



Soya agradecido á su amigo Arrieta: por el acierto y esmero con q. le salvó la vida en su aguda y peligrosa enfermedad, padecida á fines del año 1819. á los setenta y tres de su edad. Pintó en 1820.

Francisco Goya Self-Portrait with Dr Arrieta 1820

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Februari 2024

nr. **395**



Inhoudstafel

Wonderlijke controversen	4
Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024	6
Medische artikels	9
Chirurgie	9
State of the art: bariatrische heelkunde - Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults.....	9
Farmacologie	25
Gabapentinoids: a therapeutic review	25
Médicaments agonistes du GLP-1 utilisés dans le diabète et la perte de poids : dépressions, idées ou gestes suicidaires ?	30
Gynaecologie	31
Menopausal hormone therapy and central nervous system tumors: Danish nested case-control study	31
Psychiatrie	33
Efficacy and effectiveness of antipsychotics in schizophrenia: network meta-analyses combining evidence from randomised controlled trials and real-world data	33
Allergische reacties.....	35
Ze hebben alle drie een angel.....	35
Neonatologie	40
Wachten met afnavelen: een goede optie ?.....	40
Obesitas	43
Kansrijke interventies ter preventie van obesitas	43
Urologie	47
Hebben asymptomatische patiënten baat bij screening op testiskanker?	47
Casuïstiek.....	50
Verwonding door een pieterman	50



Dermatologie	53
Pustels en ulcera in het gelaat van een jonge man	53
Bronnen	54



Wonderlijke controversen

Maar liefst 70.000 mensen vergaderden onlangs in de oliestaat Dubai over het klimaat. De deelnemers waren natuurlijk niet te voet of met een muilezel of zeilboot gekomen.

Televergaderen had een optie kunnen zijn, maar we weten al langer dat fysieke vergaderingen een stuk effectiever zijn als het om belangrijke zaken gaat.

Natuurlijk verloopt bij fysieke vergaderingen het lobbyen in de wandelgangen een stuk vlotter en informeler. De geruchtenmolen zegt dat oliestaten in die wandelgangen aan gegadigde landen diensten aanboden om fossiele brandstoffen te helpen ontginnen en gebruiken.

Dat een heuse oliesjeik een klimaatconferentie voorzat is ook een nieuwigheid. Verrassend en controversieel voor de ene, voor anderen hoopgevend omdat ze hopen dat de oliesjeiks hun onmetelijk fortuin in alternatieve energiebronnen zullen injecteren. Niet als boetedoening natuurlijk, maar omdat het meer toekomstperspectief biedt voor hun kapitaal. Als wijze investering dus voor hun eigen toekomst, want die olie raakt ook eens op.

Het financiële plaatje wordt zo niet ervaren bij de consument. Die dokt zuchtend af om te voldoen aan de toenemende eisen van de klimaatmaatregelen. Isoleren, zonnepanelen, warmtepompen en zo voort doen diep in de geldbuidel tasten.

De Belgische overheid werd dan nog recent door het Hof van Beroep op het matje geroepen en via de rechter werden emissienormen opgelegd. Het is ver gekomen.

Dat is koren op de molen van de klimaatontkenners en politieke partijen die garen spinnen bij dat onbehagen. Want klimaatmaatregelen kosten geld en worden politiek afgestraft. Zeker als vier op de tien gezinnen het financieel moeilijk aankunnen, ondanks overheidssteun. De roep naar sociale maatregelen klinkt steeds luider.

Een premier mocht op de klimaattop dan nog wijzen op de 340 miljard euro die dit jaar is geïnvesteerd in hernieuwbare energie. Hij wil ecologie en economie laten verzoenen. De klimaatcoalitie voegt daar nog sociale rechtvaardigheid en sociale dialoog aan toe. Gelijk wordt gezegd dat technologie niet alles zal oplossen, maar dat ook het consumptiegedrag moet worden aangepast.

Dat consumptiegedrag is een heikel punt: wil het individu inleveren op zijn comfort en gedrag? Zijn citytrips? Zelfs zijn internetgedrag?

Men gaat er geruisloos aan voorbij dat internet zo'n 2% van de totale energieproductie in de wereld opsloopt. Daar rekent men nog niet de talloze computers en servers bij die heel veel mensen gewoon constant stand-by laten staan.

Het is verrassend hoe systemen zoals Bitcoin en ChatGPT het milieu belasten.

De Bitcoinstoestanden vragen 0,61% van de totale energieproductie in de wereld en veroorzaken een uitstoot van 40,91 metrische tonnen aan CO2 per jaar. Dat is ongeveer evenveel als Zwitserland.

ChatGPT vereist een ongelooflijke rekenkracht van de servers waarop het draait. De modellen verdubbelen om de twee maanden. Het open AI systeem is zeer discreet over het energieverbruik.



AI wordt door sommigen nu al een ecologische tijdbom genoemd. En ja, verrassend genoeg vereist het miljarden liter drinkwater per jaar. Tegen 2027 wordt ChatGPT een verbruik toegemeten van 6 miljard kubieke meter drinkwater per jaar. Zes keer het waterverbruik van Denemarken!

Google kreeg al de wind van voren voor het inplanten van servers in Uruguay: daar is wel veel zon maar jammer genoeg ook een droogtecrisis. De Uruguezen zullen maar dorst lijden. In onze contreien zal het voorlopig nog niet gebeuren. Hier slikken we alleen maar de fijne stofdeeltjes van de toenemende industriële activiteit.

Wel groeit het bewustzijn dat de mens in zijn drang naar comfort en zelfs luxe zijn eigen toekomst ondergraaft. Dan wordt niet alleen het klimaat terminaal.

Dr. Karel DE KOKER

bestuurder MCH



Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024

Webinars

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

- 15.02.2024 Titel: Perifere neuropathie van de hand, pols en elleboog
Sprekers: dr. Jeroen Bossen & dr. Maarten Van Nuffel
Moderator: dr. Annelies Van Raemdonck
- 21.03.2024 Titel: Hormoonsubstitutietherapie na de menopauze: de juiste middenweg vinden.
Spreker: prof. dr. Johan Verhaeghe
Moderator: dr. Floris De Knijf
- 16.05.2024 Titel: Het rode oog, eerste hulp bij oogverwondingen
Sprekers: prof. dr. Isabelle Saelens & dr. Heleen Delbeke
Moderator: info volgt
- 20.06.2024 Titel: Chronisch longlijden en COPD
Spreker: dr. Nikolaas De Maeyer
Moderator: dr. Evelien Lenaerts



Fysieke nascholingen

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

- 12.03.2024 Titel: Innovatie in de oncologische ZORG: van ziekenhuis tot inloophuis
Sprekers: prof. dr. Els Wauters, dr. Françoise Derouane, mevr. Annemarie Coolbrandt en mevr. Griet Van der Perre
Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle
- 14.05.2024 Titel: Behandeling van postoperatieve infecties bij prothese chirurgie – een medische urgentie!
Sprekers: dhr. Kris Bernaerts , dr. Stijn Ghijssels & dr. Georges Vles
Moderator: dr. Karel De Koker
- 11.06.2024 Titel: Transmurale communicatie en samenwerking tussen ziekenhuizen, huisartsen en thuisverpleegkundigen
Spreker: dhr. Joris Paesen, EPD Consultant nexuzhealth
Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle



P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

- 22.02.2024 Titel: Obesitas: inzichten en behandelingsstrategieën anno 2024 in het zorgnetwerk plexus
Sprekers: prof. dr. Bart Van der Schueren, dr. Ellen Deleus & mevr. Lisa Van Ryckeghem
Moderator: dr. Mortier
- 28.03.2024 Titel: Eetstoornissen
Spreker: ICHO
Moderator: dr. Fonteyn
- 25.04.2024 Titel: Klimaatveranderingen – Insecten en teken - Importpathologie
Spreker: prof. dr. Callens
Moderator: dr. Mortier
- 23.05.2024 Titel: Palliatieve zorgen – verschillende actoren
(Aanvang 20.30U) Spreker: ELZ Druivenstreek
Moderator: dr. Mortier
- 27.06.2024 Titel: Kleine heelkunde: de kleine en praktische geheimpjes
Sprekers: dr. Yannick Nijs & dr. René Scheer
Moderator: dr. Istaš



Medische artikels

Chirurgie

STATE OF THE ART: BARIATRISCHE HEELKUNDE - LONG TERM OUTCOMES OF METABOLIC/BARIATRIC SURGERY IN ADULTS

Abstract

The prevalence of obesity continues to rise around the world, driving up the need for effective and durable treatments. The field of metabolic/bariatric surgery has grown rapidly in the past 25 years, with observational studies and randomized controlled trials investigating a broad range of long term outcomes.

Metabolic/bariatric surgery results in durable and significant weight loss and improvements in comorbid conditions, including type 2 diabetes. Observational studies show that metabolic/bariatric surgery is associated with a lower incidence of cardiovascular events, cancer, and death. Weight regain is a risk in a fraction of patients, and an association exists between metabolic/bariatric surgery and an increased risk of developing substance and alcohol use disorders, suicidal ideation/attempts, and accidental death. Patients need lifelong follow-up to help to reduce the risk of these complications and other nutritional deficiencies. Different surgical procedures have important differences in risks

and benefits, and a clear need exists for more long term research about less invasive and emerging procedures. Recent guidelines for the treatment of obesity and metabolic conditions have been updated to reflect this growth in knowledge, with an expansion of eligibility criteria, particularly people with type 2 diabetes and a body mass index between 30.0 and 34.9.

Introduction

Obesity is a well established risk factor for developing many chronic diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer, as well as an increased risk of covid-19 related hospital admission and death. Despite these known risks, many patients, doctors, and health policy makers remain uncertain about the long term efficacy and safety of available treatments for obesity. Recent advances in drug therapy have increased the demand for obesity treatments, but long term (five years or more of follow-up) data on drug therapy for obesity have remained relatively scant. On the other hand, long term evidence on the efficacy and

safety of metabolic/bariatric surgery (MBS) has continued to accrue over the past 25 years, particularly for adults with type 2 diabetes. Recent data highlight the durability of weight loss and improvements in comorbidity, and the comparative effectiveness of alternative approaches to MBS, but they also clearly indicate risks, including the potential for weight regain, reoperation, and a higher incidence of substance use disorders and suicide. Given the important trade-offs between the long term risks and benefits of MBS, doctors should engage patients with severe obesity in a shared decision making conversation about the role of MBS in the management of their weight and related health problems. This review summarizes recent and emerging evidence related to the safety, efficacy, and metabolic outcomes of MBS to help guide clinical decision making. We also alert clinicians to emerging trends in treatment and major unanswered research questions to help to guide conversations with patients



Prevalence

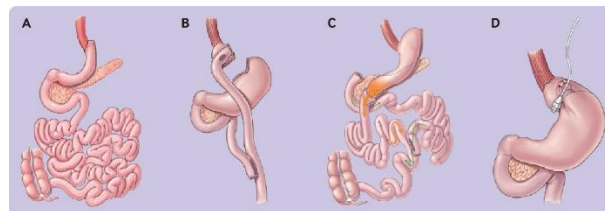
The prevalence of obesity (commonly defined as body mass index (BMI) ≥ 30) has continued to increase, with 42.4% of adults in the US having obesity in 2017-18 and 9.2% of adults having severe obesity (BMI ≥ 40). In England in 2017, 27.4% of adults had BMI ≥ 30 and 2.5% of adults had BMI ≥ 40 . In a report on the prevalence of obesity in 27 EU member states and Kuwait during 2018-20, 16.3% of adults had BMI ≥ 30 and rates of BMI ≥ 40 varied widely from 1.7% (Spain) to 5.5% (Kuwait).

In the US, 198,000 bariatric operations were performed in 2020, with 61.6% being sleeve gastrectomy, 20.7% Roux-en-y gastric bypass (RYGB), 1.2% adjustable gastric banding (AGB), 0.7% one anastomosis gastric bypass (OAGB), and 11.1% revisional operations. Outside North America, more than 375,000 bariatric operations were performed from 2014 to 2018, including approximately 38% RYGB, 46% sleeve gastrectomy, 8% OAGB, and 5% AGB. The popularity of AGB has declined rapidly worldwide in recent years, whereas sleeve gastrectomy has been rising rapidly and OAGB is increasingly performed.

All MBS procedures are now routinely carried out with a less invasive, laparoscopic approach. Figure 1 shows the four most common bariatric procedures. Sleeve gastrectomy is a stomach-only operation that is performed by mobilizing the greater curvature of the stomach from its attachments and then dividing the stomach vertically around a calibrated bougie that is 36

to 40 French in size. The transected part of the stomach, which consists of approximately two thirds to three quarters of the stomach, is removed, and the new remaining stomach is a long and narrow curved tube. RYGB is a stomach and small intestine operation that consists of a small divided proximal gastric pouch and a modest small intestinal bypass of approximately 100-150 cm in length. The common channel of small intestine beyond the bypass allows for adequate absorption of nutrients. The residual stomach is not removed but is a conduit for digestive secretions only. Biliopancreatic diversion with or without duodenal switch is a gastric sleeve stomach resection with a longer intestinal bypass component at the end of the stomach.

Fig. 1: Common metabolic/bariatric surgery procedures. A: sleeve gastrectomy; B: Roux-en-Y gastric bypass; C: biliopancreatic diversion; D: adjustable gastric banding. Adapted from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Bariatric Surgery Procedures (Bron: <https://asmbs.org/patients/bariatric-surgery-procedures>)



Finally, AGB is a silicone ring that is wrapped around the upper stomach, just below the esophagus, with an inflatable inner balloon to adjust the amount of gastric restriction via an infusion port placed outside the abdominal cavity. Other less common and emerging procedures are reviewed later in this article.

Randomized controlled trials comparing bariatric surgery with medical and lifestyle therapy

In the past 15 years, 13 RCTs have compared MBS with lifestyle and medical therapy for the treatment of type 2 diabetes (table 1), showing that MBS results in significantly larger short to mid-term improvements in glycemic control, disease remission, cardiovascular risk factors, and chronic kidney disease. Findings from randomized trials of MBS resulted in international diabetes organizations publishing a joint statement supporting the consideration of MBS as a treatment option for patients with a BMI of 30.0-34.9 and type 2 diabetes.



Table 1: Randomized controlled trials of metabolic/bariatric surgery versus medical and lifestyle treatment for type 2 diabetes treatment

Study	No of patients	Follow-up (months)		Patients with BMI <35 (%)	Study design	Remission criteria	Remission* (%)	P value
Parikh	57	6	100		RYGB/LAGB/SG v control	HbA _{1c} <6.5%	65 v 0	0.001
Liang	101	12	100		RYGB v control	HbA _{1c} <6.5%	90 v 0 [†]	<0.001
Halperin	38	12	34		RYGB v control	HbA _{1c} <6.5%	58 v 16	0.03
Ding	45	12	34		LAGB v control	HbA _{1c} <6.5%	33 v 23 [‡]	0.46
Cummings	43	12	25		RYGB v control	HbA _{1c} <6.0%	60 v 5.9	0.002
Dixon	60	24	22		LAGB v control	HbA _{1c} <6.2%	73 v 13	<0.001
Wentworth	51	24	100		LAGB v control	FBG <7.0 mmol/L	52 v 8	0.001
Simonson	45	36	39		LAGB v control	HbA _{1c} <6.5% and FBG <126 mg/dL	13 v 5	0.60
Kirwan	316	36	35		RYGB/LAGB/SG v control	HbA _{1c} ≤6.5%	37.5 v 2.6	<0.001
Schauer	150	60	36		RYGB v SG v control	HbA _{1c} ≤6.0%	22 v 15 v 0	<0.05
Ikramuddin	120	60	59		RYGB v control	HbA _{1c} <7.0%	23 v 4	0.01
Courcoulas19	69	60	43		RYGB v LAGB v control	HbA _{1c} <6.5% and FBG <125 mg/dL	30 v 19 v 0	0.02
Mingrone20	60	120	0		RYGB v BPD v control	HbA _{1c} <6.5% and FBG <100 mg/dL	25 v 50 v 5.5	0.008

BPD=biliopancreatic diversion; BMI=body mass index; FBG=fasting blood glucose; HbA_{1c}=glycated hemoglobin; LAGB=laparoscopic adjustable gastric band; RYGB=Roux-en-Y gastric bypass; SG=sleeve gastrectomy.

- * Remission without diabetes medications.
- † Remission was not defined; HbA_{1c} <6.5% by extrapolation.
- ‡ Intermittent diabetes medications.



The trial with the longest follow-up to date was from Italy and randomized 60 patients to medical therapy, RYGB, or biliopancreatic diversion. At 10 years, type 2 diabetes remission rates were 5.5% (95% confidence interval 1.0% to 25.7%) for medical therapy (one participant went into remission after crossover to surgery), 50.0% (29.9% to 70.1%) for biliopancreatic diversion, and 25.0% (11.2% to 46.9%) for RYGB. People in the RYGB and biliopancreatic diversion groups had fewer diabetes related complications than those in the medical group (relative risk 0.07 (95% confidence interval 0.01 to 0.48) for both MBS comparisons). Serious adverse events occurred more commonly among participants in the surgical groups. In the US, the STAMPEDE study published five year results of a three arm trial comparing intensive medical therapy with either RYGB or sleeve gastrectomy plus intensive medical therapy. Among 150 patients in that study with type 2 diabetes and a BMI of 27-43, MBS was more effective than intensive medical therapy alone. The primary endpoint of glycated hemoglobin \leq 6.0% with or without the use of diabetes medications was met by two (5%) of 38 patients who had intensive medical therapy, compared with 14 (29%) of 49 patients who underwent RYGB (adjusted $P=0.03$; $P=0.08$ in the intention-to-treat analysis) and 11 (23%) of 47 patients who underwent sleeve gastrectomy (adjusted $P=0.07$; $P=0.17$ in the intention-to-treat analysis). Patients who underwent the surgical procedures had a greater mean absolute

reduction in glycated hemoglobin from baseline than did patients who had medical therapy alone (2.1% v 0.3%; $P=0.003$). The two surgical groups also had superior weight loss, better lipid concentrations, reduced insulin use, and higher quality of life scores.

The STAMPEDE study and 12 other randomized trials either included or were specifically designed to study a population with BMI <35 (class 1 obesity), and these results also show significant improvements in type 2 diabetes in the lower BMI group (table 1). Four of these randomized trials merged to form the Alliance of Randomized Trials of Medicine versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D) consortium that is collecting pooled, longitudinal follow-up data for participants previously randomly assigned to surgical versus non-surgical treatment of type 2 diabetes. This group of 316 participants now represents the largest cohort of patients (approximately one third with BMI 30-34.9) ever randomly assigned to surgical versus non-surgical treatments for type 2 diabetes. Three year results from ARMMS have been published and seven to 10 year results are anticipated. At three years, remission of diabetes was achieved in more participants after surgery than with medical/lifestyle intervention (60/160 (37.5%) v 2/76 (2.6%); $P<0.001$). Reductions in glycated hemoglobin and BMI were also greater after surgery.

These RCTs have their limitations, including small sample sizes and, for most studies, inadequate duration to detect differences in the incidence of cardiovascular and end organ complications of type 2 diabetes. In addition, the definition of remission of diabetes varied between studies, as did the proportion of people with BMI <35 (table 1). Finally, the type of non-surgical treatments (lifestyle, drugs, exercise) and adherence to the program varied between studies.

Steatotic liver disease

Steatotic liver disease is a new overarching term, now used to describe the various etiologies of steatosis/fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease is now labeled as metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) and includes patients who have hepatic steatosis and have at least one of five cardiometabolic risk factors. A new category, termed MetALD, now describes people with MASLD who consume greater amounts of alcohol per week, and metabolic dysfunction associated steatohepatitis (MASH) is the replacement term for non-alcoholic steatohepatitis. Observational studies suggest that MBS may improve MASH. In a large, single center study, among people with MASH and obesity, MBS compared with non-surgical management was associated with a significantly lower risk of incident major adverse liver outcomes and major adverse cardiovascular events (MACE). Patients with MASH (n=1158:



650 who underwent MBS and 508 in a non-surgical control group) were followed for seven years. The cumulative incidence of major adverse liver outcomes at 10 years was 2.3% (0% to 4.6%) in the MBS group and 9.6% (6.1% to 12.9%) in the non-surgical group (adjusted absolute risk difference 12.4%, 95% confidence interval 5.7% to 19.7%; adjusted hazard ratio 0.12, 95% confidence interval 0.02 to 0.63; $P=0.01$). The cumulative incidence of MACE at 10 years was 8.5% (5.5% to 11.4%) in the bariatric surgery group and 15.7% (11.3% to 19.8%) in the non-surgical group (adjusted absolute risk difference 13.9%, 5.9% to 21.9%; adjusted hazard ratio 0.30, 0.12 to 0.72; $P=0.007$). The efficacy of MBS on MASH has recently been compared with lifestyle interventions and medical therapy in a randomized trial in Italy in which 288 people with obesity and MASH were assigned to lifestyle modification plus best medical care, RYGB, or sleeve gastrectomy. Histological resolution of MASH without worsening of fibrosis at one year follow-up was significantly higher in the RYGB (54; 56%) and sleeve gastrectomy group (55; 57%) compared with lifestyle modification (15; 16%) ($P<0.001$). MASH resolution was 3.60 (95% confidence interval 2.19 to 5.92; $P<0.001$) times greater in the RYGB group and 3.67 (2.23 to 6.02; $P<0.001$) times greater in the sleeve gastrectomy group compared with the lifestyle group. This trial complements the observational data and indicates that MBS may be more effective than

lifestyle intervention for the treatment of MASH.

Cardiovascular disease, microvascular disease, and mortality

Cardiovascular disease is a leading cause of death among adults, particularly those with severe obesity. Although behavioral and pharmacological weight loss interventions can improve cardiovascular risk factors (for example, blood pressure and glycemic control) among adults with obesity, no studies have shown that non-surgical weight loss can reduce the incidence of major cardiovascular disease events. On the other hand, we identified 10 observational studies involving nine separate cohorts with a total of >120000 patients who had MBS (table 2) that consistently show a significant association between MBS and a lower risk of primary or secondary cardiovascular disease events compared with non-surgical interventions or usual medical care, including several studies among adults with type 2 diabetes. A major limitation in this area is a lack of RCTs (owing to the high cost of conducting trials powered for cardiovascular disease endpoints); however, the magnitude of the effect sizes is so large in these observational studies that unmeasured confounders are unlikely to be driving this association. Also, these studies have not compared MBS against newer non-surgical interventions, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors or glucagon-like peptide-1 receptor agonists,

which have been shown to reduce the risk of cardiovascular events. Finally, up until 2021, most of the data have come from patients undergoing RYGB; however, two recent large observational studies suggest that sleeve gastrectomy may also be associated with better cardiovascular disease outcomes than usual non-surgical treatment.



Table 2: Observational studies of metabolic/bariatric surgery (MBS) and cardiovascular disease (CVD) outcomes

Author, year, journal, country	Sample size (MBS v control)	Population and follow-up	CVD outcome definition	Adjusted hazard ratio (95% CI) comparing MBS v control
Sjostrom, 2014, <i>JAMA</i> , Sweden	343 MBS (17.7% adjustable or non-adjustable banding; 66.2% vertical banded gastroplasty, and 16.0% RYGB); 260 non-surgical controls	T2D and BMI ≥ 34 in men, ≥ 38 in women; median follow-up 18 years	Composite of cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular events	MBS v control: 0.68 (0.54 to 0.85)
Fisher, 2018, <i>JAMA</i> , USA	5301 MBS (76% RYGB; 17% SG; 7% AGB); 14934 non-surgical controls	T2D and BMI ≥ 35 ; median follow-up 4.7 years	Composite of MI, unstable angina, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting, ischemic or hemorrhagic stroke, carotid stenting, and endarterectomy	MBS v control: 0.60 (0.42 to 0.86)
Aminian, 2019, <i>JAMA</i> , USA	2287 MBS (63% RYGB; 32 SG; 5% AGB); 11 435 non-surgical controls	T2D and BMI ≥ 30 ; median follow-up 3.9 years	Composite of all cause mortality, coronary artery events, cerebrovascular events, heart failure, nephropathy, and atrial fibrillation	MBS v control: 0.61 (0.55 to 0.69)
Stenberg, 2020, <i>PLoS Med</i> , Sweden	11863 MBS (90% RYGB, 10% SG) and 26199 non-surgical controls	Hypertension and severe obesity; mean follow-up 5 years	Composite of acute coronary syndrome, cerebrovascular event, and cardiovascular death	MBS v control: 0.73 (0.64 to 0.84)
Moussa, 2020, <i>Eur Heart J</i> , UK	3701 MBS and 3701 non-surgical controls	BMI ≥ 35 ; median follow-up 11.2 years	Composite of fatal or non-fatal MI and fatal or non-fatal ischemic stroke	MBS v control: 0.41 (0.27 to 0.62)
Naslund, 2021, <i>Circulation</i> , Sweden	509 MBS (91% RYGB, 9% SG) and 509 non-surgical controls	Previous MI and severe obesity; median follow-up 4.6 years	Composite of all cause mortality, readmission for MI, and stroke	MBS v control: 0.44 (0.32 to 0.61)
Doumouras, 2021, <i>Circulation</i> , Canada	1319 MBS (80% RYGB, 20% SG) and 1319 non-surgical controls	Previous ischemic heart disease or HF; median follow-up 4.6 years	Composite of all cause mortality, MI, coronary revascularization, cerebrovascular events, and HF hospital admission	MBS v control: 0.58 (0.48 to 0.71)
Aminian, 2021, <i>Diabetes Care</i> , United States	2055 MBS (66% RYGB, 34% SG) and 11435 matched non-surgical controls	T2D and BMI ≥ 30 ; median follow-up 4 years for RYGB and 2 years for SG	Composite of coronary artery events, cerebrovascular events, HF, nephropathy, atrial fibrillation, and all cause mortality	RYGB v control: 0.53 (0.46 to 0.61); SG v control: 0.69 (0.56 to 0.85)



Author, year, journal, country	Sample size (MBS v control)	Population and follow-up	CVD outcome definition	Adjusted hazard ratio (95% CI) comparing MBS v control
Mentias, 2022, JACC, USA	94885 MBS (66% SG; 33% RYGB; 1% AGB) and 94885 non-surgical controls	Medicare patients with BMI ≥35 based on ICD codes; median follow-up 4 years	HF hospital admission; MI; ischemic stroke	MBS v control: HF 0.46 (0.44 to 0.49); MI 0.63 (0.59 to 0.68); ischemic stroke 0.71 (0.65 to 0.79)

AGB=adjustable gastric banding; BMI=body mass index; CI=confidence interval; HF=heart failure; ICD=international classifications of diseases; MBS=metabolic/bariatric surgery; MI=myocardial infarction; RYGB=Roux-en-Y gastric bypass; SG=sleeve gastrectomy; T2D=type 2 diabetes.

Microvascular disease—As with cardiovascular disease outcomes, more evidence has emerged in recent years indicating that MBS may reduce the risk of microvascular complications of type 2 diabetes, such as nephropathy, retinopathy, and neuropathy. This includes limited data from three randomized trials comparing MBS with intensive medical-lifestyle treatment of type 2 diabetes and obesity, which suggest that MBS may result in less microalbuminuria and greater improvement in estimated glomerular filtration rate (table 3). We identified additional support for improvements in microvascular outcomes after MBS from two recent systematic reviews. The first identified two RCTs and 12 observational studies involving more than 110000 patients receiving MBS that together estimated an 83% lower relative risk (0.17, 0.13 to 0.22) of diabetic retinopathy at a median of two years' follow-up compared with non-surgical treatment. The second involved three RCTs and seven observational studies including 3459 patients receiving MBS, which together suggested a 74% lower risk (odds ratio 0.26,

95% confidence interval 0.15 to 0.42) of developing any microvascular disease (composite of nephropathy, retinopathy, and neuropathy). In both these systematic reviews, most of the data come from the retrospective observational studies.

Mortality—Although numerous RCTs of MBS have been conducted, none has yet been powered to investigate its effect on long term mortality compared with non-surgical treatment. However, at least 32 observational studies have examined the effects of MBS on mortality () involving more than 173000 patients receiving MBS, with a median relative reduction in mortality of 46% (range 16-89%).



Table 3: Systematic reviews and randomized trials of metabolic/bariatric surgery (MBS) and microvascular disease outcomes

Author, year, journal, country	Sample size (MBS v control)	Population and follow-up	Microvascular outcome definition	Results
Yu, 2021, <i>Am J Ophthalmol</i>	Systematic review; 14 studies (2 RCTs; 12 observational); 110330 MBS and 252289 controls	T2D; median follow-up 2 years	Prevalence of diabetic retinopathy	Relative risk of diabetic retinopathy MBS v control 0.17 (95% CI 0.13 to 0.22)
Billeter, 2018, <i>Br J Surg</i>	Systematic review; 10 studies (3 RCTs; 7 observational); 3459 MBS and 14073 medically treated patients	T2D; follow-up range 1-15 years	Composite of incident microvascular complications	Odds ratio comparing MBS v medical treatment 0.26 (95% CI 0.15 to 0.42)
Schauer, 2017, <i>NEJM</i> , USA	Randomized trial: 49 RYGB, 47 SG, 38 medical/lifestyle treatment	BMI 27-43 and T2D; 5 years' follow-up	Change in uACR from baseline	Change in uACR: RYGB -1.0 (95% CI -20.1 to 6.0; P=0.20 v medical); SG -5.0 (-15.0 to -1.0; P<0.001 v medical); medical 0.5 (-0.3 to 16.0)
Cohen, 2020, <i>JAMA Surgery</i> and 2022 <i>eClinicalMedicine</i> , Brazil	Randomized trial: 44 RYGB v 44 "best medical treatment" controls	BMI 30-35 with T2D, uACR 30 mg/g to <300 mg/g and eGFR >60 mL/min; 5 years' follow-up	Remission of microalbuminuria (uACR <30 mg/g; <3.39 mg/mmol)	Remission of microalbuminuria: 2 years 56% controls, 84% RYGB (risk difference 28%, 95% CI 0.09% to 0.46%); 5 years 59.6% controls, 69.7% RYGB (risk difference 10%, -7% to 27%)
Mingrone, 2021, <i>Lancet</i> , Italy	Randomized trial: 20 medical therapy plus lifestyle intervention, 20 RYGB, 20 BPD	BMI ≥35 and T2D of ≥5 years' duration; HbA _{1c} ≥7.0%; follow-up 10 years	Change in eGFR from baseline to 10 years	BPD v medical difference in differences in eGFR -2.1 (95% CI -15.3 to 11.0); RYGB v medical difference in differences 14.4 (-1.4 to 27.4)

AGB=adjustable gastric banding; BMI=body mass index; BPD=biliopancreatic diversion; CI=confidence interval; eGFR=estimated glomerular filtration rate; MBS=metabolic/bariatric surgery; RYGB=Roux-en-Y gastric bypass; SG=sleeve gastrectomy; T2D=type 2 diabetes; uACR=urinary albumin-to-creatinine ratio.



Long term comparative outcomes of gastric bypass versus sleeve gastrectomy

Sleeve gastrectomy is now the most common bariatric procedure performed worldwide, and since our last review we identified eight new randomized trials with five years or longer follow-up examining differences in outcomes between RYGB and sleeve gastrectomy. Some studies were designed to directly compare outcomes between the procedures, whereas others prospectively compared metabolic procedures head to head with intensive medical management. In the STAMPEDE trial, involving 49 patients having RYGB and 47 having sleeve gastrectomy, RYGB showed better mean weight loss compared with sleeve gastrectomy (-23.2 (standard deviation 9.6) kg v -18.6 (7.5) kg; $P=0.01$), but no statistically significant differences in diabetes outcomes were seen. In the SM-BOSS trial, which compared 110 RYGB and 107 sleeve gastrectomy procedures, the authors observed no difference between RYGB and sleeve gastrectomy at five years with respect to weight loss, glycemic control, or complications requiring intervention. Of note, remission of acid reflux was observed in 60.4% of patients after RYGB compared with 25.0% after sleeve gastrectomy ($P=0.002$). Increasing acid reflux symptoms or escalation in reflux treatment also occurred more often after sleeve gastrectomy (31.8%) than after RYGB (6.3%) ($P=0.006$). The SLEEVEPASS five year trial compared outcomes of 119 RYGB and 121 sleeve gastrectomy procedures and showed no

significant differences in weight loss, remission of type 2 diabetes, or complications at five years⁴³; however at 10 years' follow-up the percentage total weight loss was 3.5% higher for RYGB than sleeve gastrectomy (26.9% v 23.4%; $P<0.001$), but with no difference in type 2 diabetes remission rates. An analysis that merged five year data from the SLEEVEPASS and SM-BOSS found that percentage total weight loss was 3.2% (95% confidence interval 1.6% to 4.7%) larger with RYGB than with sleeve gastrectomy, with no difference in type 2 diabetes remission between the two procedures and more complications in the RYGB cohort. These findings are consistent with the multicenter US PCORnet Bariatric Study, an observational comparative effectiveness study of 24982 patients undergoing RYGB and 18961 patients undergoing sleeve gastrectomy, which showed significantly greater percentage total weight loss with RYGB than sleeve gastrectomy at five years (mean difference 6.7%, 5.8% to 7.7%), a 10% higher rate of type 2 diabetes remission with RYGB than sleeve gastrectomy (hazard ratio 1.10, 1.04 to 1.16), a 25% lower type 2 diabetes relapse rate with RYGB than sleeve gastrectomy (hazard ratio 0.75, 0.67 to 0.84), and a significantly lower risk of operation or intervention after sleeve gastrectomy than RYGB (hazard ratio 0.72, 0.65 to 0.79). When comparing long term outcomes in bariatric surgery, considering observed differences in reoperation/reintervention rates and the durability of weight loss achieved with

the various surgical approaches is important. In the SM-BOSS trial, reoperation or reintervention was reported in 15.8% (16/101) of patients after sleeve gastrectomy and 22.1% (23/104) after RYGB. The most frequent indications for reintervention were acid reflux for sleeve gastrectomy and internal hernia for RYGB. In the 10 year SLEEVEPASS paper, the authors reported reoperation rates of 15.7% and 18.5% for sleeve gastrectomy and RYGB, respectively. When considering differences in weight regain between the procedures, the PCORnet Bariatric Study found that weight regain to within 5% of the preoperative baseline occurred least often among patients who had RYGB (3.3%), followed by those who had sleeve gastrectomy (12.5%) and AGB (36.0%), at five year follow-up. These findings have been corroborated by two other smaller retrospective observational studies. Collectively, these studies highlight the important trade-offs between the benefits and risks of RYGB and sleeve gastrectomy, to help to inform shared decision making conversations with patients (table 4).



Table 4: Evidence summary comparing outcomes of Roux-en-y gastric bypass and sleeve gastrectomy to inform shared decision making

Outcome	Roux-en-y gastric bypass	Sleeve gastrectomy
Weight loss (% total weight loss)	1 year weight loss: 30.8-31.2%; 5 year weight loss: 23.2-27.2%	1 year weight loss: 23.4-28.2%; 5 year weight loss: 18.6-23.7%
Type 2 diabetes	5 year remission: 86.1%; 5 year relapse: 33.1%	5 year remission: 83.5%; 5 year relapse: 41.6%
Hypertension	5 year remission: 17	5 year remission: 18%
Dyslipidemia	4 year remission: 38.0%	4 year remission: 28.0%
Quality of life	Quality of life measures tend to improve after MBS, with greater improvements in physical health measures than mental health measures and no significant differences observed between RYGB and SG	
Mortality	30 day all cause mortality: 0.15% ⁵⁹ ; 5 year mortality: 2.2-2.8%	30 day all cause mortality: 0.07% ⁵⁹ ; 5 year mortality: 1.3-2.7%
Reoperation	30 day reoperation: 2.2% ⁵⁹ ; 5 year reoperation: 12.3-22.8%	30 day reoperation: 0.83% ⁵⁹ ; 5 year reoperation: 8.9-18.5%
Readmission to hospital	30 day: 5.7% ⁵⁹ ; 5 year: 38.3-53.7%	30 day: 2.9% ⁵⁹ ; 5 year: 32.8-43.7%
Alcohol use disorder	5 year incidence: 9.2-20.8% (95% CI 18.5 to 23.3)	5 year incidence: 7.9% (95% CI 6.4 to 9.5)
Suicide	Operation specific data not available: 5 year incidence of suicide attempt after MBS: 3.6 per 1000 person years; 5 year incidence of suicide death after MBS: 3.8 per 10000 person years	

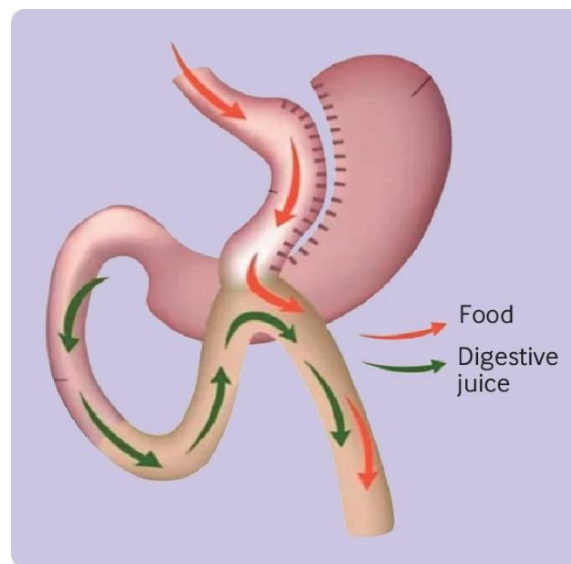
CI=confidence interval; MBS=metabolic/bariatric surgery.



OAGB is surgical procedure that uses a long gastric pouch connected by a single wide gastro-jejunal anastomosis to a loop of jejunum 150-200 cm distal to the ligament of Treitz, thus creating a gastric bypass by way of a loop and with a single anastomotic connection (fig 2). In a meta-analysis of 25 RCTs comparing OAGB and RYGB, including a total of 2715 patients, RYGB showed a better weight loss after three months (two studies, 131 patients; mean difference 2.41%, 0.46% to 4.36%; I²=76%, P=0.02), six months (two studies, 69 patients; 3.83%, 2.46% to 5.21%; I²=5%, P<0.001), one year (three studies, 180 patients; 6.35%, 4.69% to 8.01%; I²=0%, P<0.001), and five years (two studies, 128 patients; 3.90%, 1.21% to 6.59%; I²=0%, P=0.005). In terms of remission of type 2 diabetes, two RCTs have been published but no meta-analysis has been done.⁶ In the first study, among 33 patients randomized only three had type 2 diabetes—one in the OAGB group and two in the RYGB group—all of whom had remission at five years. In a French study, 253 patients were randomized to RYGB or OAGB, but no significant difference was found between the type 2 diabetes remission rates at two years. An International Federation for the Surgery of Obesity (IFSO) position statement on OAGB reviewed 95 studies with a total of 23341 patients and found limited data on complications reported from seven out of 95 studies of OAGB. Perioperative complications occurred in 5.5% and reoperation in 1.0%, and perioperative mortality was low (<0.05%). Late

complications occurred in 5.5%, including marginal ulcers, bowel obstruction, protein malnutrition, and biliary reflux, with a reoperation rate of 1.3%.

Fig 2: One anastomosis gastric bypass. Adapted from ObesityGoAway. Mini gastric bypass or one anastomosis gastric bypass(OAGB) (obesitygoaway.com/services)



Observational studies have compared longer term effects of gastric bypass and sleeve gastrectomy with respect to established cardiovascular risk factors, such as hypertension and dyslipidemia. In the ENGAGE CVD study, patients from nine practices having RYGB and sleeve gastrectomy (n=4964) were compared over five years to assess remission and relapse

rates for hypertension. After five years, without accounting for relapse, 42% of patients having RYGB and 43% of those having sleeve gastrectomy experienced remission of hypertension. When accounting for relapse, 17% of patients having RYGB and 18% of those having sleeve gastrectomy remained in remission at five years, with no statistical differences noted between procedures. Another study similarly compared the effect of RYGB and sleeve gastrectomy on dyslipidemia with up to four years of follow-up. Without accounting for relapse, remission of dyslipidemia was achieved in 58.9% of patients after RYGB and 51.9% following sleeve gastrectomy after four years. After accounting for relapse, remission of dyslipidemia was still significantly higher after RYGB (38.0%) compared with sleeve gastrectomy (28.0%), after four years. Regarding changes in predicted cardiovascular risk, a study using the ENGAGE CVD data found no significant difference between RYGB and sleeve gastrectomy in changes in predicted 10 year risk of atherosclerotic cardiovascular disease five years after surgery.

Risks of metabolic/bariatric surgery

The perioperative risks of MBS have declined in the laparoscopic era. Perioperative mortality is between 0.1% and 1.1%, and perioperative morbidity varies widely between 2% and 20% depending on both the specific type of procedure and characteristics of patients. In the longer term, from a large, national comparative



outcomes study of MBS procedures at five years, operation or intervention, endoscopy, and hospital admission were more likely after RYGB than after sleeve gastrectomy, but no difference in mortality was seen.

In the past decade, more studies have assessed the potential for non-operative adverse outcomes following MBS, including the risk of substance and alcohol use disorders and suicide or accidental deaths. Overall, 18 observational studies with sample sizes ranging from 50 patients to >4000 patients, indicate that MBS is associated with an increased risk of alcohol and substance use disorders compared with usual care. A meta-analysis of five observational studies at three years after surgery found that the pooled odds of alcohol use disorder were 1.83 (1.53 to 2.18; $P < 0.001$) for RYGB compared with non-surgical treatment. In a matched controlled, multisite study of US veterans (predominantly men), eight years after a sleeve gastrectomy, the probability of unhealthy alcohol use was higher in surgical versus control patients (7.9% (95% confidence interval 6.4% to 9.5%) versus 4.5% (4.1% to 4.9%); difference 3.4% (1.8% to 5.0%)). Similarly, eight years after an RYGB, the probability of unhealthy alcohol use was higher in surgical than control patients (9.2% (8.0% to 10.3%) versus 4.4% (4.1% to 4.6%); difference 4.8% (3.6% to 5.9%)). Some mechanisms have been proposed to explain these findings, including pharmacokinetic studies showing higher peak blood alcohol

concentrations after RYGB compared with controls, changes in reward sensitivity via a neurobiological mechanism, changes to the ghrelin system, and altered genetic expression in some regions of the brain. Together, these findings strongly suggest that education, screening, evaluation, and referral for treatment should be incorporated into both preoperative and postoperative bariatric surgical care as well as into careful lifelong monitoring in primary care settings.

An early study in the US showed that suicide rates in one state over 10 years among post-MBS patients were 13.7 per 10000 among men and 5.2 per 10000 among women, rates much higher than in age and sex matched US controls (2.4/10000 men aged 35-64; 0.7/10000 women aged 35-64). A systematic review including 28 studies estimated an overall suicide rate of 4.1 per 10000 person years, which was higher than in the general population. Not included in this review, a more recent Canadian study examined self-harm emergencies both before and after MBS and found that the rate of these events increased from 2.3 events per 1000 people three years before surgery to 3.6 events per 1000 three years after surgery, with the most common cause being medication overdose. A recent multisite study of US veterans involving more than 3800 patients having MBS and 34000 carefully matched (including for mental health conditions) non-surgical controls with a mean follow-up of 4.6 years found that the risk of

suicidal ideation was still significantly higher for post-MBS patients (adjusted hazard ratio 1.21, 1.03 to 1.41), as was risk of suicide attempt (1.62, 1.22 to 2.15). On the other hand, another study of 12000 cases of MBS from Western Australia showed no increased incidence of suicide or self-harm in the MBS population after an average of three years' follow up. Finally, a recent Swedish registry study of more than 22500 people showed that an increased risk of self-harm diagnoses, hospital admissions for depression, and completed suicides two years after MBS was completely attributed to a previous history of self-harm or depression that was present before the MBS procedure. These authors note that bariatric patients may be a particularly vulnerable population that could benefit from preoperative screening and recognition of these problems before surgery. In addition, the US American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) issued a position statement on preoperative optimization before surgery that includes guidance to identify, treat, and optimize any existing psychiatric symptoms. These and other data in the literature clearly show signs of increased risk around harmful behaviors in patients after MBS, and the question remaining is how to best identify who, how, and why this occurs.

Metabolic/bariatric surgery and cancer

Obesity is associated with an increased risk of developing certain cancers. Observational data have been published with respect to cancer



(risk) outcomes after MBS, mostly showing a reduction in both obesity related and all cause cancer cases and cancer related mortality. A recent systematic review identified eight observational studies including more than 600000 patients and found that MBS was associated with a reduced risk of all types of cancer (pooled odds ratio 0.72, 0.59 to 0.87) and of obesity associated cancer (0.55, 0.31 to 0.96). A single large, multisite cohort study that compared 22198 patients with severe obesity who underwent MBS and 66427 non-surgical controls showed a 33% lower risk of incident cancer of any type (hazard ratio 0.67, 0.60 to 0.74; 488 incident cases in MBS group over 87071 person years versus 2055 incident cases in non-surgical group over 228010 person years) and a larger reduction in obesity associated cancers, such as postmenopausal breast cancer (0.58, 0.44 to 0.77) and endometrial cancer (0.50, 0.37 to 0.67). In a recently published retrospective cohort study of more than 30000 patients, MBS (RYGB and sleeve gastrectomy) was significantly associated with a lower risk of obesity associated cancer (adjusted hazard ratio 0.68, 0.53 to 0.87) and cancer related mortality (0.52, 0.31 to 0.88). However, for incident colorectal cancer, some studies have reported an increased risk with MBS, whereas others report a decreased risk. In a systematic review of 18 studies and more than 12 million patients, MBS was found to be significantly protective for colorectal cancer incidence (hazard ratio 0.81; P=0.0142). The

protective effect persisted for subgroups of women (relative risk 0.54; P=0.0014) but not for men (0.74; P=0.2798). No differences were found between surgical procedures.

Obesity may accelerate and promote cancer growth by multiple potential mechanisms, including increased circulating estrogens, inflammatory cytokines, circulating adipokines, insulin, and insulin growth factor; higher cell proliferation; changes in microbiota; and epigenetic changes. Better elucidation of the specific biological mechanism(s) of effect in humans that are responsible for the observed changes in cancer risk with MBS is needed, as is identification of valid biomarkers to predict these clinical outcomes. The main concern with drawing definitive conclusions from any of the observational studies is the potential role of unmeasured confounding and selection bias, and a large, randomized trial is needed to further validate this association.

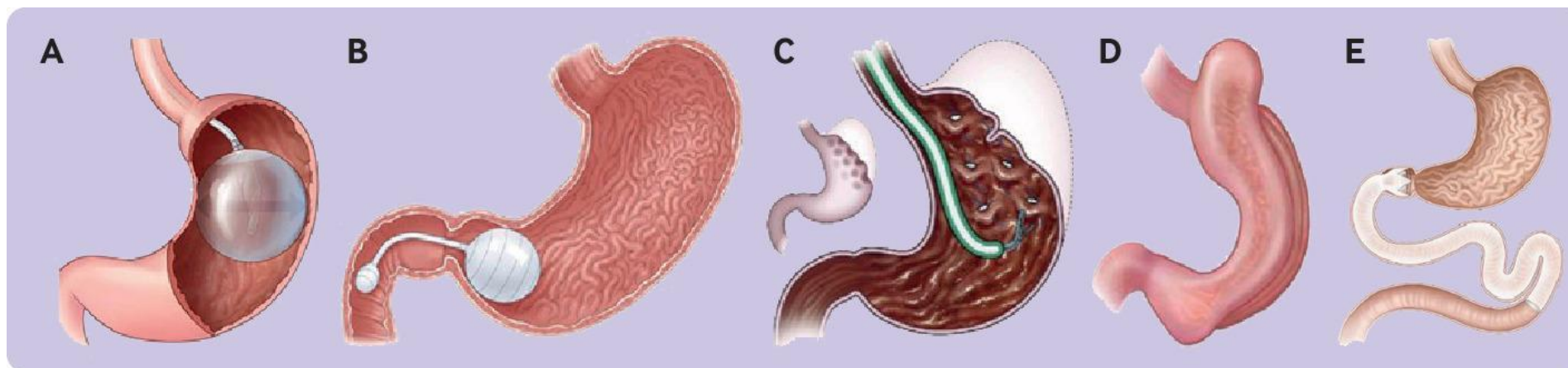
Emerging bariatric procedures/treatments

A new field of endoscopic bariatric procedures (EBPs) has evolved in the past several years for use in people who fail to lose weight with lifestyle or drug therapies and for patients not eligible for or not interested in an MBS procedure (fig 3). The purported advantages are that these are less invasive, less costly, reversible, and repeatable. EBPs have been developed that are either gastric interventions or small bowel interventions. Intra-gastric

balloons function by taking up space in the stomach, creating a sense of fullness and delaying gastric emptying. They are generally indicated for a lower BMI threshold of 30-40 and result in modest, temporary weight loss. Several different manufacturers and types of intra-gastric balloons exist—single or multiple, filled with saline or gas, placed by endoscopy or swallowed in a capsule—some of which have a recommended four to 12 month limited implantation time and can be used as repeated treatments. Seven RCTs in more than 1000 people show that intra-gastric balloons result in significant weight reduction compared with control groups, with 10-15% total body weight loss at the time of removal of the balloon (six months) and 6-8% at 12 months. The most common complications include nausea, vomiting, and abdominal pain in more than 20% of people, especially in the first weeks after placement when adaptation to the device is taking place. More serious complications such as obstruction, perforation, or death can occur; these are rare, but patients must be monitored closely for signs of balloon deflation or obstruction. In 2017 the US Food and Drug Administration (FDA) issued a warning about two newly recognized complications of fluid filled balloons—balloon hyperinflation and balloon related pancreatitis—for which patients should be carefully monitored and early removal of the device is indicated in an FDA letter.



Fig 3: Emerging endoluminal metabolic/bariatric procedures. A: intragastric balloon (adapted from Intragastric balloon - Mayo Clinic); B: transpyloric shuttle (adapted from Transpyloric shuttle (TPS) (researchgate.net)); C: primary obesity surgery endoluminal (adapted from POSE (researchgate.net)); D: endoscopic sleeve gastroplasty (adapted from ESG. The pressure is on! Endoscopic sleeve gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy: toward better patient allocation beyond pygmalionism - Gastrointestinal Endoscopy (giejournal.org)); E: duodenal liner (adapted from Duodenal liner Various Novel and Emerging Technologies in Endoscopic Bariatric and Metabolic Treatments (e-ce.org))



A transpyloric shuttle is a device that consists of a large silicone ball that is connected to a smaller one via a tether so that when food is ingested peristalsis moves the larger ball on to the pylorus, causing a temporary obstruction that delays gastric emptying. The transpyloric shuttle typically dwells in the stomach for 12 months. In two studies, weight loss results were similar to those with intragastric balloons. In the pivotal randomized trial for US approval, 270 patients were randomized and the transpyloric shuttle group had 9.3% initial weight loss compared with 2.8% in sham controls at 12 months; 67% of patients with a transpyloric

shuttle achieved at least 5% initial weight loss at 12 months. Primary obesity surgery endoluminal (POSE) uses an endoscopic approach to create full thickness gastric tissue plications (folds) along the fundus and distal body of the stomach. In one 12 month observational study of 147 patients and in two RCTs of 43 and 332 patients each, total weight loss ranged from 5% to 15% for the POSE device group. Endoscopic sleeve gastroplasty (ESG) is a minimally invasive endoscopic procedure that uses a full thickness suturing system to create a sleeve shaped stomach. No randomized trials have been conducted, but case series have

shown weight loss of 17-19% at 12 months and improvements in type 2 diabetes and hypertriglyceridemia. A meta-analysis of 1772 patients showed weight loss of 15% at six months, 16% at 12 months, and 17% at 24 months, with a severe adverse event rate of 2%. Compared with surgical sleeve gastrectomy in a 137 patient case matched study, ESG led to significantly less weight loss but fewer adverse events.

Small bowel interventions include a duodenal-jejunal bypass liner that functions as a malabsorptive device preventing contact of



food substances with the intestinal mucosa. It anchors from the duodenal bulb and extends to the proximal jejunum and dwells there for 12 months. Longer term results are lacking, and six month case series data show modest weight loss (6-7 kg in 19 people with BMI 34-38) and conflicting results on diabetes outcomes. A randomized trial including more than 300 people in the US was stopped owing to higher than anticipated rates of hepatic abscess. Duodenal mucosal resurfacing is another technique that uses a catheter to heat ablate the duodenal mucosa, which may result in improved glycemic control. A small case series study involving 39 patients showed glycosylated hemoglobin to be improved by 1.4% or 0.7% at six months depending on long or short ablation. Interestingly, no correlation was seen between magnitude of weight loss and glycemic improvement. An international multicenter case series study examined duodenal mucosal resurfacing in 46 patients with type 2 diabetes with and without fatty liver disease and showed a 0.9% reduction in glycosylated hemoglobin and improvement in liver enzymes at 12 months. For all these EBPs, additional studies are needed on long term efficacy, outcomes of metabolic diseases, and comparisons with best available drug therapy and bariatric surgical options.

Guidelines

Considering the substantial advances in the understanding of the disease of obesity, its management, and MBS specifically, the

leaderships of the ASMBS and IFSO recently produced a joint statement summarizing the literature and updating the recommended indications for MBS. These include consideration of MBS in people with lower BMIs (BMI 30-35 with metabolic disease (including type 2 diabetes) if non-surgical therapy is ineffective; BMI 35-40 with or without comorbid conditions), in people with different ethnic backgrounds (Asians with BMI >27.5), in younger and older patients, and as a bridge to other medically necessary procedures such as joint replacement or organ transplantation. The recommendation for metabolic disease treatment with MBS at lower BMI is consistent with and supported by a previous statement from international diabetes organizations from the second Diabetes Surgery Summit (DSS-II) in 2016, which summarized the large body of data from RCTs in people with class 1 obesity and type 2 diabetes

These guidelines now go beyond those from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in the UK, which state that bariatric surgery is a recommended treatment option for people with a BMI of 40 or more or between 35 and 40 with other significant disease (for example, type 2 diabetes or high blood pressure) that could be improved if they lost weight. However, the NICE and ASMBS/IFSO guidelines are consistent for adults with recent onset of type 2 diabetes whose diagnosis has been made within the previous 10 years, as

NICE recommends offering an expedited assessment for bariatric surgery to people with a BMI of 35 or over, for those with a BMI of 30 to 34.9, and for people of South Asian, Chinese, other Asian, Middle Eastern, Black African, or African-Caribbean family background with a BMI of 27.5 and over. Although the US Preventive Services Task Force recommends that clinicians offer or refer adults with a BMI of 30 or higher for intensive, multicomponent behavioral interventions (B recommendation), it does not provide any recommendations on MBS.

Conclusions

The escalating rates of obesity and type 2 diabetes have increased interest in MBS to reduce the long term complications of these diseases. The evidence base for MBS has grown substantially over recent decades, but further research is urgently needed to fill major gaps and inform clinical decision making. Recent five year and 10 year randomized trials provide strong evidence supporting the long term effectiveness and safety of sleeve gastrectomy, RYGB, and biliopancreatic diversion. MBS has a lasting positive impact on weight loss and comorbidity improvement, especially in patients with type 2 diabetes. However, different procedures have trade-offs, with RYGB and biliopancreatic diversion offering the greatest improvement but carrying higher risks. A major challenge to the field is the lack of a large, long term trial comparing MBS with best available medical treatment for obesity,



Box 1: Recommended postoperative screening and follow-up

- Monitor progress with weight loss and weight regain; consider evaluation by bariatric medicine provider, nutrition/medications if regain occurs
- Avoid non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Consider gout and gallstone prophylaxis
- Screen annually for depression and alcohol and substance use disorders; refer for treatment as needed
- Encourage long term daily bariatric formulation vitamin supplementation to reduce risk of nutritional deficiencies
- Annual nutritional monitoring, 24 hour urine calcium excretion (for biliopancreatic diversion), vitamin B12, folic acid, iron studies, 25-hydroxy vitamin D, intact parathyroid hormone
- Bone density screening (dual x ray absorptiometry) every two years

particularly given the influx of new anti-obesity drugs, which now rival some MBS operations in terms of weight loss outcomes. We believe that the long term path forward for many patients with severe obesity will not be an either/or choice with regard to MBS and anti-obesity drugs but will be more of an adjuvant therapeutic approach. Finally, given the potential for some negative medical and psychological consequences of MBS, long term follow-up and psychosocial support are crucial. Primary care providers can help to mitigate potential harms of MBS by encouraging appropriate follow-up and screenings (box 1).

<https://www.bmj.com/content/bmj/383/bmj-2022-071027/F3.large.jpg>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



Farmacologie

GABAPENTINOIDS: A THERAPEUTIC REVIEW

Introduction

The use of gabapentinoids, gabapentin and pregabalin, has increased since their approval over 20 years ago. They are approved by the Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) for refractory focal (partial) epilepsy, and neuropathic pain. Off-label prescription of gabapentinoids is common. From 2020 to 2021, there were over 4 million prescriptions for gabapentin and pregabalin for various approved and off-label indications subsidised on the Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Euphoria is a dose-dependent effect of gabapentinoids, experienced by about 10% of people. This effect may account for increased nonmedical use, especially of pregabalin. Widespread use has increased the frequency of adverse effects, including acute toxicity, multidrug poisonings, and dependence.

Pharmacology of gabapentinoids

Gabapentinoids are related to the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), but do not interact significantly with GABA receptors. Gabapentinoids have multiple molecular actions that indirectly reduce neuronal excitability and firing. Gabapentinoids are given orally. Gabapentin has saturable absorption and maximal effects occur

within 2 to 3 hours. Pregabalin is rapidly absorbed and maximal effects occur within one hour. Both drugs are mostly eliminated unchanged in the urine. Their half-lives are 5 to 7 hours, and increase with declining kidney function.

Approved indications for gabapentinoids

Gabapentinoids are approved by the TGA for adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy, and for treatment of neuropathic pain. Pregabalin is only approved for use in adults.

Refractory focal epilepsy

Gabapentinoids are effective adjunctive treatments for refractory focal epilepsy; however, only gabapentin is subsidised by the PBS for this indication. Both gabapentin and pregabalin reduce seizure frequency by 50% compared with placebo in short-term trials. Available data cannot be extrapolated to support drug monotherapy. Effective antiepileptic doses are pregabalin 150 to 600 mg daily¹¹ and gabapentin 600 to 1800 mg daily.

Neuropathic pain

In Australia, gabapentinoids are approved for neuropathic pain, but only PBS subsidised for refractory neuropathic pain. In other countries, gabapentinoids are used first line for neuropathic pain.

A 2017 trial of pregabalin for neuropathic leg pain (presumed sciatic radicular pain) found no difference in pain for those taking pregabalin (150 to 600 mg daily) compared with placebo, and more adverse events in the pregabalin group over 8 weeks.

A 2017 systematic review of gabapentin for postherpetic neuralgia or diabetic neuropathy found gabapentin (1800 to 3600 mg daily) was more effective than placebo. Evidence for gabapentin's analgesic effect in other neuropathic pain conditions was very limited. A similar 2019 systematic review of pregabalin for postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, and mixed or post-traumatic neuropathy, found pregabalin (300 to 600 mg daily) was more effective than placebo. Evidence for pregabalin's analgesic effect in other neuropathic pain conditions was very limited.



Off-label uses of gabapentinoids

Gabapentinoids are prescribed for many conditions outside of the approved indications and this is referred to as 'off-label' use (Box 1). Evidence supporting off-label use of gabapentinoids is limited.

A 2020 systematic review of 281 randomised controlled trials (RCTs), evaluating perioperative gabapentinoid use (versus no gabapentinoids) for acute postoperative pain, found no clinically significant analgesic effect of gabapentinoids. The opioid-sparing effect was small and not significant, and more adverse effects occurred, including visual disturbance and dizziness.

Similar results were found in a 2017 systematic review of 8 RCTs, evaluating gabapentinoid use in chronic low back pain, where little evidence of analgesic or opioid-sparing effect was seen. A 2018 systematic review of 9 RCTs, comparing anticonvulsants (including gabapentinoids) with placebo, reported gabapentinoids were ineffective for low back pain and lumbar radicular pain, and increased the risk of adverse events when combined with opioids.

Restless legs syndrome

Gabapentin and pregabalin can improve symptoms of restless legs syndrome. A 2017 meta-analysis of 35 studies of various drugs used for restless legs syndrome suggested pregabalin and gabapentin enacarbil* were

equally effective. Trial data suggest treatment may continue for up to 52 weeks.

Box 1: Off-label uses of gabapentinoids

- acute postoperative pain
- alcohol use disorder
- alcohol withdrawal
- anxiety disorders
- attention deficit hyperactivity disorder
- bipolar disorder
- chronic nonspecific back pain
- fibromyalgia
- headaches
- opioid sparing
- sleep disorders (e.g. restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep/wakefulness)
- pruritus
- Opioid sparing
- Gabapentinoids are increasingly prescribed off label for many pain syndromes, most likely in response to escalating opioid-related harms; however, evidence to support their use is limited.

Effective doses for restless legs syndrome vary; for pregabalin, it is usually 150 to 450 mg daily in divided doses. For gabapentin, the effective dose may be 1200 to 3600 mg daily in divided doses.

Pruritus

Gabapentinoids are effective for treating chronic pruritus of various aetiologies, including uraemic and neuropathic or neurogenic pruritus.

Significant dose reduction is required in people with chronic kidney disease (CKD), particularly kidney failure. For people with end-stage kidney disease on peritoneal dialysis, gabapentin 100 mg at night, or pregabalin 25 mg at night, can be an effective starting dose. For people on haemodialysis, the dose frequency can be reduced to 3 times per week after haemodialysis, at which time the drug can provide almost immediate effect.

Alcohol use disorder

A 2014 systematic review of anticonvulsants for alcohol dependence found gabapentin was not effective, though very few people were taking gabapentinoids, so conclusions were not possible. In a 2020 small double-blind, placebo-controlled RCT over 16 weeks, gabapentin 1200 mg daily effectively promoted abstinence and prevented return to heavy alcohol use, particularly for people with severe withdrawal symptoms.

Fibromyalgia

Gabapentinoids are not approved for treatment of fibromyalgia in Australia, but are commonly used. A 2017 systematic review of gabapentin for fibromyalgia pain found only one trial that



compared gabapentin with placebo for self-reported pain, and there was no good evidence to support its use. A 2022 meta-analysis of 44 RCTs reported that pregabalin 450 mg daily improved scores on a fibromyalgia impact questionnaire, but was associated with a dose-dependent increase in adverse events. There were insufficient data on gabapentin to draw any conclusions on its utility in fibromyalgia.

Anxiety disorders

Some UK guidelines recommend pregabalin for treating anxiety, but the supporting data are limited to short trials (mean duration 7.3 weeks). These data do not support use of pregabalin for anxiety because it is a chronic condition and pregabalin's anxiolytic effects diminish over time, similar to benzodiazepines. Pregabalin may be effective for short-term treatment of anxiety but studies of longer-term efficacy and harms are required.

Nonmedical use of gabapentinoids

Gabapentinoids have become readily available via the black market or online. Their dose-dependent euphoric effects may be responsible for their increased nonmedical use. Other potentially desirable effects include sedation, disinhibition, relaxation and hallucinations. People may use gabapentinoids to mitigate withdrawal symptoms from other drugs (e.g. alcohol, opioids).

Gabapentinoids are often used in combination with other sedative or hypnotic drugs, including alcohol, benzodiazepines, cannabis, opioids, zolpidem and zopiclone. Pregabalin is more popular than gabapentin because of its rapid onset. Nonmedical use of gabapentinoids is most commonly seen in people with opioid use disorder, which increases their risks of morbidity and mortality.

Evidence suggests gabapentin has a lower risk of dependent use than pregabalin. People with a substance use disorder (or previous history of one), particularly opioid use disorder, are at higher risk of developing tolerance to, and dependent use of, gabapentinoids.

Gabapentinoid use in high-risk populations

Some people have a higher risk of adverse effects from gabapentinoid use, including pregnant people, people with CKD and older people.

Pregnant people

Gabapentinoids should be avoided during pregnancy because safety data in pregnancy are limited. Rates of congenital malformation in pregabalin-exposed pregnancies are higher (3.3 to 7.7%) than unexposed pregnancies (3.3%). A 2023 observational study of over 2700 pregabalin-exposed pregnancies reported congenital malformations in 5.9% of pregabalin-exposed pregnancies compared with 4.1% of nonexposed pregnancies. Other studies have

not confirmed these findings and suggest no increased risk; however, all were either underpowered or observational studies.

For gabapentin use, a 2020 large population-based cohort study of several thousand pregnancies found no significant association between exposure in the first trimester and major malformation, apart from a slightly increased risk of cardiac malformation. Exposure at any time during pregnancy increased the risk of babies being born small for gestational age. Exposure in the first or third trimesters increased the risk of preterm birth and neonatal intensive care admission.

People with kidney disease

As gabapentinoids are predominantly excreted by the kidney, cautious starting doses and careful dose adjustments are required for people with acute or chronic kidney disease. When creatinine clearance is below 30 mL/minute, the half-lives of both gabapentin and pregabalin are prolonged.

For people with CKD, starting gabapentin at 300 mg or more daily, or pregabalin at 75 mg or more daily, is associated with a higher rate of hospitalisation due to serious adverse events. For people with kidney failure, higher doses of gabapentinoids are associated with higher risks of altered mental status, falls and fractures.



Older people

The incidence of adverse effects of gabapentinoids may be increased in older people, but this is not necessarily only age related. A 2010 analysis of 11 studies on the effectiveness and safety of pregabalin in older people with neuropathic pain found a dose-dependent risk of adverse events. Clinicians should only use pregabalin at the lowest effective dose for analgesia in older people, aiming for minimal adverse effects. Older people with reduced kidney function may be at risk of drug accumulation and toxicity. Polypharmacy also increases their risk of adverse effects.

Adverse effects of gabapentinoids

Although perceived as relatively safe drugs, gabapentinoids are associated with significant harms. Combining gabapentinoids with other sedative drugs increases the risk of adverse effects.

Gabapentinoids are centrally acting drugs and the most common adverse effects (in up to 30% of adults) are sedation and dizziness. Other common adverse effects include:

for pregabalin—nausea, vomiting, headache, bowel disturbance, diplopia, dysarthria, vertigo for gabapentin—vertigo.

A 2019 large population-based cohort study demonstrated that gabapentinoid use is associated with increased risk of suicidal

behaviour and suicide, unintentional overdose and serious injuries.

Gabapentinoid toxicity

Toxicity from gabapentinoids presents as central nervous system depression (ranging from drowsiness to coma) because of their inhibitory effects, and is worsened by concomitant use of other sedative drugs.

In the last 20 years in Australia, the incidence of accidental and deliberate gabapentinoid poisoning increased significantly. From 2012 to 2017 there was a tenfold increase in ambulance attendances to people with pregabalin toxicity, which coincided with increased prescribing and nonmedical use of pregabalin.

A retrospective study reported there were 887 fatalities involving a gabapentinoid between 2000 and 2020. Pregabalin was identified in 93% of cases and gabapentin in 73%. The vast majority (81%) of the deaths were accidental. Other drugs were detected in almost all people, most commonly opioids (90%), sedatives or hypnotics (77%) and antidepressants (60%)

Withdrawal from gabapentinoids

Gabapentinoid withdrawal symptoms can occur from 12 hours to 7 days after drug cessation. The most common signs and symptoms are listed in Box 2.

Box 2: Signs and symptoms of gabapentinoid withdrawal

- agitation, confusion and disorientation
- sweating, salivation
- tachycardia, hypertension
- dysarthria, tremor, myoclonus, asterixis, akathisia, seizure, status epilepticus
- behavioural disturbance, catatonia, psychosis
- Symptoms of gabapentinoid withdrawal
- headache
- anxiety, cravings
- gastrointestinal disturbance, nausea, vomiting, diarrhoea
- chills
- insomnia, fatigue
- Neonatal withdrawal has also been reported after maternal gabapentinoid use during pregnancy.

There are limited case reports and case series published about gabapentinoid withdrawal, which may overestimate its severity. NSW Health's clinical guidance on the management of withdrawal from alcohol and other drugs strongly recommends dose tapering in all people taking a gabapentinoid to limit withdrawal. Depending on the amount and duration of use, gradual dose tapering may be the most effective strategy and can be undertaken in either an inpatient setting over 5



to 7 days, or as an outpatient with a staged supply over 4 to 6 weeks (e.g. reduce the dose by 20% at weekly intervals until cessation). Simple symptomatic management is usually required for withdrawal symptoms.

Harm minimisation

There is limited evidence for harm-minimisation strategies specifically for gabapentinoids. When the indication for gabapentinoid treatment is unclear, particularly when there is a risk of adverse events, deprescribing is recommended. Deprescribing tools can help decision making. It is important to consider the risk of withdrawal, especially when high doses and long durations (more than 4 weeks) are involved (see above). Real-time prescription monitoring programs aim to track and manage use of drugs of addiction. Areas where prescription monitoring programs are vigorous have been associated with fewer deaths from drug toxicity compared to areas with weaker programs. Such programs may be useful to identify 'at-risk' prescriptions and reduce harms. Health professionals should familiarise themselves with local monitoring programs and the drugs they target

Conclusion

Use of gabapentinoids (including nonmedical use) has increased over the last 20 years. Clinicians should be aware of the limited approved indications for gabapentinoids. Caution is required when prescribing these drugs off label because there are significant risks of serious adverse events (including death), development of dependence and withdrawal symptoms on abrupt cessation. All people who are taking a gabapentinoid should be managed with dose tapering over days to weeks to prevent withdrawal.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/gabapentinoids-a-therapeutic-review.html>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



MÉDICAMENTS AGONISTES DU GLP-1 UTILISÉS DANS LE DIABÈTE ET LA PERTE DE POIDS : DÉPRESSIONS, IDÉES OU GESTES SUICIDAIRES ?

Fin octobre 2023, les données disponibles ne permettent pas d'exclure un lien de causalité entre la prise d'un agoniste du GLP-1 (le liraglutide (Saxenda° et Victoza°) et le sémaglutide injectable (Wegovy° et Ozempic°) ou oral (Rybelsus°)) et la survenue de dépressions, idées suicidaires, tentatives de suicide ou suicides.

Début juillet 2023, le Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament (PRAC) a décidé d'ouvrir une enquête sur les agonistes du GLP-1, à la suite de cas d'idées suicidaires et d'automutilation notifiés dans l'Union européenne, imputés à deux agonistes du GLP-1 autorisés dans la perte de poids et le diabète de type 2 : le liraglutide (Saxenda° et Victoza°) et le sémaglutide injectable (Wegovy° et Ozempic°) ou oral (Rybelsus°).

La plupart des essais comparatifs ayant évalué le liraglutide ou le sémaglutide chez les patients obèses ont exclu ceux ayant un antécédent dépressif ou suicidaire. Malgré ces exclusions, il y a eu un surcroît d'idées suicidaires et de tentatives de suicide chez les patients des

groupes liraglutide par rapport à ceux des groupes placebo.

Les résumés des caractéristiques (RCP) des spécialités contenant du liraglutide ou du sémaglutide destinées aux patients obèses mentionnent ce risque, depuis 2014 dans le cas du liraglutide.

Plusieurs centaines de cas de tentatives de suicide, d'idées suicidaires ou de suicides ont été recensés en Europe et aux États-Unis. Une étude à partir de données de notifications sud-coréennes a mis en évidence un signal de tentatives de suicide et de dépressions avec le liraglutide.

L'action centrale sur des récepteurs du GLP-1 hypothalamiques, à l'origine de la sensation de satiété, rend plausibles des effets psychiques.

En pratique, il est prudent de considérer que l'ensemble des agonistes du GLP-1 exposent à ce risque. Il est vraisemblable que les personnes obèses soient plus affectées que les patients diabétiques, l'obésité exposant elle-même à une souffrance psychique.

Élaboré par la Rédaction
©Prescrire 1er janvier 2024

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/67777/0/NewsDetails.aspx>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS: DANISH NESTED CASE-CONTROL STUDY

Background

Use of estrogen-containing menopausal hormone therapy has been shown to influence the risk of central nervous system (CNS) tumors. However, it is unknown how the progestin-component affects the risk and whether continuous versus cyclic treatment regimens influence the risk differently.

Methods and findings

Nested case-control studies within a nationwide cohort of Danish women followed for 19 years from 2000 to 2018. The cohort comprised 789,901 women aged 50 to 60 years during follow-up, without prior CNS tumor diagnosis, cancer, or contraindication for treatment with menopausal hormone therapy. Information on cumulative exposure to female hormonal drugs was based on filled prescriptions. Statistical analysis included educational level, use of antihistamines, and use of anti-asthma drugs as covariates. During follow-up, 1,595 women were diagnosed with meningioma and 1,167 with glioma. The median (first–third quartile) follow-up time of individuals in the full cohort was 10.8 years (5.0 years to 17.5 years). Compared to never-use, exposure to estrogen-progestin or progestin-only were both associated with increased risk of meningioma,

hazard ratio (HR) 1.21; (95% confidence interval (CI) [1.06, 1.37] $p = 0.005$) and HR 1.28; (95% CI [1.05, 1.54] $p = 0.012$), respectively. Corresponding HRs for glioma were HR 1.00; (95% CI [0.86, 1.16] $p = 0.982$) and HR 1.20; (95% CI [0.95, 1.51] $p = 0.117$). Continuous estrogen-progestin exhibited higher HR of meningioma 1.34; (95% CI [1.08, 1.66] $p = 0.008$) than cyclic treatment 1.13; (95% CI [0.94, 1.34] $p = 0.185$). Previous use of estrogen-progestin 5 to 10 years prior to diagnosis yielded the strongest association with meningioma, HR 1.26; (95% CI [1.01, 1.57] $p = 0.044$), whereas current/recent use of progestin-only yielded the highest HRs for both meningioma 1.64; (95% CI [0.90, 2.98] $p = 0.104$) and glioma 1.83; (95% CI [0.98, 3.41] $p = 0.057$). Being an observational study, residual confounding could occur.

Conclusions

Use of continuous, but not cyclic estrogen-progestin was associated with increased meningioma risk. There was no evidence of increased glioma risk with estrogen-progestin use. Use of progestin-only was associated with increased risk of meningioma and potentially glioma. Further studies are warranted to evaluate our findings and investigate the

influence of long-term progestin-only regimens on CNS tumor risk.

Author summary

Why was this study done?

Meningioma is the most common brain tumor, typically benign, while glioma is the most common malignant brain tumor. Meningioma is more common in women compared to men, whereas it is the opposite for glioma, suggestive of sex-related risk factors such as female sex hormones (estrogen and progestin).

Previous research found use of hormone therapy for menopausal symptoms to be linked to increased meningioma risk, but there are inconsistent findings regarding glioma risk. The influence of progestin (for perimenopausal bleeding disturbances) and different hormone therapies (continuous or cyclic) on brain tumor risk is currently unresolved.

What did the researchers do and find?

In a Danish nationwide population-based study, we included 789,901 women of whom 1,595 developed meningioma and 1,167 developed glioma during the study period from 2000 to 2018. Use of hormone therapies among the



women was evaluated through filled prescriptions.

Use of continuous, but not cyclic, estrogen-progestin therapy was associated with increased meningioma risk, but not of glioma.

Use of progestin-only was associated with increased meningioma risk and possibly also glioma.

What do these findings mean?

Findings from this study contribute with knowledge on how brain tumors may be affected by female sex hormones, particularly progestin. Future studies should further investigate the role of long-term progestin use on brain tumor risk.

Findings suggest cyclic menopausal hormone therapy as a safer treatment compared to continuous therapy regarding meningioma risk.

Due to little usage of transdermal hormone therapy among the included women, we were not able to investigate this administration form. This is an observational study; thus, unmeasured influences cannot be ruled out.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004321>

Met dank aan dr. Lesley Vander Ginst



Psychiatry

EFFICACY AND EFFECTIVENESS OF ANTIPSYCHOTICS IN SCHIZOPHRENIA: NETWORK META-ANALYSES COMBINING EVIDENCE FROM RANDOMISED CONTROLLED TRIALS AND REAL-WORLD DATA

Background

There is debate about the generalisability of results from randomised clinical trials (RCTs) to real-world settings. Studying outcomes of treatments for schizophrenia can shed light on this issue and inform treatment guidelines. We therefore compared the efficacy and effectiveness of antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia and estimated overall treatment effects using all available RCT and real-world evidence.

Methods

We conducted network meta-analyses using individual participant data from Swedish and Finnish national registries and aggregate data from RCTs. The target population was adults (age >18 and <65 years) with schizophrenia and schizoaffective disorder with stabilised symptoms. We analysed each registry separately to obtain hazard ratios (HRs) and 95% CIs for relapse within 6 months post-antipsychotic initiation as our main outcome. Interventions studied were antipsychotics, no antipsychotic use, and placebo. We compared HRs versus a reference drug (oral haloperidol) between registries, and between registry

individuals who would be eligible and ineligible for RCTs, using the ratio of HRs. We synthesised evidence using network meta-analysis and compared results from our network meta-analysis of real-world data with our network meta-analysis of RCT data, including oral versus long-acting injectable (LAI) formulations. Finally, we conducted a joint real-world and RCT network meta-analysis.

Findings

We included 90469 individuals from the Swedish and Finnish registries (mean age 45.9 [SD 14.6] years; 43025 [47.5%] women and 47467 [52.5%] men, ethnicity data unavailable) and 10091 individuals from 30 RCTs (mean age 39.6 years [SD 11.7]; 3724 [36.9%] women and 6367 [63.1%] men, 6022 White [59.7%]). We found good agreement in effectiveness of antipsychotics between Swedish and Finnish registries (HR ratio 0.97, 95% CI 0.88–1.08). Drug effectiveness versus no antipsychotic was larger in RCT-eligible than RCT-ineligible individuals (HR ratio 1.40 [1.24–1.59]). Efficacy versus placebo in RCTs was larger than effectiveness versus no antipsychotic in real-world (HR ratio 2.58 [2.02–3.30]). We found no

evidence of differences between effectiveness and efficacy for between-drug comparisons (HR ratio vs oral haloperidol 1.17 [0.83–1.65], where HR ratio >1 means superior effectiveness in real-world to RCTs), except for LAI versus oral comparisons (HR ratio 0.73 [0.53–0.99], indicating superior effectiveness in real-world data relative to RCTs). The real-world network meta-analysis showed clozapine was most effective, followed by olanzapine LAI. The RCT network meta-analysis exhibited heterogeneity and inconsistency. The joint real-world and RCT network meta-analysis identified olanzapine as the most efficacious antipsychotic amongst those present in both RCTs and the real world registries.

Interpretation

LAI antipsychotics perform slightly better in the real world than according to RCTs. Otherwise, RCT evidence was in line with real-world evidence for most between-drug comparisons, but RCTs might overestimate effectiveness of antipsychotics observed in routine care settings. Our results further the understanding of the generalisability of RCT findings to clinical



practice and can inform preferential prescribing guidelines.

Funding

None.

<https://www.bmj.com/content/383/bmj-2023-073908>

.....
Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst

Allergische reacties

ZE HEBBEN ALLE DRIE EEN ANGEL

Bijen, wespen en hommels behoren tot de familie van de Hymenoptera (vliesvleugelen) en hebben een angel waarmee ze gif in de huid kunnen achterlaten, dat op zijn beurt een lokale, toxische of anafylactische reactie kan uitlokken.

Etiologie en pathogenese

- Bij een steek van hymenoptera gaat het in Nederland meestal om 3 soorten: ***Apis mellifera*** (honingbij), ***Vespula germanica*** (gewone wesp) en in mindere mate ***Bombus terrestris*** (hommel):
 - Ze bezitten een angel met een klier die gif produceert, die opgeslagen wordt in een reservoir.
 - Wesp en hommel hebben een gladde angel die ze kunnen terugtrekken, vandaar dat ze meerdere keren kunnen steken.
 - Bijen daarentegen hebben een angel met weerhaakjes, die ze na het steken verliezen en waarna ze sterven, en daarom zal een bij minder snel steken!
- Bijen zijn het meest actief tussen maart en november:
 - Ze foerageren alleen op bloemen.
 - De meeste bijensteken komen dus in die tijd voor.

- Wespen foerageren op eten en drinken:
 - In de nazomer zijn de wespenvolken het grootst.
 - De meeste wespenteken komen voor tussen juni en september.
- Hommels zijn groter, kleuriger en hariger dan bijen en wespen:
 - Het gebeurt zelden dat ze steken.
 - Hommels worden in de (biologische) land- en tuinbouw gebruikt voor de bestuiving van bvb. tomaten in kassen.

Type reacties op hun gif

Lokale reacties

- Ze uit zich binnen enkele uren, waarbij er pijn, roodheid, zwelling en jeuk ontstaan op de plaats van de steek:
 - De intense lokale pijn wordt door mellitine veroorzaakt.
 - Ander toxines zorgen voor het massaal vrijkomen van o.a. histamine.
- Doorgaans neemt de ernst van een lokale reactie in enkele uren af, maar bij een steek op de tong of in de keelholte kan een levensbedreigende zwelling ontstaan.
- Een zogeheten 'ernstige lokale reactie' ontstaat bij 10% van de getroffensten:
 - Gaat bvb. om een zwelling van een gehele extremiteit.

- Deze reactie kan gepaard gaan met malaise en subfebrile temperatuur.
- De klachten kunnen een week aanhouden en soms verschijnen er 2-8 uur na de steek jeukende papels die een week lang aanwezig kunnen blijven.
- In de regel zijn zwellingen buiten de mondkeelholte niet gevaarlijk, maar ze kunnen wel hinderlijk zijn.
- Ze moeten niet met allergische reacties verward worden, immers lokale reacties, ook ernstige, zijn geen allergische reacties en worden dit ook niet na een volgende steek.

Toxische reacties

- Ze kunnen na een groot aantal steken optreden.
- 50-100 steken kunnen, naar schatting, zelfs leiden tot meervoudig orgaanfalen met shock, coma, acuut longfalen, hemolyse, rhabdomyolyse en nierinsufficiëntie.



Anafylactische reacties

- Dit zijn dus wel degelijk allergische reacties die zich over het ganse lichaam uitbreiden.
- Classificatie van allergische reacties gebeurt volgens de criteria van Müller:

Graad	Verschijnselen
0	Geen gegeneraliseerde verschijnselen
I	Jeuk, gegeneraliseerde urticaria, malaise
II	Zoals graad I, met tevens minimum 2 van de volgende symptomen: angio-oedeem, misselijkheid, buikpijn, braken, drukkend gevoel op de borst, duizeligheid
III	Zoals graad II, met tevens minstens 2 van de volgende symptomen: dysfagie, kortademigheid, stridor, dysartrie, heesheid
IV	Zoals graad III, met tevens minstens 2 van de volgende symptomen: cyanose, hypotensie, collaps, bewustzijnsverlies, incontinentie

- Dit is een belangrijke classificatie, vermits de aard en de ernst samenhangen met de prognose bij een volgende steek:
 - De anafylactische verschijnselen treden bij 70% van de patiënten binnen het kwartier op.
 - Bij slechts 2% gebeurt dit na een uur, maar er zijn ook zeldzame 'late-onset-reacties' beschreven tot 1-2 weken na de steek.
- IgE-allergeencomplexen zetten bij een acute anafylactische reactie mastcellen aan om tot degranulatie:
 - Hierdoor komen ontstekingsmediatoren vrij die vasoconstrictie en bronchoconstrictie geven.
 - Gaat o.a. om histamine, prostaglandine, leukotriënen en 'platelet activating factor'.
 - Daarnaast wordt de fibrinolyse geactiveerd.
- Er ontstaat een verhoogde permeabiliteit van het endotheel met als gevolg verlies van plasma, hypotensie en oedeem.
- Mensen zoals imkers, landbouwers, tuinders en hun familieleden, die vaak met bijen, wespen en hommels in contact komen, lopen meer risico op een ernstige systemische of anafylactische reactie:
 - Het aantal steken en de tijd tussen 2 steken spelen hierbij een rol.
 - Geldt ook voor de reactie op een voorafgaande steek, de reactie op een



vorige behandeling en de voorgeschiedenis, bvb. gebruik van bètablokkers en cardiovasculaire ziekten.

- Het overlijdensrisico hangt af van leeftijd en bestaand hart- en vaatlijden:
 - Er is geen relatie tussen de reactie op angelgif en het klassieke IgE-gemedieerde atopisch syndroom.
 - Er is ook geen duidelijke genetische predispositie.

Differentiaaldiagnose en epidemiologie

- Gaat om andere insectenbeten, zoals die van muggen, dazen of horzels.
- In de Nederlandse huisartsenpraktijk bedraagt de incidentie van insectensteken 14,9 per 1000 patiënten per jaar met een piek bij jonge kinderen:
 - Er sterven gemiddeld per jaar in Nederland 2-3 mensen door een anafylactische reactie na een bijen- of wespensteek.
 - Waarschijnlijk ligt het werkelijke aantal hoger vermits de samenhang tussen overlijden en insectenbeet niet altijd onderkend wordt.
- Insectenbeten zijn bij volwassenen in Europa de meest voorkomende oorzaak van anafylaxie.
- Na voedselallergie is dit bij kinderen de tweede meest voorkomende oorzaak.

Presentatie door de patiënt zelf

- Hij komt met een rode, pijnlijke, jeukende bult of bulten, opgetreden na een steek van een vliesvleugele.
- Er is soms sprake van een gezwollen lidmaat en algehele malaise, en een enkele keer van benauwdheid of andere tekens van een anafylactische reactie.
- Vaak vragen patiënten niet alleen naar de behandeling, maar ook naar de prognose.
- Vooral bij een ernstige lokale reactie zal de vraag zijn of een volgende steek niet nog heftiger of zelfs fataal kan zijn.

Anamnese

- Wel soort van insect heeft (waarschijnlijk) gestoken ?
- Is de angel verwijderd ?
- Plaats en aantal van de insectenbeten.
- Aard en ernst van de symptomen (zie de criteria van Müller).
- Welk is het verloop in de tijd en is er eventueel al een behandeling ingesteld ?
- Hoe was de reactie op eventuele vroegere steken ?
- Welke is het medicijngebruik (bètablokkers, ACE-remmers, corticosteroiden, antihistaminica) ?
- Beroep, hobby's (in verband met herhalingsrisico).

Lichamelijk onderzoek

- Wanneer er uitsluitend een lokale reactie opgetreden is, inspecteert men de steekplaats.
- Bij algemene verschijnselen beoordeelt men het ganse lichaam op urticaria, oedeem en erytheem, en gaat men na of er aanwijzingen zijn voor respiratoire of circulatoire problemen.

Aanvullend onderzoek

- Men kan met allergologisch onderzoek de diagnose 'anafylactische reactie' bevestigen, een onderzoek dat in de regel in de tweede lijn zal plaatsvinden.
- Advies geldt om de allergiediagnostiek niet eerder dan 6 weken na een anafylactische reactie te verrichten omdat de immunrespons na een initiële anafylactische reactie tijdelijk verminderd kan zijn.

Belang van eerste hulp

- De tijd waarop een angel verwijderd wordt, lijkt na een bijensteek belangrijk te zijn:
 - Hoe langer de angel blijft steken, des te meer en hoe dieper het gif ingespoten wordt.
 - Men moet de angel dus direct verwijderen ofwel het advies geven om de angel direct te verwijderen.
- Het lijkt minder belangrijk hoe dit gebeurt:
 - Het advies geldt om de angel te verwijderen met een scherp



voorwerp,(mesje, bankpasje, vingernagel) uit de huid te krabben, immers dit voorkomt meestal dat het gifzakje nog meer gif afgeeft.

- Verwijdert men met een pincet; waarbij er in de angel geknepen wordt, dan bestaat het risico van meerafgifte wel.
- Daarna zuigt men zo mogelijk het gif uit (ev. met een vacuümpompje), koelt men de plek en schrijft men zonodig een oraal NSAID voor.
- Wordt de plek goed gekoeld, dan heeft lokale applicatie van acetylsalicylzuur geen meerwaarde.
- Orale antihistaminica kunnen bij een uitgebreide lokale reactie zinvol zijn, maar in verband met sensibilisatie worden antihistaminicumbevattende smeersels ontraden.
- Het is van belang om bij een steek op de tong of in de keelholte goed te koelen met ijs en verder te handelen zoals bij een anafylactische reactie en dit geldt ook bij toxische reacties.

Lokale middelen

- Er kunnen verschillende middelen lokaal aangebracht worden om de pijn te verzachten en uitbreiding van de zwelling te voorkomen.
- Van geen van deze middelen is in wetenschappelijk onderzoek het effect aangetoond.

- Ook van lokale corticoïdcrèmes is de effectiviteit niet aangetoond.

Anafylaxie

- Binnen minuten of uren na een steek ontstaan urticaria, pruritis en angio-oedeem samen met 1 of meer van de volgende symptomen:
 - Hypotensie (of kenmerken daarvan bij kinderen)
 - Tekens van een bedreigde ademweg
 - Gastro-intestinale klachten
- In dat geval is de diagnose anafylaxie waarschijnlijk en moet men als volgt handelen:
 1. Geef adrenaline intramusculair, bel een ambulance, herhaal de gift adrenaline zo nodig elke 5-15 minuten.
 2. Geef zuurstof 10-45 L/min via een non-rebreating masker.
 3. Geef bij tekens van bronchoconstrictie salbutamol pufjes.
 4. Breng een infuusnaald in en spuit deze door met NaCl, geef bij tekens van shock een vochtbolus.
 5. Geef clemastine intraveneus of intramusculair.
- Deze aanpak geldt ook bij een steek in de mondholte.
- Men moet in afwachting van de ambulance overwegen om dexamethason intraveneus of intramusculair toe te dienen om een late reactie te voorkomen, maar dit heeft de

laagste prioriteit vermits de werking slechts na enkele uren intreedt.

- Uitvoering van intubatie bij glottisoedeem vereist veel ervaring en wordt dan ook niet aanbevolen voor de meeste huisartsen.
- Men moet erop bedacht zijn dat adrenaline aanleiding kan geven tot myocardische en ventriculaire ritmestoornissen.

Immuuntherapie

- Na het doormaken van een allergische reactie graad II of hoger, komt men in aanmerking voor hyposensibilisatie bij middel van subcutane immuuntherapie.
- Hyposensibilisatie kan men ook overwegen bij hoge expositie (bvb. bij imkers) en bij invaliderende angst voor herhaling:
 - Men geeft immuuntherapie subcutaan en de tijdsduur is doorgaans 3 jaar.
 - Opstarten gebeurt in de tweede lijn, en mits de huisarts voldoende ervaring en bekwaamheid heeft, kan deze de onderhoudsbehandeling geven.

Wanneer verwijzen ?

- Na het nemen van noodmaatregelen moeten patiënten die in mond of keelholte gestoken zijn acuut naar de dienst Spoedgevallen van de dichtstbijzijnde kliniek vervoerd worden, en dat geldt ook voor patiënten met een toxische (> 50 steken) of anafylactische reactie.
- Men verwijst patiënten die voor hyposensibilisatie in aanmerking komen in



een later stadium naar een allergoloog of gespecialiseerd centrum.

Preventie en voorlichting

- De kans op een steek neemt af bij in acht name van de volgende adviezen:
 - Draag bij het tuinieren en verwerken van afval handschoenen, en loop niet op blote voeten.
 - Draag gesloten kleding en schoeisel.
 - Vermijd felle kleuren en bloemmotieven.
 - Vermijd sterk geurende parfum, aftershave en shampoo.
 - Ga niet eten, drinken en koken in de buitenlucht.
 - Drink zeker niet uit blikjes of gekeurde flesjes, waarin insecten niet zichtbaar zijn.
 - Sla niet naar insecten, want dit stoort ze in hun vliegpatroon en moedigt ze aan tot steken.
 - De scherpe geur van alcohol of zweet kan insecten irriteren, en een geïrriteerd insect vliegt harder dan een mens kan lopen, dus zorg ervoor om deze insecten niet te prikkelen.

- Het is naast deze maatregelen van belang dat mensen die een anafylactische reactie doorgemaakt hebben een SOS-kaartje en een noodset bij zich dragen:
 - Er zitten een vacuümpompje, een antihistaminicum en een adrenaline-autoinjector (EpiPen) in de noodset.
 - Demonstreer de noodset en laat de patiënt net zolang oefenen tot het perfect loopt.
 - Vermijd de toediening van bètablokkers.
- Tenzij ze in de mond-keelholte optreedt, is een ernstige lokale reactie hinderlijk, maar ongevaarlijk.
- Het risico op een toekomstige algemene allergische reactie verhoogt niet door een (uitgebreide) lokale reactie op een insectenbeet en vormt geen indicatie voor het in huis hebben van een EpiPen.
- Bij een uitgebreide lokale reactie is er ook geen aanvullend onderzoek of immunotherapie nodig.
- Ter preventie van ernstige (anafylactische, veelal IgE-gemedieerde) reacties blijkt hyposensibilisatie met zuiver insectengif effectief te zijn.

- Wanneer er een ernstige reactie optreedt na een bijen- of wespensteek, is verwijzing naar een allergoloog of andere deskundige voor preventieve immunotherapie dus noodzakelijk.

Tenslotte

- Immunotherapie lijkt in een meta-analyse van 6 RCT's in staat om allergische systemische reacties op insectenbeten te voorkomen, uitgebreide lokale reacties te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren.
- Immunotherapie geeft wel een risico (> 10%) op systemische reacties.

Huisarts & Wetenschap juni 2023 pag. 54-59.

Met dank aan dr. Willy Storms



Neonatologie

WACHTEN MET AFNAVELEN: EEN GOEDE OPTIE ?

Bekende en minder bekende zorgprofessionals hebben door de eeuwen heen aangegeven dat onmiddellijk afnavelen na de geboorte niet in het voordeel van de pasgeborene is: onder verloskundigen was en is wachten met afnavelen dan ook (al heel lang) gangbaar.

Korte historiek

- Wanneer vroegtijdig afnavelen de norm was, is niet helemaal duidelijk:
 - Men weet wel dat dit gepaard ging met een toename van ziekenhuisbevallingen onder begeleiding van een obstetricus in het begin van de 20e eeuw.
 - Het gebruik van placentair bloed als transfusiebloed voor volwassenen heeft daarnaast het vroegtijdig afnavelen in de hand gewerkt.
- Er was Virginia Apgar:
 - Zij zette met haar score de evaluatie van de pasgeborene beter op de kaart.
 - Ze gaf aan dat een intacte navelstreng het steriele veld waarop de pasgeborene wordt opgevangen, alleen maar zou contamineren.
- Vroeg afnavelen werd later gezien als onderdeel van actief management van het nageboortetijdperk, om maternaal bloedverlies na de geboorte te voorkomen.

- Een meta-analyse toonde echter aan dat er tussen vroeg of laat afnavelen geen verschil was in maternaal bloedverlies.

Gezondheidswinst bij wachten met afnavelen

- Alvorens het beleid van direct afnavelen gecorrigeerd werd, is er wel wat tijd overgegaan:
 - In de jaren 70 toonden onderzoeken al aan dat wachten met afnavelen voor een extra hoeveelheid bloed vanuit de placenta naar de pasgeborene zorgt.
 - Men spreekt ook van 'placentaire transfusie', iets wat voor de baby voordelig is.
- Uit meta-analyses van studies in de laatste twee decennia blijkt dat wachten met afnavelen (> 30 s) voordelen heeft in vergelijking met onmiddellijk afnavelen (0-30 s).
- Bij bijna of geheel voldragen pasgeborenen was er de volgende gezondheidswinst:
 - Er was een hoger geboortegewicht, een hogere hematocriet en het minder vaak voorkomen van anemie en ijzergebrek.
 - Vroeggeborenen hadden daarnaast een grotere kans op overleving en een hogere hematocriet met minder bloedtransfusies.

- Er was bij hen tevens een daling in hersenbloedingen waargenomen.
- Voldragen pasgeborenen die later afgenaveld worden, vertonen wel een hoger risico op hyperbilirubinemie, waarvoor fotherapie nodig is.
- Hieruit volgde ook de aanbeveling om bij pasgeborenen die geen hulp bij de ademhaling nodig hebben, minstens 60 seconden met afnavelen te wachten als de klinische toestand dit toelaat.
- Er moet direct worden afgenaveld bij noodzaak tot stabilisatie of reanimatie.

Fysiologisch afnavelen

- Men schrijft de gezondheidsvoordelen van het wachten met afnavelen namelijk toe aan het concept 'placentaire transfusie':
 - Deze kan tot 5 minuten na de geboorte plaatsvinden met een netto verplaatsing van 28 ml/kg bloed naar de pasgeborene.
 - Er ontbreekt echter tot op heden een wetenschappelijke verklaring voor dit concept.
 - Zwaartekracht en uteruscontracties zijn niet de drijvende krachten achter de transfusie.



- Drukverandering bij spontane beademingen lijkt wel een rol te kunnen spelen.
- Dit zou betekenen dat men idealiter met afnavelen moet wachten totdat er spontane ademhaling op gang gekomen is.
- Maar wachten met afnavelen totdat de spontane ademhaling op gang gekomen is, heeft nog een ander, wellicht groter, voordeel zoals gebleken is uit dierexperimenteel onderzoek:
 - Afnavelen nog vooraleer de longen luchthoudend zijn en de longdoorbloeding is toegenomen, leidt tot een drastische afname van het hartminuutvolume.
 - Gelijktijdig gaat dit gepaard met een toename van de perifere weerstand.
- Voor de bloedcirculatie van de pasgeborene is dit nadelig en maakt de kans op hypoxie groter:
 - De circulatie herstelt pas als de longen luchthoudend zijn geworden en de longdoorbloeding is toegenomen.
 - Men kan deze schommelingen voorkomen wanneer met afnavelen gewacht wordt totdat de longen luchthoudend zijn.
- Het lijkt vanuit fysiologisch oogpunt verstandiger om met afnavelen te wachten totdat de longen luchthoudend zijn:
 - Dit houdt in dat het moment van afnavelen niet door een vast tijdstip bepaald wordt.

- Wordt wel bepaald door de fysiologische veranderingen die zich voltrekken en die qua tijdsduur per pasgeborene kunnen variëren.
- Dit wordt fysiologisch afnavelen genoemd.
- Bij gezonde pasgeborenen die zelfstandig door de transitie komen en direct beginnen met ademen na de geboorte, zal dit geen probleem vormen.
- Als er met afnavelen gewacht wordt om pasgeborenen het voordeel van placentaire transfusie te geven, zal de longaeratie zeer waarschijnlijk al hebben plaatsgevonden.
- Bij hypoxische à terme pasgeborenen en bij premature pasgeborenen doet zich een andere situatie voor:
 - Ze hebben, elk met hun eigen reden, hulp nodig om door de transitie te komen.
 - Ze hebben dus beademing nodig om longaeratie te bewerkstelligen.

Fysiologisch afnavelen bij vroeggeborenen

- Onderzoekers uit Australië hebben recent wel geprobeerd om fysiologisch afnavelen na te streven:
 - Er werden premature en à terme pasgeborenen die bij de geboorte niet ademden gerandomiseerd voor direct of fysiologisch afnavelen.
 - Voor het afnavelen werden de pasgeborenen beademd, of dit nu fysiologisch afnavelen was of standaard direct na de geboorte.

- De hartactie in de eerste minuten was de primaire uitkomst, maar daarin werd er geen verschil aangetoond:
 - Was tegen de verwachting in, maar kon heel goed verklaard worden.
 - Er bleek achteraf immers dat de meeste geïncubeerde pasgeborenen in beide groepen bij het ademen geen hulp nodig hadden.
- De ademhaling van deze groep pasgeborenen kwam al goed op gang alvorens beademing gegeven werd.
- De onderzoekers kozen voor een pragmatische benadering, zo kon de vertaling van fysiologisch afnavelen naar de kliniek gemaakt worden in iedere setting:
 - De pasgeborenen werden op de dij van de moeder gestabiliseerd.
 - Er kwam geen speciale reanimatietafel aan te pas.
- De vraag blijft of pasgeborenen adequaat gestabiliseerd of gereanimeerd kunnen worden op de dij van de moeder omdat in de studie pasgeborenen opgevangen werden die weinig hulp nodig hadden:
 - Dit is zeker de vraag bij premature pasgeborenen, waarbij gebleken is dat het geven van maskerbeademing lastig kan zijn en zeer nauw luistert.
 - Als men zich daarbij ook nog realiseert dat hypothermie voorkomen moet worden, dan is het van groot belang dat een pasgeborene alle zorg kan krijgen zoals die op een standaard reanimatietafel gegeven kan worden.



- Inmiddels zijn er klinische studies uitgevoerd die aantonen dat het veilig en haalbaar is om fysiologisch afnavelen toe te passen bij vroeggeborenen.
- De pasgeborene kan met een speciale reanimatietafel aan de navelstreng gestabiliseerd worden.
- Er wordt op dit ogenblik een landelijke studie ABC3 (Aeration, Breathing, Clamping) uitgevoerd, waar alle derdelijns perinatale centra in Nederland aan deelnemen:
 - Pasgeborenen worden in deze studie na 30 weken zwangerschapsduur gerandomiseerd voor fysiologisch afnavelen of verlaat afnavelen (30-60 s).
 - Hierbij wordt gekeken naar de gezondheidswinst.
 - Men verwacht dat de resultaten eind 2023 bekend zullen zijn.
- Op dit ogenblik wordt fysiologisch afnavelen ook bij andere groepen pasgeborenen onderzocht, waarbij men verwacht dat de longaeratie na geboorte verlaat zal zijn, zoals pasgeborenen met een congenitale hernia diafragmatica.

‘Cord milking’

- Voor pasgeborenen die direct afgenaveld moeten worden zou het melken van de navelstreng een goed alternatief bieden:
 - Het zogenaamd ‘cord milking’ kan een transfusie opleveren zonder de stabilisatie uit te stellen.
 - Maar er is wetenschappelijk bewijs dat ‘cord milking’ zorgt voor grote fluctuaties in de bloeddruk en cerebrale bloedflow en dat deze ingreep potentieel nog schadelijker is dan onmiddellijk afnavelen.
- In een recente studie werd ‘cord milking’ met afnavelen vergeleken:
 - Halverwege moest deze gestaakt worden wegens een significante toename van ernstige intraventriculaire bloedingen bij pasgeborenen die na 28 weken zwangerschap ingeloot waren voor ‘cord milking’.
 - Het melken van de navelstreng is voor deze vroeggeborenen geen goed alternatief voor fysiologisch afnavelen en dit wordt dan ook niet aanbevolen.

Besluit

- Al veel langer zagen verloskundigen dat wachten met afnavelen gezondheidswinst oplevert:
 - Helemaal duidelijk is het mechanisme nog niet, maar onmiskenbaar is er sprake van een placentaire transfusie.
 - Of afnavelen voortaan fysiologisch bepaald moet worden, zal door lopende studies aangetoond moeten worden.
- Als men de pasgeborene aan de navelstreng kan opvangen en er met afnavelen gewacht kan worden, dan zal ook de pasgeborene die hulp nodig heeft profiteren van een stabielere hemodynamische transitie en van een placentaire transfusie.
- Hier zou dan wel moeten gelden dat alle standaardzorg aan de pasgeborene gegeven kan worden die nodig is voor stabilisatie of reanimatie.

Ned Tijdschr Geneeskd 29 juni 2023 pag. 14-18.

Met dank aan dr. Willy Storms



Obesitas

KANSRIJKE INTERVENTIES TER PREVENTIE VAN OBESITAS

Deels is de bestaande obesitasepidemie het resultaat van een ongezonde voedselomgeving en men kan zich afvragen wat de overheid kan doen om deze laatste gezonder te maken.

Een paar cijfers en bedenkingen

- Eén op de drie volwassen Nederlanders vertoonde in 1990 matig of ernstig overgewicht en in 2021 ging het om de helft van de bevolking:
 - Sinds 1990 is ook het percentage volwassen Nederlanders met obesitas (ernstig overgewicht) verdubbeld van 7% naar 14%.)
 - Door hun hoge ziektelast en zorgkosten vormen obesitasgerelateerde aandoeningen zoals DM type II, hart- en vaatziekten, verschillende typen kanker, artrose, onvruchtbaarheid, astma en psychische aandoeningen type depressie en angststoornissen een groot gezondheidsprobleem.
- De lasten zijn bovendien ongelijk verdeeld:
 - Vaker hebben mensen met een lagere sociaal-economische positie (SEP) een ongezonder gewicht dan mensen met een hogere SEP.
 - Een combinatie van factoren kan hiervoor verantwoordelijk zijn, zoals

een lager besteedbaar inkomen, minder bestaanszekerheid en meer ervaren stress.

- De laatste jaren is er veel vooruitgang geboekt in de behandeling van obesitas:
 - Er zijn momenteel o.a. verschillende erkende gecombineerde leefstijlinterventies en gewichtsverlagende medicijnen die vanuit de basisverzekering (onder voorwaarden) vergoed worden.
 - Er zijn naast deze individuele behandeling – of zorggerelateerde preventie – ook collectieve preventieve maatregelen nodig ter voorkoming van obesitas.

Voedselomgeving

- Bij het ontstaan van de obesitasepidemie heeft de veranderende voedselomgeving een belangrijke rol gespeeld en daarmee is dit een aandachtsgebied voor collectieve preventieve maatregelen:
 - Het aantal afhaal- en thuisbezorgopties in Nederland is tijdens de laatste 15 jaar bvb. met 120% toegenomen.
 - Het aantal gezondere voedselaanbieders zoals groenteboeren is daarentegen met 24% afgenomen.

- Ongezonder voedsel is makkelijk verkrijgbaar en goedkoop en men maakt er veel reclame voor:
 - Slechts 20% van het aanbod en 20% van de aanbiedingen vallen momenteel binnen de Nederlandse voedingsrichtlijnen.
 - Slechts 7% van het voedselaanbod van restaurants en afhaalzaken valt binnen de Nederlandse voedselrichtlijnen.
- De prijsverhouding tussen gezonde en ongezonde voeding is bovendien uit balans.
- Een voedingspatroon dat aan de Nederlandse voedingsrichtlijnen voldoet blijkt 24% duurder te zijn dan een gemiddeld (ongezonder) voedingspatroon.
- Er zijn enerzijds incidentele initiatieven van wetenschappers en gemotiveerde voedselaanbieders waarbij gezonde keuzes bvb. makkelijker gemaakt worden door middel van ‘nudging’ (= kleine duwtjes in de goede richting, bvb. een voedselkeuzelogo) of prijsmaatregelen.
- Anderzijds zijn er 2 structurele oplossingen voor de ongezonde voedselomgeving:
 - De eerste is zelfregulering door de voedingsindustrie.
 - De tweede is regulering door de overheid.



Zelfregulering:

- Aan de preventie van obesitas kunnen producenten op hun eigen manier bijdragen:
 - Kan bij middel van productherformulering zodat er minder suiker, zout, vet en energie in producten zit.
 - Kan ook door minder reclame te maken voor ongezonde producten
 - Verschillende bedrijven hebben in respons op toenemende ziektelast van obesitas ook zulke beloftes gedaan
- Het is daarbij wel belangrijk dat die beloftes industriebreed gedaan worden.
- Analyses binnen het Nudge-onderzoek bevestigen het volgende:
 - Individuele voedselaanbieders vinden het een te groot commercieel risico om impactvolle gezondheidsbevorderende veranderingen door te voeren als hun concurrenten hier niet aan meedoen.
 - Daarom is er binnen het Nationaal Preventieakkoord gebruikgemaakt van collectieve zelfregulerende afspraken.
- Zelfreguleringsafspraken blijken in de praktijk echter niet erg effectief te zijn:
 - Dat komt volgens onderzoek van de Europese consumentenbond BEUC vooral omdat de gemaakte afspraken vaak niet concreet zijn en niet gecontroleerd worden.

- Afspraken over minder reclame voor ongezonde producten die op kinderen gericht zijn gaan o.a. vaak alleen over producten (bvb. hamburgers) en niet over merken (bvb. McDonalds).
- Anderzijds leggen kinderen reeds vanaf jonge leeftijd associaties tussen merken en hun producten.
- Uit de voortgangsrapportage over het Nationaal Preventieakkoord van het RIVM blijkt ook dat er onvoldoende vooruitgang geboekt is na 2 jaar:
 - Conclusie van het RIVM is dat het aantal mensen met overgewicht en obesitas zal blijven toenemen.
 - Dat zal gebeuren als er geen extra maatregelen genomen worden boven op de gemaakte afspraken en beleidsdoelen in het Nationaal Preventieakkoord.

Overheidsregulering

- Er bestaat een pakket aan maatregelen die de Wereldgezondheidsorganisatie heeft aanbevolen, waarvan de overheid gebruik kan maken en die door het RIVM systematisch zijn samengevat.
- Er zijn een aantal voorbeelden van maatregelen die kunnen bijdragen aan een gezondere voedselomgeving en de preventie van obesitas:
 - Belastingheffing op ongezonde voeding en verlaging van de btw op groenten en fruit.

- Voedingslogo's en inperking van reclames voor ongezonde voeding en promotie van gezonde producten.
- De Nederlandse overheid heeft juridisch gezien op basis van o.a. artikel 22 van de Grondwet en het Verdrag inzake economische, sociale en culturele rechten de taak om de voedselomgeving zodanig in te richten dat die voldoet aan de verplichtingen van het recht op voedsel en de bevordering van de volksgezondheid.
- Voor deze maatregelen bestaat er voldoende wetenschappelijke grondslag.
- In 2019 is bvb. de marketing voor ongezond aanbod in het openbaar vervoernet van Londen aan banden gelegd:
 - Voor producten die veel vet, suiker en zout bevatten, mag er geen reclame meer worden gemaakt.
 - De aankoop van het aantal kilocalorieën (kcal) per huishouden daalde na dit verbod met 7%.
- Na de invoering van de calorielogo's op verse en verpakte broodjes en bakkerijproducten in de supermarkt gebeurde het volgende:
 - Het aantal gekochte kcal per transactie daalde met 2-11%.
 - Bleek daarnaast dat de introductie van de calorielogo's de fabrikanten van de verse broodjes gestimuleerd had om de portiegrootte te verkleinen.
 - Hierdoor was het aantal kcal per portie gemiddeld met circa 27% afgenomen.



- Met zulke beleidsmaatregelen creëert men een gelijk speelveld voor alle voedselaanbieders, zodat een structurele aanpassing van de voedselomgeving niet belemmerd wordt door zorgen om concurrentiepositie en commercieel succes.
 - Hierbij lijkt een combinatie van maatregelen essentieel:
 - Een voorbeeld ter zake is Chili dat op de voorzijde van productverpakkingen waarschuwinglabels implementeerde, reclamebeperkingen op ongezonde producten en een verbod op de verkoop van ongezonde producten op school.
 - Uit een longitudinale evaluatie van de aankopen van 2381 gezinnen bleek dat het aantal aangekochte kcal met 4% daalde.
 - De oorzaak van deze daling lag bij een afname met 24% van het aantal aangekochte ongezonde producten en een toename met 13% van het aantal aangekochte gezonde producten.
 - Dit lijken op het eerste zicht kleine veranderingen, maar wanneer zulke collectieve maatregelen breed ingezet worden, kan dit leiden tot een impactvolle verschuiving in de volksgezondheid:
 - Zo is er een modelleringsstudie op basis van marketingrestricties in het openbaar vervoernetwerk van Londen dat suggereert dat deze strategie na één jaar kan resulteren in een verlaging met 5% van het aantal mensen met obesitas in Londen.
 - Dit kan jaarlijks op lange termijn leiden tot een lagere incidentie van het aantal nieuwe DM-patiënten en hart- en vaatpatiënten in Londen.
 - Er is dan een te verwachten piek drie jaar na de invoer van de marketingsrestricties, namelijk 2875 minder DM-patiënten en 1915 minder nieuwe hart- en vaatpatiënten.
 - Voor de preventie van obesitas heeft de landelijke overheid dus talloze mogelijkheden:
 - Op lokaal niveau kan er ook gewerkt worden aan een gezondere voedselomgeving.
 - Het bleek recent echter dat gemeentes maar beperkte juridische mogelijkheden hebben om een gezonde voedselomgeving te realiseren en te waarborgen.
- Barrières voor effectief overheidsbeleid**
- Onafhankelijke experts oordeelden in de recente Healthy Environment Policy Index (Food-EPI) dat de inzet van preventieve beleidsmaatregelen door de overheid in Nederland achterblijft in vergelijking met die in andere Europese landen:
 - The Lancet Commission on Obesity schetste in 2019 al dat de huidige impasse in het terugdringen van de obesitasepidemie enerzijds te wijten is aan gebrek aan politieke wil en anderzijds aan de activiteiten van commerciële voedingsbedrijven.
 - Uit het Food-EPS-onderzoek blijkt alsook dat Nederland zwak scoort op de beperking van commerciële invloeden op beleidsontwikkeling.
 - Voedingsbedrijven oefenen inderdaad invloed uit op de vraag of er beleidsmaatregelen ingevoerd worden, en zo ja, de welke:
 - Zo maken ze bvb. gebruik van lobbyactiviteiten om over de gezondheidseffecten van hun producten twijfel te zaaien.
 - Ze sturen aan op zelfregulering.
 - Ze promoten ineffectieve alternatieve oplossingen, zoals strategieën gericht op educatie of het bevorderen van bewegen.
 - Ze zetten voedselregulatiebeleid weg als ‘betutteling’.
 - Hiermee proberen ze de publieke opinie te beïnvloeden en het wetgevingsproces te vertragen.
 - Internationale vrijhandelsovereenkomsten, die voor grote voedingsbedrijven voordeel opleveren, verkleinen de kans dat effectieve maatregelen zoals restricties op kindermarketing ingevoerd worden, zoveel blijkt uit een recente internationale studie.
 - Van oudsher heeft Nederland een sterke handelscultuur en een liberaal politiek klimaat:



- Men gaf de afgelopen jaren de voorkeur aan zelfregulering en samenwerking met de voedingsindustrie.
- Dit is voor een deel te wijten aan commerciële invloeden op de beleidsontwikkeling.
- Een voorbeeld: het Nationaal Preventieakkoord schrijft voor dat supermarkten gezonde producten moeten promoten, maar geeft niet aan hoe dit kan gedaan worden en hoe deze acties gemonitord gaan worden.
- Het valt lastig om culturele en politieke factoren te veranderen, maar 't is niet onmogelijk:
 - Zo liet het alcoholbeleid recentelijk een zeer gunstige ontwikkeling zien.
 - In oktober 2022 staakte de Nederlandse staatssecretaris van Volksgezondheid het overleg met de alcoholindustrie over het voorkomen van alcoholmisbruik omwille van onoverbrugbare verschillen.
- De alcoholindustrie wilde dat alcohol juist op meer plekken verkocht mag worden, terwijl gezondheidsorganisaties pleitten voor verminderde beschikbaarheid van alcohol, een maatregel die de WHO aanbeveelt.
- Met dit voorbeeld creëert men de suggestie dat toekomstig overheidsbeleid ter preventie van obesitas onder voldoende druk vrij moet kunnen worden van commerciële invloeden, bvb. door een verenigde gezondheidslobby.
- Bij overheidsbeleid is het, net als bij zelfregulering, ook vereist dat beleidsimplementatie gemonitord wordt, en dat aan gebrek aan implementatie consequenties heeft.

Besluit

- Aan het terugdringen van de prevalentie van obesitas kan het gezond maken van de voedselomgeving een belangrijke bijdrage leveren.
- Hiervoor lijkt de meest kansrijke route via overheidsbeleid te lopen:
 - Hierbij kan de overheid gebruik maken van financiële prikkels, de inperking van prijsacties en marketing van ongezonde producten.
 - Het kan ook ongezonde producten bij kassa's verbieden, naast beperking van het ongezonde aanbod in de winkel.
- Vereiste is dan wel dat commerciële invloeden op dit beleid beperkt moeten worden, wat men kan bewerkstelligen door meer aandacht voor deze invloeden en benoeming ervan.

Ned Tijdschr Geneeskd 06 juli 2023 pag. 20-24.

Met dank aan dr. Willy Storms



Urologie

HEBBEN ASYMPTOMATISCHE PATIËNTEN BAAT BIJ SCREENING OP TESTISKANKER ?

De meest voorkomende kanker bij jonge mannen is testiskanker, wat recent (eind 2022) leidde tot een oproep om maandelijks een zelfonderzoek te doen, maar er zijn bij deze campagne wel wat kanttekeningen te plaatsen.

Korte situering

- Het Erasmus MC Kanker instituut startte eind 2022 dus een campagne voor het maandelijks 'checken van je ballen', het Ballenalarm:
 - Gaat om een oproep tot periodiek zelfonderzoek, gericht aan asymptomatische mannen in de algemene bevolking.
 - Is een oproep tot screening van testiskanker.
- Er worden 3 argumenten vermeld in het begeleidend bericht om de campagne te onderbouwen:
 - Geen van deze 3 beweringen wordt door wetenschappelijk bewijs ondersteund.
 - Dit is een kwalijke zaak, omdat alzo een vals gevoel van effectiviteit en veiligheid gewekt wordt tegen nog onbekende kosten in zowel financieel als emotioneel opzicht.

- De huisartsen zijn overigens bij deze campagne niet betrokken:
 - Het ontbreken van die betrokkenheid ondergraaft de autoriteit van zowel urologen als huisartsen.
 - Het zijn immers juist deze disciplines die dienen samen te werken om een campagne te laten slagen, als deze mocht zinvol blijken te zijn.

Eerste bewering

- Deze luidt als volgt: 'Het aantal mannen met zaadbalkanker is de afgelopen 25 jaar verdubbeld. Per jaar krijgen 800 – vaak jonge mannen tussen de 15 en 40 jaar – kanker van hun zaadballen. En dat aantal loopt nog altijd op.'
- Deze laatste bewering is onjuist:
 - De data van de afgelopen negen jaar van het Integraal Kankercentrum Nederland laten namelijk zien dat de incidentie van testiscarcinoom niet oploopt.
 - De incidentie blijft sinds 2014 nagenoeg stabiel rond de 5,1 per 100.000.
- Om veranderingen over een langere periode goed te kunnen duiden is het noemen van absolute getallen sowieso niet zinvol:

- Men moet die veranderingen corrigeren voor de toename van de bevolking en daarvoor gebruikt men meestal de 'European standardized rate'.
- Men kan met deze correctie zien dat de incidentie van nieuw ontdekte testiskanker gestegen is t.o.v. 25 jaar geleden, van 2,93 (in 1998) naar 5,17 (in 2021) per 100.000 mannen, een toename van 76%.
- Gaat inderdaad om een toename, maar nog altijd ongeveer een kwart minder dan de beweerde 'verdubbeling' (= een toename met 100%).

Tweede bewering

- Gaat om een oproep tot systematisch zelfonderzoek: 'Mannen doen er daarom verstandig aan hun testikels elke maand te controleren op knobbeltjes.'
- Immers, zo luidt dan de tweede bewering: 'Zaadbalkanker moet in een zo vroeg mogelijk stadium worden ontdekt om uitzaaiingen voor te zijn.'
- Voor de gemiddelde leek klinkt dit plausibel, maar is dat ook bewezen juist?
 - Leidt vroege opsporing tot verminderde mortaliteit?



- Leidt deze tot verbetering van kwaliteit van leven, maar ook tot verslechtering van kwaliteit van leven bij foutpositieve uitslagen ?
- Om één geval van teelbalkanker per jaar te voorkomen:
 - Hoeveel mannen moeten hun teelballen elke maand onderzoeken ?
 - Is eenmaal per 2 of per 6 maanden ook voldoende ?
- Hoeveel consulten levert deze campagne op bij de huisarts en hoe vaak zal het blijken te gaan om benigne gezwellen ?
- Welke zijn de kosten van de toename in aanvullende diagnostiek en wegen die kosten op tegen de gezondheidswinst ?
- Voldoet deze screening kortom aan de criteria zoals die door Wilson en Junger en de WHO internationaal vastgesteld zijn ?
- Een eerste blik leert ons het volgende:
 - De kans voor een man om testiskanker te krijgen ligt zeer laag (per jaar +/- 5 op 100.000).
 - De sterfttekans ligt nog veel lager (per jaar ongeveer 1,3 per miljoen).
- Tellen we dit op bij een overlevingspercentage van 96% in de periode 2011-2020, dan rechtvaardigt dit gunstig profiel van testiskanker geen screening:
 - Een eventuele winst aan overleving zal namelijk marginaal zijn.
 - Door verhoogde kans op foutpositieve uitslagen zal dit gepaard gaan met forse

overdiagnostiek, onzekerheid, kosten en overbehandeling van gezonde jonge mannen.

Hoe effectief is het zelfonderzoek ?

- Vooralnog levert wetenschappelijk onderzoek geen aanwijzingen voor de effectiviteit van systematisch zelfonderzoek naar testiskanker:
 - Over dit onderwerp concludeerde de laatste Cochrane-review in 2011 dat er geen RCT's gepubliceerd zijn die de effectiviteit van screening op testiskanker aantonen.
 - Enkel risicogroepen, zoals familiair voorkomende testiskanker en cryptorchisme, kunnen daar baat bij hebben.
 - Het is echter niet duidelijk hoe vaak en hoe lang deze mannen dit zelfonderzoeken dienen uit te voeren.
- In haar database heeft de Federatie Medisch Specialisten geen richtlijn opgenomen over testiskanker.
- Een Europese richtlijn voor urologen uit 2022 is er wel, en hierin zijn de sporadische RCT's verwerkt die na de Cochrane-review van 2011 gepubliceerd zijn:
 - Conclusie van de Europese richtlijn is dat er 'geen hooggradig bewijs is om screeningsprogramma's op testiskanker te ondersteunen.'
 - Verdere conclusie is dat het 'screenen van asymptomatische patiënten geen

behandelwinst oplevert door testiskanker in een vroeg stadium op te sporen'.

Derde poging ter argumentering

- De urologen van Erasmus MC maken een vergelijking met zelfonderzoek van borsten:
 - 'Zo'n zelfonderzoek – veel vrouwen doen dat al decennialang trouw met hun borsten – is van groot belang'.
 - Dit is echter geen steekhoudend argument.
- Zelfonderzoek bij vrouwen zonder risicofactor (familiaal voorkomen bij eerstegraads bloedverwanten, zelf doorgemaakte kanker) is niet effectief gebleken.
- De Federatie Medisch Specialisten stelt klaar en duidelijk:
 - 'Periodiek borstonderzoek wordt niet aanbevolen als methode om sterfte aan mammacarcinoom te verminderen'.
 - Al lang wordt zelfonderzoek van de borsten aan het algemeen publiek zonder risicofactoren niet meer aangeraden.
- In zijn publieksvoorlichting stelt het KWF duidelijk: 'Onderzoek jezelf niet te vaak. Geleidelijke veranderingen vallen dan juist minder goed op'.
- KWF = Koningin Wilhemina Fonds voor de Nederlandse Kankerbestrijding



Verdere beschouwing

- Er zijn dus bij deze campagne de nodige kanttekeningen te plaatsen:
 - De kwalificaties ‘verdubbeling’ en ‘oplopende aantallen’ van testiskanker kloppen niet.
 - Op basis van grondig wetenschappelijk onderzoek stellen 2 gerenommeerde organisaties dat testisscreening bij middel van zelfonderzoek niet effectief is.
 - Vermits gezaghebbende organisaties in Nederland zelfonderzoek afraden, gaat de opportunistische vergelijking met zelfonderzoek van borsten niet op.
- Thuisarts.nl is het platform voor evidencebased informatie over gezondheid voor de algemene bevolking en laat het volgende zien:
 - De makers van deze website – het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Federatie Medisch Specialisten en de Patiëntenfederatie Nederland – zijn nog niet op de hoogte van deze campagne.
 - Over testiskanker is er geen enkele informatie te vinden, noch over het zelfonderzoek ernaar.
- Er zijn bepaalde academische centra die op hun website wel staan hebben dat zelfonderzoek aanbevolen wordt, maar het lijkt erop dat het screeningsprogramma een eigen initiatief is van Erasmus MC

Kankerinstituut zonder dat er met belangrijke partners in de gezondheidszorg is samengewerkt.

- Landelijk is er hierdoor geen gemeenschappelijk doel, noch draagvlak, noch inzet om de campagne, zinvol of niet, tot een succes te maken.

Besluit

- Tegen het bewust maken van jonge mannen zodra ze een verdachte knobbel voelen in het scrotum, valt niets negatief te zeggen:
 - Zekerheidshalve laten ze dit altijd checken bij de huisarts.
 - Dit is iets dat voor alle alarmsignalen geldt die mogelijk kunnen wijzen op kanker.
- Het gaat hier louter om het feit dat er campagne voor screening gevoerd wordt, met een oproep tot maandelijks zelfonderzoek van de testes aan mannen van 15-40jaar, zonder deugdelijke onderbouwing.
- Geldt dan ook het volgende advies, nl. in dubio abstinence, want deze campagne kan op dit ogenblik wel degelijk schade toebrengen:
 - Men moet dan denken aan artsen die elkaar tegenspreken, waardoor hun gezag ondermijnd wordt, ongeacht welk standpunt ze ook innemen.

- Denk ook aan mannen die onzeker worden over wie nu gelijk heeft en wat ze moeten doen.
- Denk aan mannen die zich – onterecht – schuldig gaan voelen als ze testiskanker krijgen en geen zelfonderzoek gedaan hebben.
- 't Zijn allemaal onvoorziene gevolgen van een niet doordacht plan.
- Het uitgangspunt is dus ‘niet screenen’, en wel screenen vraagt om een wetenschappelijke grondslag en om samenwerking en aan geen van beide uitgangspunten is hier voldaan.

Ned Tijdschr Geneeskd 20 juli 2023.

Met dank aan dr. Willy Storms



Casuïstiek

VERWONDING DOOR EEN PIETERMAN

De grote pieterman (*Trachinus draco*) kan 30-45 cm lang worden en ziet men zelden aan de kust, terwijl de kleine pieterman (*Echiichthys vipera*) wel in de kustwateren voorkomt en een lengte haalt van 10-15 cm.

Probleemstelling

- Gaat om een zeevis die 's nachts actief is en zich overdag ingraaft in de zeebodem:
 - Hierbij blijven de kop en de rug gedeeltelijk boven het zand uitsteken.
 - De vis heeft op de rug en de kieuwen stekels met gifklieren.
- Bij een steek van de pieterman treedt er hevige pijn op, lokaal oedeem en erytheem en soms een systemische reactie:
 - Het zijn vooral badgasten bij het pootjebaden en zeevissers bij het leeghalen van hun netten die risico lopen.
 - Vooral huisartsen in kustgebieden en vissersplaatsen zullen te maken krijgen met deze klacht.

Etiologie en pathogenese

- Op de rug heeft de pieterman ongeveer 6 gifstekels en op elk van beide kieuwbladen eentje.

- Nadat een stekel de huid is binnengedrongen maakt het gif dat vrijkomt de vaatwand doorlaatbaar en stimuleert het de pijnzenuwen:
 - Het gif bevat in elk geval adrenaline, noradrenaline, serotonine en histamine, maar de exacte samenstelling is niet bekend.
 - Het gif van de pieterman denatureert bij verwarming, zoals wel vaker gebeurt bij vissengif.
 - Wordt een pieterman snel na de vangst ingevroren (tot -70°C), dan behoudt het gif zijn toxiciteit.

Klinische gevolgen

- De steek veroorzaakt een zeer hevige progressieve, brandende pijn die wordt omschreven als ondraaglijk.
- Er ontstaat een erythemateus oedeem dat zich binnen het uur kan uitbreiden over de ganse extremiteit.
- De prikwindjes bloeden en necrose en gangreen kunnen lokaal optreden.
- Er zijn ook algemene reacties zoals misselijkheid, hoofdpijn, braken, duizeligheid, syncope, transpireren, tachycardie, hypotensie, dyspneu en delier:

- Ze komen echter zelden voor.
- Meestal zijn ze het gevolg van de hevige pijn.
 - Allergische reacties zijn nooit beschreven na een steek van de pieterman.
 - Het natuurlijk beloop is gunstig:
 - De pijnklachten verdwijnen zonder behandeling meestal binnen 24 uur.
 - Het oedeem en erytheem zijn na 10 dagen ook verdwenen.
- Men ziet zelden complicaties: op de langere termijn zijn in enkele gevallen blijvende pijnklachten, bewegingsbeperking, persisterende zwelling en het fenomeen van Raynaud beschreven.

Differentiaaldiagnose

- Steken van andere vissoorten zoals schorpioenvissen, meervallen en roggen komen in aanmerking.
- Ook verwondingen door corpora aliena, zoals glasscherven, komen in aanmerking.

Epidemiologie

- Beiden komen voor in de oostelijke Atlantische Oceaan, voor de kusten van Noord- en West-Afrika, in de Middellandse



Zee, in de Zwarte Zee en in de kustwateren van de Noordzee.

- Badgasten en beroepszeevissers lopen het grootste risico op een steek.
- De laatste jaren ziet men de kleine pieterman vaker langs de Nederlandse kust.
 - Dit is mogelijk het gevolg van het warmere klimaat.
 - Incidentiecijfers zijn voor Nederland niet bekend, maar ieder jaar zijn er meldingen van tientallen steken van de pieterman.
- Gedurende een zomer werden er in Noord-Spanje 1005 steken gemeld, 0,3% van alle badgasten dat jaar.

Anamnese

- Wanneer en hoe heeft de patiënt de steek opgelopen en is de boosdoener gezien geweest ?
- Welke is de ernst en de aard van de pijn en neemt deze toe ?
- Is er ter plaatse van de steek roodheid en zwelling en breidt deze zich uit ?
- Zijn er systemische symptomen zoals misselijkheid, braken, duizeligheid, transpireren, hoofdpijn en dyspneu ?
- Neemt de pijn af bij verwarming en wordt ze erger bij koeling ?

Lichamelijk onderzoek

- Men moet letten op de steekplaats: hoe ziet de wond eruit, zijn er corpora aliena te zien,

en zijn er aanwijzingen voor secundaire infectie ?

- Beoordeel het erytheem en oedeem.
- Let ook op systemische verschijnselen zoals transpireren en dyspneu, en als deze aanwezig zijn, kan het nodig zijn om temperatuur, BD, pols en saturatie te meten.
- Aanvullend onderzoek: geeft geen toegevoegde waarde.

Aanpak

- De wonde moet in eerste instantie gereinigd en uitgespoeld worden met water.
- Daarna dompelt men het aangedane lichaamsdeel zo snel mogelijk onder in zo warm mogelijk water (<45°C) en dat gedurende 30-90 minuten:
 - Het gif is thermolabiel, en daarom zal het denatureren en zal de pijn afnemen.
 - Hoe langer men wacht met onderdompelen, des te langer moet de onderdompeling duren om de pijn te verzachten.
 - Onderdompelen is zinvol tot 2 uur na de steek.
- Laat men na om het aangedane lichaamsdeel te verwarmen, dan kunnen de verschijnselen na een week terugkomen.
- Elevatie van de aangedane extremiteit vermindert de pijn, maar het aanleggen van een tourniquet om verdere verspreiding van het gif te voorkomen wordt afgeraden

wegens het risico op doorbloedingsstoornissen.

- Om de pijn onder controle te houden nadat deze door verwarming afgenomen is, volstaan vaak orale analgetica (paracetamol, NSAID's):
 - Zijn deze onvoldoende effectief, dan bieden lokale anesthetica zoals lidocaïne of bupivacaïne soms uitkomst.
 - Men kan bij aanhoudende pijn opiaten of zelfs een lokale zenuwblokkade overwegen.
- Bij een hevig inflammatoir beeld kan men antihistaminica of zelfs steroïden overwegen.
- De meningen verschillen over het nut van wondtoilet, tetanusvaccinatie en profylactische AB:
 - De gezondheidswinst van een breedspectrumantibioticum of een tetanusvaccinatie is niet aangetoond.
 - De kans op een secundaire infectie of tetanus lijkt klein, vermits de steek van de pieterman in zee plaatsvindt.
- Wanneer de kans bestaat dat de insteekwond in aanraking geweest is met straatvuil (bvb. over de weg lopen na de steek), dan kan men tetanusprofylaxe overwegen.
- Bij tekens van infectie of als profylaxe bij patiënten met een afweerstoornis, kan men AB overwegen.



Wanneer moet men verwijzen ?

- Men verwijst als de hulp van een anesthesist vereist is voor de pijnbestrijding.
- Men verwijst ook bij ernstige systemische verschijnselen zoals (dreigende) shock en bij een bedreigde ademweg door een steek in de hoofd-halsregio.

Preventie en voorlichting:

- Beroepszeevissers adviseert men om handschoenen te dragen bij het leeghalen van de netten.
- Badgasten adviseert men om (water-)schoenen te dragen:
 - Het kan echter worden betwijfeld of preventief dragen van schoeisel bij het lopen in ondiep zeewater altijd effectief is.
 - Het is namelijk zo dat de rugstekels door de zool van tennisschoenen en duik schoenen heen dringen.
- Geef het advies aan de patiënt om na een steek van de pieterman de aangedane extremiteit zoveel mogelijk hoog te houden.
- Met AB moet men terughoudend zijn, maar instrueer de patiënt om bij tekens van infectie direct contact op te nemen.

Ned Tijdschr Geneeskd juli/augustus 2023 pag. 44-46.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dermatologie

PUSTELS EN ULCERA IN HET GELAAT VAN EEN JONGE MAN

Casus

Een jongen, 15 jaar oud, biedt zich aan op de polikliniek Pediatrie omwille van pustels en ulcera in het gelaat.

- Voorgeschiedenis:
 - Hij vertoont sinds 2 jaar pustels en na verloop van tijd zijn er daarbij ulcera ontstaan.
 - Aanvankelijk wordt elders de diagnose 'acné' gesteld en de patiënt wordt daarom behandeld met AB, gevolgd door isotretinïne
- Huidig klinisch beeld:
 - Men ziet ulcera met opgeworpen roze-paarse hof.
 - Men vindt daarbij enkele pustels op de kin en tekens van gingivitis.
 - Sinds 3 weken heeft de patiënt toenemende last van hoofdpijn, koude rillingen, gewichtsverlies en vermoeidheid.
- Hij heeft ook een verstopte neus en een ingezakte neusrug.
- Laboratoriumonderzoek:
 - Bij verdenking op een systemische ziekte met cutane manifestaties verricht men aanvullend onderzoek.
 - Men vindt verhoogde ontstekingsparameters en antineutrofiële cytoplasmatische antilichamen tegen proteïnase3 (PR3-ANCA).
- Histopathologisch onderzoek van een biopt van de neus: men ziet een uitgebreide actieve ontsteking met reuscellen.
- CT-scan van de thorax: toont meerdere intrapulmonale haarden, waarvan een aantal caverend.
- Verdere duiding en aanpak:
 - De huidafwijkingen duidt men als pyoderma gangrenosum bij granulomatose met polyangiitis (GPA).
 - Voorheen was dit bekend als pyoderma maligna en de ziekte van Wegener.
 - Patiënt wordt met een goed effect behandeld met een pulstherapie met methylprednisolon en rituximab.

Beschouwing

- Kenmerkend voor GPA zijn ontstekingen van de wanden van de kleine bloedvaten.
- Er is bij pyoderma gangrenosum sprake van extravasculaire granulomateuze inflammatie.
 - Het mechanisme waardoor de granulomen ontstaan is nog niet volledig begrepen.
 - Men moet denken aan een onderliggende aandoening zoals GPA bij spontane ulceratie in het gelaat in combinatie met systemische klachten.

Einddiagnose

Pyoderma gangrenosum bij granulomatose met polyangiitis.

Ned Tijdschr Geneeskd 13 juli 2023 pag. 24.

Met dank aan dr. Willy Storms



Bronnen



MCH WEBSITE

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

REACTIES

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

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: 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

