het bewegingsapparaat.
 - Dat opioïden nauwelijks effectief zijn bij chronische rug- en nekpijn was reeds bekend.
- Uit dit nieuwe onderzoek blijkt dat opioïden ook bij acute rug- en nekpijn niet effectiever zijn dan een placebo bij beoordeling na 6 weken.
- Waarschijnlijk is de onderzochte groep patiënten met acute rug- en nekpijn in Australië goed vergelijkbaar met patiënten die zich met rug- en nekpijn in Nederland presenteren bij de huisarts:
 - Redenen om aan te nemen dat de effectiviteit of liever gezegd het ontbreken van effectiviteit bij personen in Nederland anders zou zijn, zijn er immers niet.
 - De resultaten ondersteunen de recente veranderingen in internationale richtlijnen voor de behandeling van lage rugpijn.
 - De focus is hierbij verschoven van medicamenteuze naar niet-medicamenteuze behandelingen zoals fysieke en psychologische therapieën.
- Betekent dat de eerstelijnsbehandeling van acute lage rugpijn en nekpijn op geruststelling moet berusten, naast het advies om actief te blijven en, indien nodig, op het gebruik van pijnstillers zoals NSAID's.

Besluit:

- Een opioïde (oxycodon/naloxon) lijkt bij de behandeling van acute lage rug- en nekpijn niet werkzamer te zijn dan een placebo.
- Opioïden kunnen daarbij zelfs schadelijker zijn wegens het verhoogde verslavingsrisico en bijwerkingen.
- Daarom zouden opioïden niet moeten aanbevolen worden voor acute lage rug- en nekpijn.

Huisarts & Wetenschap mei 2024 pag 12-15.

Met dank aan dr. Willy Storms



A NONINVASIVE URINARY MICRORNA-BASED ASSAY FOR THE DETECTION OF PANCREATIC CANCER FROM EARLY TO LATE STAGES: A CASE CONTROL STUDY

Background:

Pancreatic cancer is highly aggressive and has a low survival rate primarily due to late-stage diagnosis and the lack of effective early detection methods. We introduce here a novel, noninvasive urinary extracellular vesicle miRNA-based assay for the detection of pancreatic cancer from early to late stages.

Methods:

From September 2019 to July 2023, Urine samples were collected from patients with pancreatic cancer (n = 153) from five distinct sites (Hokuto Hospital, Kawasaki Medical School Hospital, National Cancer Center Hospital, Kagoshima University Hospital, and Kumagaya General Hospital) and non-cancer participants (n = 309) from two separate sites (Hokuto Hospital and Omiya City Clinic). The main inclusion criteria included a diagnosis of pancreatic cancer based on pathological or imaging examination, while multiple primary cancers were excluded. Extracellular vesicles were enriched using a polymer-based precipitation method, and miRNAs were comprehensively analyzed by small RNA sequencing. A machine learning model for pancreatic cancer detection was

developed using a training dataset (n = 315) consisting of 99 pancreatic cancer participants (of which 33 were early-stage [I/IIA]) and 216 non-cancer participants, and validated with a test dataset (n = 147) consisting of 54 pancreatic cancer participants (of which 9 were early-stage [I/IIA]) and 93 non-cancer participants.

Findings:

This method showed consistent performance, with areas under the receiver operating characteristic curves of 0.972 (95% confidence interval [CI], 0.928–0.996) and 0.963 (95% CI, 0.932–0.988) in the training and test sets, respectively. The sensitivities for pancreatic cancer detection were 93.9% (95% CI, 87.5%–97.3%) and 77.8% (95% CI, 64.9%–87.3%) overall and 97.0% (95% CI, 83.9%–99.8%) and 77.8% (95% CI, 44.2%–95.9%) for stage I/IIA pancreatic cancer, respectively. The specificities were 91.7% (95% CI, 87.1%–94.7%) and 95.7% (95% CI, 89.4%–98.5%), respectively. We also evaluated the sensitivity of CA19-9 for pancreatic cancer detection in 140 patients with pancreatic cancer, and it was 37.5% (95% CI, 23.5%–53.8%) for stages I/IIA pancreatic cancer. Performance in early-stage cancer detection was

significantly higher for miRNA-based pancreatic cancer detection. Functional enrichment analysis of pancreatic cancer-associated urinary miRNAs revealed that the urinary miRNA signature reflects miRNA patterns of the pancreatic cancer tissue itself as well as those of the tumor microenvironment.

Interpretation:

Urinary extracellular vesicle miRNAs may reflect signals from both tumor cells and their microenvironment, offering a unique opportunity for detection of pancreatic cancer from early to late stages. While this study has a limitation due to the relatively small sample size, our approach has the potential to contribute to treatment outcomes through population screening. Our primary goal is to make this assay more accessible to a broader population, particularly in areas with limited hospital access where cancer is often detected at a late stage, leveraging the advantage of using urine samples that can be collected at home.



Funding:

This research was supported by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under Grant Number JP24he2302007 and Craif Inc.

Evidence before this study:

Cancer antigen 19-9 (CA19-9) is a clinically relevant biomarker of pancreatic cancer, although the sensitivity is stage-dependent and tends to be lower in the early stages. Detection of pancreatic cancer associated circulating tumor cells (CTCs) and circulating tumor DNA (ctDNA) is insufficient in sensitivity at early stages when concentrations are low because of their tumor origin. The role of miRNA in pancreatic cancer is well-established in the scientific literature. A PubMed search (March 13, 2024) for research articles with the terms “miRNA” and “pancreatic cancer” (in its various forms) revealed 3274 publications, including 554 review articles. Adding “exosome” and/or “extracellular vesicle” to the search narrowed the results to 289 publications, with 69 being review articles. Notably, only one research article and three review articles specifically investigated the role of urinary exosomal miRNA in pancreatic cancer. The research article employed miRNA microarray to identify differentially expressed miRNAs in urinary exosomes of pancreatic ductal adenocarcinoma patients. However, no study has yet utilized

next-generation sequencing (NGS) to profile urinary exosomal miRNA in pancreatic cancer. Moreover, although miRNAs were noted as potential cancer biomarkers, blood miRNA profiles were affected by pre-analytical processes, which poses a challenge for practical application.

Added value of this study:

We developed and validated a noninvasive urinary extracellular vesicle miRNA-based assay using small RNA-seq for pancreatic cancer detection. Enriching urinary extracellular vesicles have enabled efficient small RNA sequencing to improve the low concentration of miRNAs in urine. Functional enrichment analysis of pancreatic cancer-associated urinary miRNA and tumor-derived organoid analysis suggested that miRNAs secreted not only from tumor cells but also from the tumor microenvironment contributed to our urinary miRNA-based detection of pancreatic cancer, although pancreatic tumors are thought to be small in the early stages. Detecting pancreatic cancer in early stages could significantly improve the management of pancreatic cancer by triaging patients to earlier diagnostic testing, potentially resulting in diagnosis at a curative stage.

Implications of all the available evidence:

The miRNA-based pancreatic cancer detection was superior to CA19-9 in terms of performance, especially in the early stage, despite the limitation of a relatively small sample size. This study has the potential of urinary liquid biopsy and may contribute to the overall outcome of pancreatic cancer treatment through its application in both population screening and the management of patients with increased pancreatic cancer risk.

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00515-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00515-7/fulltext)

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Gynaecologie

NUT, AL DAN NIET, VAN BEKKENBODEMSPIEROEFENINGEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

Vraagstelling:

Welke is de preventieve waarde van bekkenbodemspieroefeningen tijdens de zwangerschap in vergelijking met een afwachtend beleid op (stress)urine-incontinentie postpartum bij vooraf continente zwangeren ?

Beschouwing:

- Stressincontinentie komt vaak voor tijdens de zwangerschap en de kraamperiode, zoals aangegeven in de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode:
 - Wat betreft de prevalentie tijdens de zwangerschap variëren de schattingen tussen de 6 en 67 %.
 - De oorzaak van deze grote variatie ligt bij de definitie van stressincontinentie die men in verschillende onderzoeken gebruikt.
 - Men vermeldt prevalenties van 3 tot 38 % twee tot drie maanden na de bevalling.
- Bij vrouwen die tijdens de zwangerschap of na de bevalling stressincontinentie ervaren adviseert de NHG-Standaard Incontinentie voor urine als volgt:

- Men weegt best een afwachtend beleid af tegenover een conservatieve behandeling.
- Dat komt omwille van het gunstige natuurlijke beloop na de bevalling.
- Kiest men voor een conservatieve aanpak, dan bestaat de eerste stap uit een pessarium of bekkenbodemspieroefeningen.
- Ook de NVOG-richtlijn Urine-incontinentie bij vrouwen geeft de volgende richtlijn:
 - De behandeling van eerste keuze voor vrouwen met stressincontinentie zijn bekkenbodemspieroefeningen.
 - Zelfde regel geldt voor dames met gemengde incontinentie bij wie stressincontinentie overheerst.

Zoekstrategie:

- In PubMed werd op 11 april 2023 een zoekopdracht uitgevoerd met de volgende zoektermen:
 - 'Pregnant women'
 - 'Pelvic floor physical therapy or pelvic floor physiotherapy or pelvic floor muscle training'
 - 'Urinary incontinence or urinary stress incontinence'

- Dit gebeurde in alle velden en als MeSH-termen.
- Vervolgens werd er gefilterd op RCT's en systematische reviews en er bleven 34 artikelen over.
- Er bleven 7 artikelen over na exclusie van artikelen met een andere onderzoekspopulatie, interventie en/of een andere taal dan Engels of Nederlands.
- De cochrane review uit 2020 was daarvan het meest relevant aangezien de overige 6 artikelen in deze review meegenomen waren.

Resultaten:

- Er werden 46 trials met in totaal 10.832 vrouwen uit 21 landen geïncludeerd in de cochrane review uit 2020:
 - Zowel naar preventie als behandeling van urine- en fecale incontinentie is er gekeken.
 - Dit gebeurde door gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen bij zowel antenatale als postnatale vrouwen.
- Er vallen onder gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen zowel oefeningen onder begeleiding van een



fysiotherapeut als oefeningen op papier die patiënten thuis kunnen uitvoeren.

- Er was voor de onderzoeksvraag interesse in antenatale, gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen in vergelijking met een controlegroep voor de preventie van urine-incontinentie postnataal:
 - Er werden voor deze deelvraag van de cochrane review 5 RCT's met in totaal 673 deelnemers geïnccludeerd.
 - Bedoeling was om naar het effect van gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen te kijken op middellange termijn (3 tot 6 maanden postpartum).
 - Met GRADE werd de kwaliteit van deze 5 RCT's als hoog beoordeeld.
- Er werd daarnaast 1 RCT geïnccludeerd met in totaal 44 deelnemers:
 - Hier was het de bedoeling om te kijken naar het effect op lange termijn (6 tot 12 maanden postpartum).
 - Van dit onderzoek kreeg de kwaliteit de GRADE-beoordeling laag.
- Bij continente zwangeren zorgden gestructureerde antenatale bekkenbodemspieroefeningen voor 29% reductie van het risico op urine-incontinentie op middellange termijn (3 tot 6 maanden postpartum) in vergelijking met reguliere zorg.
- In de enkele geïnccludeerde RCT die keek naar het effect op lange termijn (6 tot 12

maanden) was er geen verschil te zien van het risico op urine-incontinentie.

- Een bijwerking van bekkenbodemspieroefeningen werd slechts bij 2 van de 10.832 vrouwen, die in de volledige review meegenomen werden, beschreven: het betrof namelijk bekkenpijn.

Bespreking:

- Het lijkt dus dat gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen antenataal bij continente vrouwen werken ter preventie van het ontstaan van urine-incontinentie tijdens de eerste 3 tot 6 maanden postnataal.
- Er kan geen uitspraak gedaan worden over het effect van deze oefeningen antenataal op langere termijn:
 - Komt omwille van de enkele RCT die meegenomen is om naar het effect op langere termijn (6 tot 12 maanden) te kijken.
 - Komt er nog bij dat die RCT ook nog eens van lage kwaliteit is.
- Een afwachtend beleid is ook verdedigbaar omwille van het gunstige natuurlijke beloop, waarbij 6 maanden na de bevalling 55% van de vrouwen zonder behandeling genezen is.
- Er werd een bijwerking, bekkenpijn, bij < 0,02% van de geïnccludeerde vrouwen beschreven, wat maakt dat er aan het doen van bekkenbodemspieroefeningen dus weinig tot geen risico's lijken te kleven.

- Er zijn gratis bekkenbodemspieroefeningen beschikbaar op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl) (ik ga bekkenbodem oefeningen doen):
 - De vrouw moet wel gemotiveerd zijn om 6 tot 8 weken lang dagelijks oefeningen te doen.
 - Men kan zich ook wel afvragen of bekkenbodemspieroefeningen zonder begeleiding van een bekkenfysiotherapeut even effectief zijn.

Besluit:

- Bij een deel van de vrouwen kunnen gestructureerde bekkenbodemspieroefeningen antenataal bij continente vrouwen het ontstaan van urine-incontinentie 3 tot 6 maanden postnataal voorkomen:
 - Advies geldt om zwangeren te wijzen op het risico op het ontstaan van urine-incontinentie zowel tijdens als na de zwangerschap en het waarschijnlijk positieve effect van bekkenbodemspieroefeningen hierop.
 - Men kan eventueel verwijzen naar de gratis bekkenbodemspieroefeningen op [Thuisarts.nl](https://thuisarts.nl).
- Uiteraard kan een zwangere vrouw ook een afspraak maken bij een bekkenfysiotherapeut, maar het hangt af van haar zorgverzekering of deze behandeling al dan niet vergoed wordt.



- Feit is dat veel vrouwen die voor het eerst zwanger zijn urine-incontinentie ontwikkelen tijdens de zwangerschap of na de bevalling.

Huisarts & Wetenschap mei 2024 pag. 10-11.

Met dank aan dr. Willy Storms



Medisch recht en ethiek

GENEESMIDDELEN VOORSCHRIJVEN AAN BEKENDEN OF JEZELF : ZIJN ER O.A. JURIDISCHE OBSTAKELS ?

Een recept voor jezelf of een bekende voorschrijven komt in de praktijk vaak voor, hoewel het in de gedragscodes voor artsen sterk ontraden wordt. Is het dus een goed idee, en waaraan moet je voldoen als je dit toch doet?

Achtergrond:

- In 2013 was er een enquête onder Nederlandse artsen en hieruit bleek het volgende:
 - Ongeveer driekwart van de 66 respondenten schreef zichzelf met enige regelmaat geneesmiddelen voor.
 - 37 respondenten hiervan hielpen familieleden of vrienden weleens aan een recept.
 - Slechts 11 respondenten kregen van de apotheek ooit vragen over het recept.
 - De medicatie werd aan de overige 56 zonder problemen meegegeven.
 - 82% van deze artsen, een ruime meerderheid dus, wist niet zeker welke beperkingen er voor het voorschrijven van geneesmiddelen aan zichzelf of een bekende gelden.
- Aan de hand van de uitspraken van de tuchtrechter volgt in dit artikel een beschrijving van de juridische en ethische

aspecten die spelen wanneer een arts een recept uitschrijft voor familieleden, kennissen of zichzelf.

- Daarnaast wordt er ook beschreven wat een apotheker kan doen wanneer blijkt dat een arts een recept voor zichzelf of een bekende heeft uitgeschreven.

Casus:

Mits toestemming van de ouders onderzoekt een kinderarts zijn kleinzoon, waarbij hij ADHD vaststelt en methylfenidaat voorschrijft.

Verder verloop:

- Er volgt een scheiding tussen de ouders en de vader maakt vervolgens bezwaar tegen de behandeling van zijn zoon door opa.
- De moeder, dochter dus van de kinderarts, gaat echter met de voorgeschreven behandeling door op de dagen dat het kind bij haar is.
- De vader dient hierop een klacht in.

Rechtspraak volgt:

- Het Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg Amsterdam (RTG) oordeelt als volgt:

- Het is weliswaar nergens expliciet verboden dat er binnen de familie of binnen een vriendschappelijke relatie individuele gezondheidszorg verleend wordt.
- De zorgverlener zal daarin echter op zijn minst terughoudend moeten zijn.
- Zijn zorgverlening zal de hulpverlener in ieder geval aan een collega moeten overdragen, als de belangen van de patiënt delicaat zijn of dreigen te worden.
- Dit geldt ook als de belangen van de patiënt delicaat zijn of als er zich met de patiënt tegenstellingen openbaren die een goede zorg in de weg kunnen staan.
- De kinderarts krijgt van het RTG Amsterdam een waarschuwing opgelegd omdat hij de behandeling niet aan een collega heeft overgedragen toen hij wist dat de ouders het over zijn beleid niet eens waren.
- De kinderarts is voorts aangerekend dat hij geen medisch dossier bijgehouden heeft en de huisarts van de behandeling niet op de hoogte gesteld heeft.



Juridisch kader:

- Volgens artikel 38 lid 14 van de Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG) is het voorschrijven van receptplichtige geneesmiddelen een voorbehouden handeling:
 - Om deze voorbehouden handeling te verrichten zijn artsen bevoegd.
 - Daarbij zijn er juridisch geen beperkingen benoemd aan wie zou voorgeschreven zou mogen worden.
- Er is maar één voorwaarde die geldt, namelijk dat de arts ook bekwaam is om het geneesmiddel voor te schrijven (art. 35a Wet BIG):
 - Hierbij houdt 'bekwaam' in dat de arts over de kennis en vaardigheid beschikt die noodzakelijk zijn voor het zorgvuldig kunnen uitvoeren van een voorbehouden handeling bij een specifieke patiënt.
 - Betekent dat de arts in de praktijk zeer terughoudend moet zijn met het voorschrijven van geneesmiddelen die buiten zijn of haar expertisedomein vallen.
- Daarnaast geeft het voorschrijven aan familie of bekenden verplichtingen die lastig kunnen uitvallen in een persoonlijke relatie.

- Er wordt immers een behandelrelatie aangegaan door het voorschrijven van een recept.
- Dit houdt in dat hierbij dezelfde rechten en plichten gelden als in alle andere gevallen:
 - Betreft bvb. het bijhouden van een medisch dossier (casus).
 - Betreft ook het afstemmen en informeren van de behandeling met eventuele andere behandelaren (casus).

Overwegingen bij het voorschrijven:

- Er zijn heel wat redenen waarom een arts voor zichzelf, een familielid of een kennis een recept uitschrijft:
 - Kan bvb. gaan om druk vanuit de omgeving of het niet willen belasten van de patiënt.
 - Kan gaan om een acuut probleem waarvoor een eenvoudige medicamenteuze oplossing bestaat, zoals een recept voor een pijnstiller in het weekend.
 - Soms echter speelt ook de overtuiging mee dat je beter dan andere artsen weet wat de patiënt nodig heeft, juist omdat je de patiënt en zijn of haar contact goed kent.
 - Dat gebeurt zeker wanneer je de indruk krijgt dat bvb. de eigen huisarts niet adequaat optreedt in een domein waarin jezelf deskundig bent.

- Er kunnen hierbij wel veel vraagtekens gesteld worden, hoewel er juridisch geen belemmeringen zijn om jezelf, familie en kennissen te voorzien van een recept.
- Dat een persoonlijke relatie met de benodigde professionele afstand kan botsen is een belangrijk bezwaar.
- Zo kan de arts bezwaard zijn om volgende redenen:
 - Het stellen van persoonlijke vragen die nodig zijn voor een goede diagnostiek.
 - Vanuit gêne nalaten het lichamelijk onderzoek te verrichten dat aangewezen is vanuit professioneel standpunt.
- Kan zich ook voordoen bij de patiënt:
 - Kan gebeuren omwille van schaamte of omwille van de veronderstelling dat de achtergrond toch bekend is.
 - Dezelfde duidelijkheid en openheid in de klachtenpresentatie zal in dat geval niet bereikt worden t.o.v. onderzoek door een onafhankelijke arts.
- De arts kan zich ook door de patiënt in een informele setting gedwongen voelen om keuzes te maken die met de professionele verantwoordelijkheid botsen:
 - Men kan hier denken aan het vastleggen van het beleid in het dossier.
 - Denk ook aan het niet informeren van andere behandelaars.



De KNMG-Gedragscode:

- Deze code uit 2022 benoemt 15 kernregels die gelden voor elke BIG-geregistreerde arts.
- In kernregel 4 wordt er gesproken over de inachtneming van professionele grenzen:
 - In de toelichting wordt expliciet aangegeven wat de professionele grens inhoudt.
 - In principe mag je geen geneesmiddelen voorschrijven voor eigen gebruik of ten behoeve van familieleden en bekenden.
- De KNMG-gedragscode en de richtlijn 'Niet-aangaan of beëindiging van de geneeskundige behandelingsovereenkomst' adviseren ook om familieleden of bekenden niet te behandelen, behalve in noodsituaties, een stellingname die door uitspraken van de tuchtraad ondersteund wordt.

Een recept voor jezelf:

- Ondanks de ontmoediging ervan bestaat er voor de arts geen juridische beperking om voor zichzelf een recept uit te schrijven, waarbij het in de praktijk vaak gaat om AB, orale anticonceptiva, antidepressiva, pijnstillers en slaapmiddelen.
- Maar 'zelfvoorschrijven' beperkt zich niet tot medische problemen waarvoor een eenvoudig recept volstaat.

- Twee derde van de artsen met zelfgerapporteerde psychische stoornissen gaf in een Fins onderzoek aan zichzelf behandeld te hebben.
- Blijkt uit een onderzoek onder 1000 Noorse artsen dat 13% zichzelf ooit, inadequaet, behandeld had voor ziekten zoals ileus, maagzweren, colitis ulcerosa, pre-eclampsie en depressie.
- In Nederland blijken zelfvoorschrijvende huisartsen ook regelmatig af te wijken van de geldende behandelrichtlijnen.
- Uit deze studies blijkt dat het gebrek aan objectiviteit en professionele afstand tot een verkeerde of vertraagde diagnose en behandeling kan leiden.
- Bij zelfvoorschrijven treedt er daarnaast nog een ander probleem op, namelijk het risico op het ontwikkelen en onderhouden van een verslaving:
 - Mede daarom controleert de IGJ ieder opiaatrecept dat een arts voor zichzelf uitschrijft, de zogenaamde 'in manu medici'-voorschriften.
 - De inspectie wil op die manier in het oog houden of artsen opiumwetmiddelen zonder medische noodzaak aan zichzelf voorschrijven.
 - Zou kunnen zijn omdat ze verslaafd zijn of omdat ze deze middelen illegaal doorverkopen.

- Deze controle geldt niet voor recepten voor psychofarmaca, terwijl artsen bovengemiddeld vaak sedativa, hypnotica en anxiolytica gebruiken.
- Bij een vermoeden van verslaving kan dan nog alleen de apotheker actie ondernemen.

De rol van de openbare apotheker:

- Deze kan niet terugvallen op een gedragscode of richtlijn voor apothekers in verband met het omgaan met 'zelfvoorschrijvers' of recepten voor bekenden, hoewel de Geneesmiddelenwet toch enig houvast biedt:
 - Er moet op het recept duidelijk vermeld staan voor wie het voorschrift bedoeld is.
 - De hoeveelheid moet ook duidelijk aangegeven zijn.
- Het ter hand stellen van medicijnen aan patiënten is een handeling die wettelijk aan de apotheker voorbehouden is:
 - Hierbij hebben ze een eigen verantwoordelijkheid om er zich van te vergewissen dat het verantwoord is om een bepaald geneesmiddel af te leveren.
 - Hij dient hierbij het recept te toetsen aan gekende regels en hij of zij kan op grond van de uitkomst van deze toetsing



weigeren om een geneesmiddel af te leveren.

- Dan is er de vraag of de apotheker de arts mogelijk moet aanspreken op het voorschrijven van geneesmiddelen voor zichzelf of zijn of haar familie:
 - Hier dient de apotheker vooral ook de reden van voorschrijven te weten en de omstandigheden waaronder het recept uitgeschreven is.
 - De apotheker zou hierbij kunnen letten op bvb. het voorschrijven van potentieel verslavende middelen (in het bijzonder opiaten of psychofarmaca).
 - Hij kan ook letten op het regelmatig voorschrijven van een geneesmiddel buiten de reguliere voorschrijver om.
- Bij twijfel over de bekwaamheid van de voorschrijver of bij een 'niet-pluis-gevoel' moet de apotheker concreet het volgende doen:
 - Hij probeert zich altijd eerst over het bovenstaande door de voorschrijver te laten informeren.
 - En er kunnen daarnaast ook ethische aspecten aan de orde komen.
- De apotheker kan pas daarna, als hij of zij daar reden toe ziet, het besluit nemen om de voorschrijver op zijn voorschrijfgedrag aan te spreken of besluiten om het voorgeschreven geneesmiddel ,niet af te leveren.

Besluit:

- Omgaan met verzoeken van familie of bekenden voor het uitschrijven van een recept, dat is een lastige karwei.
- Er zijn omstandigheden waarbij het toch geoorloofd kan zijn dat medicatie voorgeschreven wordt aan jezelf, familie of bekenden:
 - Het probleem is (semi)acuut, bekend en waarschijnlijk beperkt in duur en ernst (verzwikte enkel, bekend eczeem).
 - Het probleem is juist chronisch en stabiel, maar vereist met spoed een herhaalrecept.
- Doe dit dan eenmalig en informeer zo spoedig mogelijk de huisarts en eventuele andere hoofdbehandelaars:
 - Op die manier zijn ze op de hoogte.
 - Alzo kunnen ze zo nodig de behandeling voortzetten.
- Bij voorkeur doe je deze melding ook schriftelijk met daarbij overwegingen, want op die manier kan dit in het dossier van de hoofdbehandelaar opgenomen worden.

Ned Tijdschr Geneeskd juni 2024 pag. 65-67.

Met dank aan dr. Willy Storms



Pneumologie

SELECTIE VAN INHALATIEAPPARATUUR VOOR MENSEN MET ASTMA OF CHRONISCHE OBSTRUCTIEVE LONGZIEKTE

Samenvatting:

Er zijn veel verschillende soorten inhalatieapparaten, elk met zijn eigen kenmerken, voordelen en beperkingen.

De keuze van het inhalatieapparaat moet individueel zijn. Beoordeling van de inspiratoire flow, behendigheid, coördinatie en voorkeuren van de patiënt kan helpen bij de keuze van een apparaat dat de patiënt effectief kan en zal gebruiken.

Voor patiënten die meerdere inhalatiemedicijnen nodig hebben, kan het voorschrijven van combinatie-inhalatoren en het vermijden van het gebruik van meer dan één type inhalatieapparaat het aantal fouten in de inhalatietechniek verminderen en de therapietrouw verbeteren.

De inhalatietechniek en de therapietrouw dienen regelmatig te worden geëvalueerd.

De impact van inhalatoren op het milieu kan worden verminderd door de symptoombestrijding te optimaliseren en zo de behoefte aan kortwerkende bèta-2-agonisten te minimaliseren. Ook kan worden gekozen voor inhalatoren met een kleine CO₂-voetafdruk.

Invoering:

De hoeksteen van de behandeling van astma en chronische obstructieve longziekte (COPD) is inhalatietherapie. Hiermee wordt een snelle en gerichte toediening van het medicijn aan de longen mogelijk, terwijl de systemische blootstelling en mogelijke bijwerkingen worden beperkt.

Er is een breed scala aan inhalatieapparaten beschikbaar. Elk apparaat heeft zijn eigen intrinsieke kenmerken en specifieke nadelen en voordelen voor individuele patiënten. Het toenemende aantal verschillende apparaten maakt een persoonsgerichte benadering mogelijk; het vergroot echter ook de complexiteit van het kiezen van het juiste apparaat voor elke patiënt.

De klinische uitkomsten verschillen niet significant tussen inhalatoren wanneer ze correct worden gebruikt. Een slechte inhalatietechniek en slechte therapietrouw worden echter in verband gebracht met slechtere uitkomsten. Daarom is de keuze van het apparaat vaak net zo belangrijk als de keuze van het/de geneesmiddel(en).

Dit artikel biedt een overzicht van factoren die in overweging moeten worden genomen bij het selecteren van een inhalatieapparaat. Het gaat niet in op medicijnselectie en andere aspecten van astma- en COPD-management.

Soorten inhalatieapparaten:

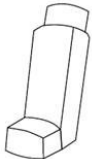
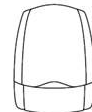
Inhalatieapparaten kunnen worden onderverdeeld in 3 hoofdtypen (*Tabel 1: Inhalatieapparaten die in Australië verkrijgbaar zijn*).

NB1: De Respimat soft mist inhaler is drijfgasvrij. Het gebruikt de energie van een samengedrukte veer in de inhaler om een langzaam ewegende aerosolwolk of 'mist' te genereren.

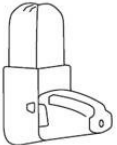
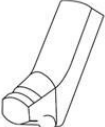
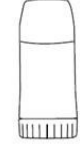
NB2: Droge krachtinhalatoren zijn drijfgasvrij. Ze halen de energie voor het toedienen van de dosis uit de inspiratoire flow van de gebruiker.

De stappen die nodig zijn voor de voorbereiding, de hoeveelheid handvaardigheid en kracht die nodig is om het apparaat te laden of te bedienen, de vereiste inspiratoire stroomsnelheid, de noodzaak voor reiniging en onderhoud en de CO₂-voetafdruk verschillen per apparaat. Tabel 2 geeft een overzicht van de belangrijkste voor- en nadelen van de verschillende typen inhalatoren.



Inhalator type	Illustratie	Voorbeeldmedicijnen – generieke (merk)naam
DRUKGEVOELIGE DOSISINHALATOREN (pMDI's)		
Standaard pMDI ('puffer')		• salbutamol (Asmol, Ventolin, Zempreon) • budesonide+formoterol (Symbicort Rapihaler, Rilast Rapihaler) • budesonide + glycopyrronium + formoterol (Breztri Aerosphere) • fluticasonpropionaat (Axotide, Flixotide, Fluticason Cipla) • fluticasonpropionaat + formoterol (Flutiform) • fluticasonpropionaat + salmeterol (Seretide, Evocair, Fluticason + Salmeterol Cipla, Pavtide, SalplusF) • ipratropium (Atrovent) <i>Extra-fijne deeltjes pMDI's:</i> • beclometason (QVAR) • beclometason+formoterol (Fostair) • beclometason + glycopyrronium + formoterol (Trimbow) • ciclesonide (Alvesco)
Adem-geactiveerde pMDI (Autohaler)		• salbutamol (Airomir Autohaler) • beclometason (QVAR Autohaler)
ZACHTE MISTINHALERS (SMI's) [NB1]		
Antwoord		• tiotropium (Spiriva Respimat) • tiotropium+olodaterol (Spiolto Respimat)
DROGE POEDERINHALATOREN (DPI'S) [NB2]		
<i>Capsule-DPI's met één dosis: voor elke dosis moet er een capsule in het apparaat worden geplaatst</i>		
Breezhaler		• glycopyrronium (Seebri Breezhaler) • indacaterol (Onbrez Breezhaler) • indacaterol+glycopyrronium (Ultibro Breezhaler) • mometason+indacaterol (Ateectura Breezhaler) • mometason+glycopyrronium+indacaterol (Enerzair Breezhaler)
Handhaler		• tiotropium (Spiriva Handihaler)



Zonda		• tiotropium (Braltus Zonda)
Multi-unit DPI's – elke actuatie geeft één dosis vrij uit vooraf gevulde individuele blisters		
Accuhaler		• fluticasonpropionaat (Axotide Accuhaler, Flixotide Accuhaler) • fluticasonpropionaat + salmeterol (Seretide Accuhaler, Pavtide Accuhaler) • salmeterol (Serevent Accuhaler)
Cijferaar		• fluticasonpropionaat + salmeterol (Fluticason Salmeterol Ciphaler)
Ellipta		• fluticasonfuroaat (Arnuity Ellipta) • fluticasonfuroaat+vilanterol (Breo Ellipta) • fluticasonfuroaat + umeclidinium + vilanterol (Trelegy Ellipta) • umeclidinium (Incruse Ellipta) • umeclidinium+vilanterol (Anoro Ellipta)
Multidose reservoir DPI's – elke actuatie doseert één dosis uit een vooraf geladen reservoir		
Makkelijk inhaleren		• budesonide+formoterol (Bufomix Easyhaler) • fluticasonpropionaat + salmeterol (Salflumix Easyhaler)
Echt		• aclidinium (Bretaris Genuair) • aclidinium+formoterol (Brimica Genuair)
Spiromax		• budesonide + formoterol (DuoResp Spiromax)
Turbuhaler		• budesonide (Pulmicort Turbuhaler) • budesonide+formoterol (Symbicort Turbuhaler, Rilast Turbuhaler) • formoterol (Oxis Turbuhaler) • terbutaline (Bricanyl Turbuhaler)



Inhalatieapparaat type	Voordelen	Nadelen
Drukdoseerinhalator (pMDI)	• beschikbaar voor een breed scala aan medicijnen • De toegediende dosis en de deeltjesgrootte zijn onafhankelijk van de inhalatiemanoeuvre • geschikt voor gebruik bij kinderen (met afstandhouder) • geschikt voor noodgevallen • compact • goedkoper dan de meeste andere inhalatoren <i>pMDI met extrafijne deeltjesaerosol:</i> • verminderde orofaryngeale afzetting en grotere longafzetting vergeleken met standaard pMDI-formuleringen (lagere benodigde medicijndoses en minder bijwerkingen)	• coördinatie van inademing en bediening vereist (tenzij gebruikt met spacer). <i>Uitzondering</i> : adem-aangedreven pMDI • hoge orofaryngeale afzetting van grotere deeltjes (tenzij gebruikt met spacer) • dosisteller niet beschikbaar in alle apparaten om resterende doses te beoordelen • bevat drijfgas (hoge CO₂-voetafdruk) • de meeste moeten goed worden geschud voor elke inhalatie en worden voorbereid als ze niet binnen een bepaalde periode worden gebruikt • kunststof behuizing en mondstuk moeten regelmatig worden schoongemaakt <i>Adem-geactiveerde pMDI:</i> • kan niet worden gebruikt met afstandhouder • beperkt aanbod van medicijnen beschikbaar • duurder dan standaard pMDI's
Zachte mistinhalator (SMI)	• minder coördinatie van inademing en actuatie vereist in vergelijking met pMDI's, vanwege de lage-snelheid aerosolwolk • hoge fractie fijne deeltjes (verminderde orofaryngeale afzetting en grotere longafzetting vergeleken met pMDI's) • afstandhouder niet vereist • dosis-telindicator • geen drijfgas (lagere CO₂-voetafdruk dan pMDI's)	• moet worden voorbereid wanneer de cartridge in het apparaat wordt geladen en als het apparaat langer dan 21 dagen niet is gebruikt



	kan de cartridge vervangen als deze leeg is, waardoor het apparaat tot wel 5 keer opnieuw gebruikt kan worden	
Droogpoederinhalator (DPI)	- ademhalingsgestuurd, dus coördinatie van inademing en bediening niet vereist - afstandhouder niet vereist - dosis-telindicator - geen drijfgas (aanzienlijk lagere CO₂-voetafdruk dan pMDI's)	- matige tot hoge inspiratoire stroomsnelheid vereist - niet geschikt voor jonge kinderen - is mogelijk niet geschikt voor noodgevallen - heeft een goede dosisvoorbereiding en -lading nodig om een optimale beschikbare dosis voor inhalatie te bereiken - De patiënt mag niet in het apparaat ademen (om ervoor te zorgen dat het poeder droog blijft) <i>Capsule-DPI's met een enkele dosis:</i> - handmatige plaatsing van de capsule in het apparaat vereist vóór elk gebruik - voortdurende of herhaalde inhalatie vereist totdat de capsule leeg is, wat dosisvariabiliteit kan veroorzaken - risico dat capsules oraal worden ingenomen - Handihaler vereist regelmatige reiniging <i>DPI's voor meerdere eenheden:</i> - Het apparaat moet horizontaal worden gehouden na de dosisbereiding tot na de inhalatie. <i>Multidose reservoir DPI's:</i> - gevoeliger voor vochtigheid dan andere DPI's



Een inhalatieapparaat kiezen:

Bij het selecteren van een inhalatieapparaat moet u rekening houden met de volgende factoren:

- de inspiratoire stroomsnelheid en het volume van de patiënt
- de deeltjesgrootte en de aerosolsnelheid die door het apparaat worden gegenereerd
- het vermogen van de patiënt om het apparaat te gebruiken
- complexiteit van het inhalatieregime
- impact op het milieu.
- De voorkeur van de patiënt en gezamenlijke besluitvorming zijn belangrijk om ervoor te zorgen dat er een inhalatieapparaat wordt geselecteerd dat de patiënt effectief kan en zal gebruiken.
- Inspiratoire stroomsnelheid en volume

Het bepalen van de inspiratoire stroomsnelheid van een patiënt kan helpen bij het kiezen van een inhalatieapparaat (Afbeelding 1).

Inspiratoire stroomsnelheid en volume beïnvloeden de afzetting van medicijnen in de luchtwegen. Elk type inhalator heeft zijn eigen optimale inspiratoire stroomsnelheid.

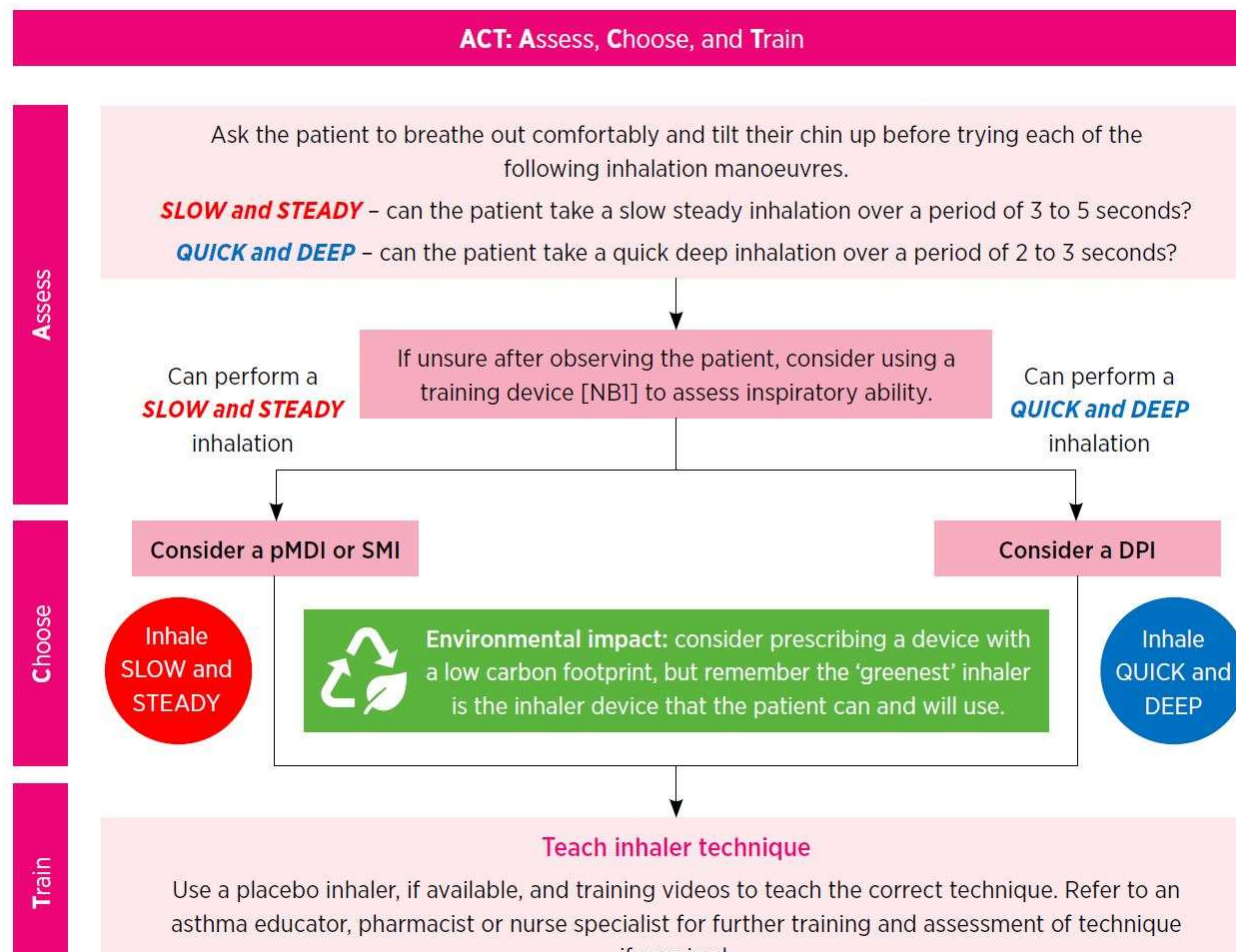


Figure 1 Het ACT-algoritme (assessment, choose, and train) voor het kiezen van een inhalatieapparaat

Het ACT-algoritme voor het kiezen van een inhalatieapparaat bestaat uit 3 stappen.

- Stap 1: A is om te beoordelen of de patiënt langzaam en gestaag, of snel en diep, kan ademhalen.
- Stap 2: C is om een druk-doseerinhalator of een soft-mist-inhalator te kiezen als de patiënt langzaam en gestaag kan ademhalen, of een DPI als hij snel en diep kan ademhalen. Overweeg in beide gevallen een apparaat met een lage CO₂-voetafdruk.
- Stap 3: T is om de patiënt te trainen hoe het apparaat te gebruiken.

DPI = droge poederinhalator; pMDI = drukdoseerinhalator; SMI = zachte nevelinhalator

NB1: Met trainingsapparaat wordt bijvoorbeeld de In-Check Dial Inspiratory Flow Meter bedoeld.

De minste inspiratoire inspanning is vereist voor pMDI's en SMI's. Deze vereisen een langzame en constante inhalatie gedurende 3 tot 5 seconden om de afzetting van het medicijn in de orofarynx te minimaliseren en de afgifte aan de longen te optimaliseren.

Er is meer inspiratoire inspanning nodig voor DPI's, omdat ze afhankelijk zijn van het vermogen van de patiënt om voldoende luchtstroom te produceren om het poeder te breken en te verspreiden en de dosis af te leveren. Dit vereist een volledige uitademing

(uitademing tot de functionele restcapaciteit of restvolume van de patiënt), gevolgd door een krachtige, diepe inademing gedurende 2 tot 3 seconden. Uitademing tot functionele restcapaciteit verhoogt de piekinspiratoire stroomsnelheid en het ingeademde volume, wat de generatie van fijne deeltjes door de DPI kan vergemakkelijken. Als de patiënt niet volledig kan uitademen vóór inademing, of niet in staat is om snel en diep in te ademen, zijn ze mogelijk beter geschikt voor een pMDI (met of zonder spacer) of een SMI.

Deeltjesgrootte:

Deeltjes met een diameter groter dan 5 micrometer slaan het meest waarschijnlijk neer in de orofarynx en worden ingeslikt. Deeltjes van 1 tot 5 micrometer slaan neer in de grote en geleidende luchtwegen; deeltjes kleiner dan 1 micrometer bereiken waarschijnlijk de perifere luchtwegen en longblaasjes of worden uitgeademd. Extrafijne pMDI's die corticosteroïden bevatten (mediane deeltjesgrootte kleiner dan 2 micrometer) (tabel 1) hebben een aanzienlijk hogere kans om astmacontrole te bereiken, met lagere exacerbatiepercentages, bij aanzienlijk lagere doses dan andere pMDI's die corticosteroïden bevatten.

Aerosolsnelheid:

De aerosolsnelheid beïnvloedt ook de mate van impactie in de orofarynx en depositie in de longen. Bijvoorbeeld, de dosis van een Respimat SMI wordt uitgestoten in ongeveer 1,2

seconden, vergeleken met 0,1 seconde van een pMDI, wat leidt tot een hogere longdepositie dan bij de meeste pMDI's. De lagere aerosolsnelheid geeft ook extra tijd voor hand-ademcoördinatie zonder de noodzaak van een spacer.

Vermogen van de patiënt om het apparaat te gebruiken:

Het vermogen van een patiënt om een apparaat correct te gebruiken, kan worden beïnvloed door handvaardigheid, handkracht, cognitieve functie en hand-ademcoördinatie. Comorbiditeiten bij ouderen kunnen fysieke uitdagingen vormen bij het manipuleren van een apparaat, en kinderen kunnen het vermogen missen om een correcte inhalatiemanoeuvre uit te voeren zonder het gebruik van een spacer.

Complexiteit van het inhalatieregime:

Polyfarmacie van inhalatieapparaten moet worden geminimaliseerd door gebruik van dubbele en drievoudige therapie met één inhalator. Als er meerdere inhalatoren zijn geïndiceerd, moeten deze waar mogelijk van hetzelfde type zijn, om te voorkomen dat de patiënt de verschillende stappen voor meerdere inhalatortypen moet onthouden en beheersen. Het wisselen van apparaten of het gebruik van meerdere apparaten kan leiden tot verwarring en slechtere ziektebeheersing. Patiënten die inhalatieapparaten voorgeschreven krijgen die een vergelijkbare inhalatietechniek vereisen, laten betere resultaten zien dan patiënten die



meerdere apparaten voorgeschreven krijgen die verschillende technieken vereisen.

Milieu-impact:

Inhalatoren dragen aanzienlijk bij aan de uitstoot van broeikasgassen, voornamelijk vanwege het sterke aardopwarmingspotentieel van hydrofluorocarbon-drijfgassen in pMDI's. Er worden nieuwe drijfgassen ontwikkeld met een aanzienlijk lager aardopwarmingspotentieel, maar deze zijn nog niet beschikbaar. DPI's en SMI's zijn drijfgassenvrij en hebben een tot wel 100 tot 200 keer kleinere CO₂-voetafdruk dan pMDI's.

Het is echter belangrijk om op te merken dat slecht gecontroleerde astma aanzienlijk bijdraagt aan de uitstoot van broeikasgassen, waarbij deze patiënten 8 keer meer emissies veroorzaken dan patiënten met goed gecontroleerde astma. Daarom is het verzekeren van een goede controle van luchtwegaandoeningen en -symptomen de hoogste prioriteit voor het verbeteren van zowel de patiënt- als de omgevingsresultaten.

Overmatig vertrouwen op kortwerkende bèta-2-agonisten (SABA) pMDI's (bijv. salbutamol) draagt bij aan slechte klinische en milieuresultaten. In Australië is 83% van het totale inhalergebruik voor SABA's, en deze inhalers dragen bij aan 87% van de totale inhalergerelateerde broeikasgasemissies. Bij patiënten met milde astma kan zo nodig anti-inflammatoire verlichtingstherapie (AIR) met behulp van een budesonide+formoterol DPI de

koolstofvoetafdruk van astmathherapie met meer dan 90% verminderen door het gebruik van SABA pMDI te vermijden.

Zorgen voor een correcte inhalatietechniek:

Tot 94% van de patiënten gebruikt hun inhalator niet correct, wat resulteert in een ontoereikende dosering, suboptimale ziektebeheersing, verslechtering van de kwaliteit van leven, verhoogd gebruik van orale corticosteroïden en antimicrobiële middelen en een toename van ziekenhuisopnames en sterfte. Uit Australische gegevens blijkt dat slechts 10% van de mensen met astma hun inhalatoren goed kan gebruiken.

Hogere leeftijd, cognitieve beperkingen, meerdere verschillende apparaten en gebrek aan training zijn allemaal risicofactoren voor slecht gebruik van de inhalator en therapietrouw.

Er zijn 7 basisstappen voor het gebruik van een inhalatieapparaat, die voor alle apparaten gelden (kader 1). Fouten in welke stap dan ook kunnen leiden tot onvoldoende toediening van het medicijn aan de longen.

Kader 1: De 7 stappen voor het correct gebruiken van een inhalatieapparaat

1. Maak het inhalatieapparaat klaar, controleer de dosisteller (indien aanwezig), schud de inhalator indien van toepassing
2. Dosis voorbereiden of laden

3. Adem volledig en zachtjes uit, weg van het mondstuk

4. Plaats het mondstuk van de inhalator in de mond, kantel de kin omhoog en sluit de lippen rond het mondstuk.

5. Adem in:

- pMDI en SMI – langzaam en gestaag
- DPI – snel en diepgaand

6. Haal de inhalator uit de mond en houd de adem 5 tot 10 seconden vast [NB1]

7. Sluit de inhalator of plaats de dop terug en herhaal indien nodig stap 1 tot en met 7.

DPI = droge poederinhalator; pMDI = drukdoseerinhalator; SMI = zachte nevelinhalator

NB1: Het inhouden van de adem vergroot de afzetting in de longen door het sedimentatieproces. Hoewel het vermogen van patiënten met COPD om hun adem in te houden beperkt kan zijn, is het belangrijk dat patiënten wordt geadviseerd om hun adem 5 seconden of zo lang mogelijk na inademing in te houden.

Veelvoorkomende fouten bij inhalatietechniek:

Een veelvoorkomende fout is een onjuiste inspiratoire inspanning (onvoldoende inspiratoire flow voor DPI's, en niet langzaam en gestaag voor pMDI's en SMI's). De National Asthma Council Australia heeft in samenwerking met de Pharmaceutical Society of Australia aanvullende etiketten ontwikkeld die



apothekers op inhalatoren moeten plakken naast het etiket voor de toediening, om de juiste inspiratoire flow voor elk apparaat aan te geven.

Fouten die bij alle apparaten voorkomen, zijn onder andere het niet kantelen van het hoofd met de kin omhoog tijdens het inademen, het niet leegademen van de longen vóór het inademen en het niet vasthouden van de adem gedurende 5 tot 10 seconden na elke inademing.

Hieronder vindt u een overzicht van andere fouten die kunnen optreden bij specifieke typen inhalatoren:

Doseerinhalatoren met druk:

Actuatie vóór inhalatie en onjuiste voorbereiding van de tweede dosis zijn veelvoorkomende fouten bij pMDI's. Spacers kunnen worden gebruikt bij pMDI's om de moeilijkheid van het coördineren van inhalatie en actuatie te overwinnen.

Spacers verminderen ook de snelheid van de aerosol en vergemakkelijken de verdamping van deeltjes tot een optimale grootte, wat de afzetting in de mond- en keelholte vermindert en de afzetting in de longen vergroot.

Alle patiënten die een pMDI gebruiken, moeten worden geadviseerd om een spacer te gebruiken voor zowel normale als nooddoses. Dit is met name belangrijk voor patiënten die moeite hebben met het coördineren van de activering van de pMDI met inhalatie; dit omvat

kinderen en mensen met cognitieve beperkingen of verminderde handvaardigheid. Kinderen jonger dan 3 jaar moeten een gezichtsmasker gebruiken met hun spacer.

Er zijn opvouwbaar en wegwerpbaar kartonnen afstandhouders verkrijgbaar. Deze kunnen handig zijn als mensen een pMDI nodig hebben als ze niet thuis zijn.

Droge poederinhalatoren:

Naast een ontoereikende inspiratoire flow zijn veelvoorkomende fouten bij DPI's onder meer een onjuiste dosisvoorbereiding, het niet uitademen voordat het mondstuk in de mond wordt geplaatst en het onjuist positioneren van de inhalator in de mond.

Zachte mist inhalatoren:

Veelvoorkomende fouten bij Respimat SMI's zijn het niet rechtop houden van het apparaat en het draaien van de basis totdat deze klikt, en het niet nemen van een langzame, gelijkmatige en diepe inhalatie tijdens het activeren (het indrukken van de dosis-ontgrendelknop).

Follow-up en monitoring van de inhalatietechniek:

Follow-up in de loop van de tijd is essentieel om de juiste inhalatietechniek te behouden. Onderzoek heeft aangetoond dat het noodzakelijk is om instructies meerdere keren te herhalen om effectieve inhalatievaardigheden te bereiken bij patiënten met astma en COPD. Techniek kan al binnen 1

tot 2 maanden na het beheersen van de juiste techniek achteruitgaan.

Weggooiën van inhalatoren:

De meeste inhalers in Australië worden op de vuilstortplaats gegooid, waar broeikasgassen uit pMDI's blijven lekken in de atmosfeer. Verbranding van pMDI's bij hoge temperaturen in medisch afval breekt het drijfgas af tot bijproducten met een lager aardopwarmingspotentieel. Patiënten moeten worden aangemoedigd om lege en ongewenste inhalers naar hun plaatselijke apotheek te brengen voor veilige en verantwoorde verwijdering.

Conclusie:

Het selecteren van een inhalator die een patiënt effectief kan en zal gebruiken, is cruciaal voor het bereiken van optimale klinische controle van astma en COPD en het verminderen van de impact op het milieu. Het selecteren van het beste apparaat vereist inzicht in de verschillen tussen inhalatoren en de factoren die bepalen of een inhalator geschikt is voor een bepaalde patiënt. De techniek van het inhalatorapparaat moet bij elke gelegenheid worden beoordeeld en geoptimaliseerd. Een multidisciplinaire aanpak kan helpen om optimale resultaten te garanderen.

<https://australianprescriber.tg.org.au>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Relatie arts/patiënt

KAN HUMOR EEN (POSITIEVE) ROL SPELEN IN DE RELATIE ARTS-PATIËNT?

Meer dan 50 jaar terug toonde het collectief Monty Python (een Britse komediegroep) al aan dat humor dodelijk kan zijn:

- Toen hij zijn eigen grap las, stierf de schrijver van de 'funniest joke in the world' van het lachen.
- Zijn moeder vond het briefje met de grap en overleed lachend ter plekke.
- Het leger zette uiteindelijk de grap als massavernietigingswapen in.

Beschouwing:

- Tijdens de huisartsenopleiding zal geen enkele (gedragswetenschappelijk) docent beweren dat je in de spreekkamer een grafstemming moet nastreven.
- In deze context is het dus niet vreemd dat er ook wel gewaarschuwd wordt voor het gebruik van humor, want dit zou kunnen leiden tot gefronste wenkbrauwen, onbegrip of zelfs verstoorde relaties.
- Misschien maakt humor, net als alcohol, dus wel meer kapot dan je lief is, maar toch kan men pleiten voor het ruimhartig toestaan van humor in de spreekkamer.
- Zo was er een vragenlijstonderzoek van 250 huisartsenconsulten:
 - Artsen gaven in 38% van de gevallen aan dat er in het consult humor was.

- In vergelijking met de artsen ervoeren de patiënten in deze contacten echter veel vaker humor dan de artsen rapporteerden, nl. in 60% van de gevallen.
- In een ander onderzoek werden video-opnames van huisartsconsulten bekeken:
 - De onderzoekers registreerden in 59% van de gevallen humor.
 - Dit is dus opvallend genoeg even vaak als de inschatting van de patiënten in het eerste onderzoek.
- Blijkt dus ook dat patiënten humor fel waarderen, mits doordacht (thoughtful) ingezet.

Spreekkamerhumor:

- Volgens Wikipedia is humor het vermogen om iets wat als grappig, amusant of geestig ervaren wordt, aan te voelen, te waarderen of tot uitdrukking te brengen en meestal gebeurt dat door te lachen:
 - Wikipedia omschrijft 'lachen' als een vorm van gedrag, niet alleen gekoppeld aan emoties zoals vreugde, maar ook aan opluchting en spanning.
 - Lachen en traan liggen dicht bij elkaar en het is dus niet raar dat zowel patiënten als artsen ruimte vinden voor humor,

ook tijdens contacten die spannend kunnen zijn.

- Maar hoe ziet spreekkamerhumor er dan uit?
- Volgens Berger et al. moet men onderscheid maken in humor die door de arts of door de patiënt geïnitieerd is, maar beide vormen kunnen constructief of destructief zijn.
- Gebruikt een arts humor constructief, dan kan dit ontwapenend werken:
 - Als hij bvb. milde zelfspot of ironie gebruikt, dan wordt de omgang menselijker en wordt de verbinding tussen arts en patiënt versterkt.
 - Humor werkt aan de andere kant contraproductief wanneer het de afstand tussen arts en patiënt vergroot.
 - Kan bvb. wanneer het de patiënt kleineert of wanneer ze op een ongepast moment of op een ongepaste manier ingezet wordt.
- Om voor zichzelf op te komen en als uitlaatklep voor woede en frustratie kunnen patiënten op hun beurt humor gebruiken:
 - Kan bvb. door ironie of zelfspot.
 - Humor werkt op deze manier constructief.



- Humor helpt arts en patiënt om in soms moeilijke situaties met meer ontspanning en distantie vooruit te komen.
- De patiënt kan anderzijds humor ook destructief gebruiken door cynische of sarcastische grappen te maken over zichzelf, de situatie of de ander.
- Dat kan de zorg ondermijnen, wanneer de arts deze vorm van humor 'accepteert' en niet gebruikt om op door te vragen.

Zelfversterkende en bindende humor:

- Men gebruikt in de recentere literatuur een indeling in de vorm van een raamwerk dat de resultante is van 2 assen:
 - De as van constructieve versus destructieve humor.
 - De as van zelfversterkende versus relatieversterkende humor.
- Zowel voor het perspectief van de arts als voor dat van de patiënt geldt dit raamwerk.
- Het spreekt voor zich dat juist de constructieve vormen van humor waard zijn om na te streven.

Positief effect op lichaamsfuncties:

- Het is fijn dat humor de arts-patiëntrelatie kan verstevigen, maar levert humor ook gezondheidswinst op?
- Dat lachen gezond is, daar bestaat ondertussen voldoende wetenschappelijk bewijs voor en dat wordt beschreven in een recent verschenen (leer)boek over de cognitieve neurowetenschap van humor.

Constructief	
Zelfversterkende humor	Verbindende humor
Bijv. lachen om eigen fouten of eigenaardigheden	Bijv. humor zien in gezamenlijke uitdagingen
Zelf ----- Andere(n)	
Zelfvernederende humor	Agressieve humor
Bijv. Zichzelf neerhalen t.b.v. een lach	Bijv. Humor ten koste van anderen
Destructief	

- Humor en de lach hebben een positief effect op verschillende lichaamsfuncties:
 - Humor zorgt voor meer (spier)ontspanning en mogelijk een gunstig effect op de BD via het autonome zenuwstelsel.
 - Dankzij humor produceert de bijnier gemiddeld minder stresshormoon, namelijk cortisol.
 - Op het immuunsysteem heeft humor een positief effect, en er zijn hierbij aanwijzingen dat allergische reacties minder heftig verlopen onder invloed van humor.
 - Via de vorming van endorfine is er mogelijk een positief effect op pijnbeleving.
- Humor zou alsoo dus gunstig kunnen zijn bij tal van patiëntengroepen, van het verminderen van onrust bij verpleeghuisbewoners tot het verlagen van glucose bij mensen met DM.

- Hierbij is het type humor wel degelijk van belang: destructieve humor die gericht is op het neerhalen van zichzelf en/of de ander werkt juist versterkend op (psychische) problemen.
- Andere negatieve effecten zijn eerder zeldzaam:
 - Zo kan lachen bij mensen met COPD hyperinflatie versterken en zo benauwdheid veroorzaken.
 - Bij mensen met schizofrenie kan humor ook averechts werken, maar dat valt wel te begrijpen.

Lachinterventie:

- Is het aangewezen om humor en de grap meer te gaan cultiveren en in te zetten als 'interventie'?
 - Alles wat je bedenkt is, zoals vaak, al eerder bedacht en ook al uitgevoerd.
 - Er zijn los van de CliniClowns, die in de ziekenhuiswereld een functie hebben,



ook in eerste lijn diverse humoristische interventies onderzocht.

- Deze variëren van stand-up comedy-training, het aanbieden van komische film, lachtherapie en het inzetten van clowns (vooral bij kinderen).
- Op basis van een groot aantal zeer heterogene onderzoeken concludeerden meerdere systematische reviews dat humor gunstige effecten kan hebben bij mensen met angst- en/of stemmingsproblematiek:
 - Er zijn 2 reviews die lijken te concluderen dat een humor- of lach- 'interventie' gunstig kan zijn bij oudere patiënten en bij patiënten in een palliatieve situatie.
 - Daarbij houden de auteurs echter nog veel slagen om de arm omwille van de heterogeniteit en mogelijke vertekening door verstorende variabelen.

Medeleven en empathie:

- De stelling blijft dus gelden dat humor thuishoort in de spreekkamer: ze heeft een meerwaarde voor de patiënt én zeker ook voor de dokter:
 - Het beleidsmatig inzetten werkt mogelijk, maar humor is geen 'interventie'.
 - Het is iets dat spontaan tussen arts en patiënt ontstaat en, mits constructief ingezet, drempelverlagend en spanningsreducerend werkt.

- 't Is niet geweten dat humor te leren is, maar het hebben van een niet al te groot ego vergemakkelijkt de zelfspot.
- Het valt eindeloos te betwisten wanneer iets nu precies wel of niet grappig is, en er zullen hier zeker vele persoonlijke, culturele en ook gendergerelateerde factoren een rol spelen.
- Een speelse en associatieve manier van denken helpt verder ook goed bij het maken en waarderen van humor: immers de patiënt en zijn verhaal vormen een eindeloze bron van inspiratie.
- Tenslotte mag men niet bang zijn voor bedrijfsongevallen:
 - Ook hier kan je zoals in elke communicatie verkeerd begrepen worden.
 - De patiënt kan aanstoot nemen aan een goed bedoelde grappige opmerking.
- In een filosofisch getint betoog concludeerde de Amerikaanse ethicus Hardy dat humor aan te bevelen is in de spreekkamer, mits gekoppeld aan medeleven en empathie:
 - Als een patiënt na een grap toch beledigd is, betekent dit volgens Hardy dat medeleven en empathie ontbreken, net zoals het geval is bij liefde en irritatie.
 - Deze vormen geen tegenstellingen, maar kunnen naast elkaar bestaan.

Huisarts & Wetenschap juni 2024 pag. 23-25.

Met dank aan dr. Willy Storms



COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS FOR RECURRENT NEPHROLITHIASIS AMONG PATIENTS WITH PRE-EXISTING NEPHROLITHIASIS OR GOUT: TARGET TRIAL EMULATION STUDIES

Abstract:

Objective To emulate target trials comparing recurrence of nephrolithiasis among patients with pre-existing nephrolithiasis (overall and stratified by concomitant gout) initiating sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors versus an active comparator.

Design Target trial emulation studies.

Setting Canadian population database, January 2014 to June 2022.

Participants 20146 patients with nephrolithiasis and type 2 diabetes, including those with concomitant gout at baseline, a high risk group.

Interventions Initiation of an SGLT-2 inhibitor or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, with a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor as alternative comparator.

Main outcome measures:

The primary outcome was recurrent nephrolithiasis events ascertained from diagnoses during emergency department visits, hospital admissions, or outpatient visits. Secondary outcomes included nephrolithiasis resulting in hospital admission or emergency department visits and flare-up of gout, as well as

a positive control outcome (genital infection) and negative control outcomes (osteoarthritis encounter and appendicitis). Poisson and Cox proportional hazards regression models were used (primary analyses), as well as overlap weighting.

Results:

After inverse probability of treatment weighting, 1924 recurrent nephrolithiasis events occurred among the 14456 weighted patients who used an SGLT-2 inhibitor (105.3 per 1000 person years), compared with 853 events among the 5877 weighted patients who used a GLP-1 receptor agonist (156.4 per 1000 person years). The adjusted rate ratio was 0.67 (95% confidence interval (CI) 0.57 to 0.79) and rate difference was –51 (95% CI –63 to –40) per 1000 person years, with a number needed to treat (NNT) of 20. Among those with recently active nephrolithiasis, the absolute rate difference was 219 per 1000 person years (NNT of 5). Protective associations persisted for nephrolithiasis events that required emergency department visits, hospital admissions, or procedures, and when an SGLT-2 inhibitor was

compared with a DPP-4 inhibitor (rate ratio 0.73 (0.68 to 0.78), rate difference –38 (–46 to –29) per 1000 person years (NNT of 26)). Protective associations also persisted among patients with nephrolithiasis and concomitant gout, with a rate ratio of 0.67 (0.57 to 0.79) and rate difference of –53 (95% CI –78 to –27) per 1000 person years versus a GLP-1 receptor agonist (NNT of 19), and 0.63 (0.55 to 0.72) and –62 (–81 to –42) per 1000 person years, respectively, versus a DPP-4 inhibitor (NNT of 16). Furthermore, SGLT-2 inhibitor use was associated with a lower rate of gout flare-ups (rate ratio 0.72, 0.54 to 0.95, rate difference –16, –31 to –1 per 1000 person years) compared with GLP-1 receptor agonists (0.65, 0.52 to 0.82, and –21, –33 to –9 per 1000 person years) compared with DPP-4 inhibitors. SGLT-2 inhibitor initiators showed higher risk of genital infection (eg, hazard ratio 2.21, 95% CI 1.68 to 2.90, and rate difference 13 per 1000 person years), but no altered risk of osteoarthritis encounter (0.87, 0.68 to 1.1, and –2 per 1000 person years) or appendicitis (1.07, 0.69 to 1.67, and 1 per 1000 person years). Results were similar when propensity score overlap weighting was applied.



Conclusions:

The benefits associated with SGLT-2 inhibitor for patients with nephrolithiasis in these target trial emulations suggest they may be a useful addition to current treatments to simultaneously manage nephrolithiasis recurrence and comorbidities, including gout.

What is already known on this topic:

Nephrolithiasis and gout are both common, recurrent, extremely painful conditions with increasing global disease burdens, and they often coexist with type 2 diabetes

Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors first approved for the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes, have shown multiple cardiometabolic-kidney benefits, including reduction of serum urate levels by increasing urinary uric acid excretion

SGLT-2 inhibitors also increase urinary flow with osmotic diuresis and thus may lower the risk of nephrolithiasis; however, data on recurrence of nephrolithiasis are limited and not available among those with concurrent gout

What this study adds:

SGLT-2 inhibitor use was associated with a lower recurrence of nephrolithiasis than use of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, with a number needed to treat of 5 among those with

recently active nephrolithiasis; gout recurrence was also lower among SGLT-2 inhibitor users with concomitant gout (ie, dual added benefits beyond diabetes)

For patients with an existing indication, an SGLT-2 inhibitor may be a useful addition to the current nephrolithiasis treatments to simultaneously tackle kidney stone recurrence and comorbidities, including gout.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2024-080035>

New study reports protective effect among people with type 2 diabetes:

Kidney stones and the systemic conditions associated with them have a major impact on health and the economy in the US and worldwide. In recent years, the prevalence of kidney stones has increased in parallel with the epidemics of obesity and metabolic syndrome, as well as cardiorenal disease. Since 1988, when the US Food and Drug Administration approved potassium citrate to prevent recurrent nephrolithiasis, no other drug has been introduced for the secondary prevention of this chronic illness. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors are an accepted treatment for type 2 diabetes and have also emerged as a novel therapeutic class with beneficial cardiorenal effects.

In a linked paper, McCormick and colleagues (doi:10.1136/bmj-2024-080035) report a target trial emulation study evaluating SGLT-2 inhibitors in adults with recurrent nephrolithiasis and type 2 diabetes using the general Canadian population database.⁴ After inverse probability weighting or propensity score overlap weighting to balance the study groups, the authors compared treatment with SGLT-2 inhibitors versus competitor agents, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, in patients with recurrent nephrolithiasis and type 2 diabetes, with and without gout.

The primary outcome was diagnosis of recurrent nephrolithiasis documented by diagnostic codes from the emergency department, hospital admissions, and outpatient visits. Secondary endpoints included nephrolithiasis resulting in hospital admission or emergency department visits, hospital admission or emergency department visits requiring urological procedures, and gout flare ups. Genital infection was a positive control outcome (an association with SGLT-2 inhibitors was expected) and osteoarthritis and appendicitis were negative control outcomes (associations were not expected).

The rate of recurrent nephrolithiasis was significantly lower, by about 30%, among patients initiating SGLT-2 inhibitors compared



with those treated with GLP-1 receptor agonists (105.3 and 156.4 events per 1000 person years, respectively (adjusted rate ratio 0.67, 95% confidence interval 0.57 to 0.79)). Among patients with combined nephrolithiasis and gout flare ups, treatment with SGLT-2 inhibitors was associated with a lower rate of both recurrent nephrolithiasis and gout flare ups than treatment with GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors.

McCormick and colleagues' novel study confirmed that treatment with SGLT-2 inhibitors can be an additional treatment strategy for patients with nephrolithiasis and type 2 diabetes, adding extra benefits to those already documented on the heart and kidney. Their findings are consistent with another large study of claims data from the US, showing that among people with type 2 diabetes, those taking SGLT-2 inhibitors had a significantly lower risk of nephrolithiasis than those taking GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors, over a median follow-up of 192 days. Finally, an observational study comparing SGLT-2 inhibitors with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes showed a noticeable decrease in risk of incident and recurrent nephrolithiasis among those treated with SGLT-2 inhibitors.

Two previous meta-analyses of clinic trials evaluating SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes reported mixed findings. One

reported no difference in risk of nephrolithiasis, relative to placebo or active comparators, whereas the other reported a statistically significant reduction in risk of nephrolithiasis relative to placebo.

Mechanism of action:

Although good evidence now suggests that SGLT-2 inhibitors may help prevent recurrent formation of kidney stones, the underlying mechanisms have not been fully explored. Several mechanisms are possibilities. First, osmotic diuresis and dilution of urine would reduce the urinary super saturation that underlies urinary crystallization of stone-forming salts. Second, increased urinary citrate excretion—as shown previously in healthy volunteers treated with empagliflozin compared with placebo—may have a beneficial effect in patients with calcium related nephrolithiasis. Finally, the protective effect against kidney stones could be explained by the anti-inflammatory actions of SGLT-2 inhibitors influencing the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines that could facilitate kidney stone formation.

To answer these questions, a short term proof of concept study followed by long term prospective clinical trials would be of value to patients, clinicians, and researchers. These studies could explore the underlying metabolic

factors influencing the formation of kidney stones and inform the development of more targeted treatments. Future studies should also recruit patients with nephrolithiasis but no concurrent diabetes to test whether SGLT-2 inhibitors could be beneficial for them.

A recent trial of hydrochlorothiazide, a commonly used treatment for hypercalciuric nephrolithiasis, failed to show its hypothesized effect in reducing the formation of kidney stones. However, one reason to consider SGLT-2 inhibitors instead of hydrochlorothiazide for patients prone to kidney stones is that new onset diabetes and gout were both more common among trial participants receiving hydrochlorothiazide compared with placebo.

McCormick and colleagues' study strengthens the evidence supporting use of SGLT-2 inhibitors for patients with recurrent nephrolithiasis, type 2 diabetes, and comorbidities such as gout. Further research to identify underlying mechanisms of action, and to evaluate use for patients without type 2 diabetes, would help strengthen the evidence still further.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj.q2447>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



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: focus@mchinfo.be

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH
Copyright © 2024

