



Caravaggio – De ongelovige Thomas, 1602



Sofonisba Anguissola - zelfportret, 1556 (detail)

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – **Juni 2025**

nr. **409**



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025	4
Medische artikels	6
Dagelijks Gedrag	6
Is een handdruk gewenst of toch eerder uit den boze ?	6
Dagelijkse praktijk.....	9
Zwangerschap en SSRI-gebruik	9
Dermatologie / Uw diagnose	14
Eeltige voeten	14
Dermatologie / Het antwoord	15
Eeltige voeten: vervolg	15
Gynaecologie	17
Niet-invasieve prenatale tests: een overzicht	17
Blootstelling aan macroliden in het eerste trimester en het risico op ernstige aangeboren afwijkingen vergeleken met amoxicilline: een Franse landelijke cohortstudie	24
Infectieziekten	26
Septische artritis vergt een kritische visie en een snelle handeling	26
Neurologie / Oncologie.....	29
Neuro-irAE's bij gebruik van checkpointremmers of bij ziekteprogressie ?	29
Neusademhaling.....	32
Een mondpleister of niet ?	32
Pneumologie.....	35
A multidimensional diagnostic approach for chronic obstructive pulmonary disease	35
Editoriaal: Beyond Obstruction - A Milestone in COPD Diagnosis	37



Psychiatrie 40

50 years of SSRIs: weighing benefits and harms 40

Bronnen 42

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

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

19.06.2025 Titel: Acute cardiologische beelden
 Spreker: prof. dr. Tomas Robyns
 Moderator: prof. dr. Willem Raat, huisarts



P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

26.06.2025 Titel: Nieuwe diabetes medicatie en zorgtrajecten: wat en hoe
 Spreker: dr. Margaretha Visser
 Moderator: dr. Jan Walraet



Medische artikels

Dagelijks Gedrag

IS EEN HANDDRUK GEWENST OF TOCH EERDER UIT DEN BOZE ?

Sinds de pandemie roept de handdruk steeds meer vragen op en is het dus misschien tijd om de handdruk achterwege te laten ?

Voorstanders van dit gebruik wijzen op de sociaal-maatschappelijke, verbindende en zelfs diagnostische waarde van deze vorm van begroeting.

Tegenstanders benadrukken daarentegen het risico op overdracht van ziektekiemen, of stellen dat de handdruk niet past bij cultuursensitieve zorgverlening.

Overdracht van pathogenen:

- Het is al bijna een eeuw bekend dat een handdruk pathogene micro-organismen kan overdragen van de ene naar de andere hand:
 - Dat het rhinovirus door handen schudden kan overgedragen worden werd al in de jaren 70 vastgesteld.
 - Bij SARS-CoV-2 is aangetoond dat het vermijden van handdrukken samenhangt met een lagere infectiegraad.

- Onderzoek naar de overdracht van MRSA toont aan dat een 'boks' – waarbij de voorkant van de gebalde vuist tegen die van de ander getikt wordt – nog geen 20% bacteriën overbrengt in vergelijking met handen schudden.
- De ventrale zijde van de platte hand wordt bij een 'high five' hoog in de lucht tegen die van de ander geslagen, waarbij de bacteriële transmissie bijna gehalveerd wordt ten opzichte van de traditionele handdruk.
- Zorgvuldige naleving van handhygiëne kan de overdracht van micro-organismen bij het handen schudden verminderen, maar toch blijkt uit onderzoek dat dit in ziekenhuizen vaak tekort schiet:
 - Gemiddeld 60% van de zorgverleners – en vaker artsen dan verplegers – volgt de richtlijnen van de handhygiëne niet goed op.
 - Ook patiënten en bezoekers van het ziekenhuis leven de handhygiëne lang niet altijd goed na.
- Het risico op besmetting hangt af van verschillende factoren:

- Het aantal contacten dat een zorgverlener heeft.
- De vatbaarheid van de specifieke patiënt.
- Het seizoen, bvb. tijdens periodes van virale respiratoire infecties.
- De lokale infectiedruk en microbiële epidemiologie.

Angst voor handen schudden:

- Voor patiënten met psychologische of psychiatrische problemen kan de handdruk ook problematisch zijn:
 - Hafefobie is een specifieke fobie waarbij iemand een intense angst ervaart om aangeraakt te worden.
 - Dergelijke specifieke fobieën zijn over het algemeen wel zeldzaam, maar het spectrum van aversieve stimuli is wel breed.
- Handen schudden kan ook ongemakkelijk of belastend zijn voor mensen met bredere angststoornissen, zoals smetvrees of mysofobie (angst voor vuil of onhygiënische situaties) en germofobie (angst voor ziektekiemen).



- Ook mensen met een obsessieve-compulsieve stoornis of sommige mensen met autisme hebben moeite met een handdruk.

Handenschudstop en mogelijke alternatieven:

- Er zijn voldoende argumenten om – in ieder geval voor de patiëntenpopulatie van sommige medische disciplines – het handen schudden achterwege te laten gezien de mogelijke overdracht van ziektekiemen, zeker in combinatie met onvoldoende handhygiëne bij zowel artsen als patiënten, en de toenemende cultuur- en gendersensitieve overwegingen.
- Er is internationaal al jarenlang gepleit voor een volledige ban en onlangs voor een handenschudstop gedurende op zijn minst de wintermaanden.
- Wordt de handenschudstop daadwerkelijk uitgevoerd, dan kunnen artsen aangeven dat zij sinds de covidpandemie geen handen meer schudden, iets wat patiënten kan geruststellen:
 - Het is bovendien nuttig om dit beleid al in de wachtkamer te communiceren.
 - Men kan het ook als onderdeel van een overheids campagne in de wachtkamer ophangen.
- Er zijn naast de handdruk vele andere manieren om respect en betrokkenheid richting de patiënt te tonen:
 - Kan gebeuren door het tonen van interesse, empathie en vriendelijkheid.

- Kan ook door non-verbaal gedrag, zoals knikken, iets naar voren leunen en adequaat oogcontact maken.

- Een handdruk kan inderdaad in sommige gevallen bijdragen aan het stellen van de juiste diagnose, maar toch blijft de diagnose een combinatie van meerdere subjectieve en objectieve bevindingen.
- In vrijwel alle gevallen kan de juiste diagnose ook zonder handcontact gesteld worden.
- Men zou binnen de patiëntenpopulatie ook onderscheid kunnen maken qua handschudden:
 - Zo zou men bvb. jongeren en sporters wel een hand kunnen geven, maar ouderen en immuun-gecompromitteerden niet.
 - Dit lijkt echter minder wenselijk.
- Het is immers niet altijd zichtbaar wie kwetsbaar is, en de voorkeuren van patiënten zijn niet altijd direct waarneembaar.
- Er bestaat bovendien het risico dat sommige patiënten zich minder belangrijk, achtergesteld of beledigd voelen als ze merken dat de persoon voor of na hen wel een hand krijgt, maar zij niet.

Wat dan wel?

- De 'boks' en 'high five' lijken wat betreft transmissie van micro-organismen beduidend veiliger dan de klassieke handdruk, maar toch blijven ze nog altijd

risicovoller dan het volledig vermijden van fysiek contact tijdens een begroeting:

- Iets wat ook geldt voor de wat gekunstelde en onhandige begroeting, zoals het aantikken van de ellebogen of een zogenoemde voetgroet.
- De exotische begroetingen bieden sommige medici mogelijk meer passende omgangsvormen.
- Het inzicht uit de antropologie dat mensen zeer adaptief zijn, is nog belangrijker dan de bovengenoemde alternatieve vormen:
 - Ze kunnen aan nieuwe gewoonten wennen en zich hierop aanpassen.
 - Daarbij gaat het minder om de inhoud van het begroetingsritueel dan om het bestaan van het ritueel.
 - En dat de patiënt het ritueel leert kennen en gaat zien als 'normaal' in de context van een artsbezoek.
- Die handdruk is zo vergeten zolang de arts een sociaal contact creëert waarin non-verbaal op een duidelijke wijze een welkom overgebracht wordt:
 - Kan bvb. door armen uit elkaar te bewegen als teken van verwelcoming.
 - Kan door een kleine buiging, handen op elkaar gevouwen.
 - Kan ook door duidelijk oogcontact.
- En dit dan gecombineerd met woorden als 'Welkom', eventueel ondersteund door een poster of bordje in de hal.



Besluit:

- Er zijn voldoende alternatieven om met de patiënt verbinding te maken zonder het potentiële infectierisico dat fysiek contact via een handdruk met zich meebrengt en de arts kan bovendien met zo'n alternatief de cultuursensitieve voorkeuren in acht nemen.
- Daarom is het tijd om gebruik van de handdruk in de medische praktijk serieus te heroverwegen, namelijk tijdens de seizoenen van virale respiratoire infecties of bij veel wisselende patiëntencontacten.
- Het lijkt belangrijk om – uitzonderingen daargelaten – een duidelijke lijn te trekken: ofwel handen schudden, ofwel niet.
- Een inconsistent beleid kan ertoe leiden dat patiënten zich achtergesteld voelen als ze voelen dat anderen wel een handdruk ontvangen:
 - Als men verkiest om handen te blijven schudden, dan is het vanzelfsprekend dat een strikte naleving van handhygiëne noodzakelijk is.
 - Besluit men daarentegen om de handdruk achterwege te laten, dan is het verstandig om die keuze al in de wachtkamer kenbaar te maken.
- De covidpandemie heeft aangetoond dat we de handdruk zonder grote problemen achterwege kunnen laten, zowel in de samenleving als in de medische praktijk.:
 - Het is van belang om niet zomaar terug te vallen in oude gewoonten, nu de urgentie van de pandemie afgenomen is.
 - Men moet bewust een keuze maken die recht doet aan de verschillende afwegingen in onze hedendaagse multiculturele samenleving.
- Vijf jaar na het begin van de pandemie is het mogelijk een geschikt moment om een cultuuromslag te bewerkstelligen, omdat iedereen nu het 'waarom' nog begrijpt.

Ned Tijdschr Geneeskd februari 2025 pag. 64-67.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk

ZWANGERSCHAP EN SSRI-GEBRUIK

Wat moet je vertellen tegen een patiënte die een SSRI inneemt wegens psychische klachten en zwanger wil worden ?

- Stoppen of minderen brengt risico's met zich mee, niet alleen voor de vrouw, maar ook voor het kind.
- Acuut stoppen met een SSRI tijdens de zwangerschap of kraamperiode kan de psychische klachten verergeren.
- De kans is dan ook groter op vroeggeboorte, een laag geboortegewicht, ontwenningsverschijnselen en pulmonaire hypertensie bij de pasgeborene.
- Bovendien kan een depressie in de kraamperiode het gezinsleven en de hechting tussen moeder en kind beïnvloeden.

Waarmee komt de patiënt?

- Zo'n patiënte die meestal angst- of stemmingsklachten vertoont kan de volgende vragen hebben:
 - Is het gebruik van een SSRI voor, tijdens of na de zwangerschap schadelijk voor mij of voor mijn kind ?

- Moet ik met mijn SSRI stoppen, de dosering aanpassen of een andere medicatie gaan gebruiken ?
- De betrokken zorgverleners moeten de consequenties van SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap expliciet bespreken, ook als een zwangere deze vragen niet zelf stelt.
- Het kan ook zijn dat er pas tijdens of na de zwangerschap een indicatie ontstaat voor het starten met een SSRI.
- Het gebruik van serotonine- en norepinefrineheropnameremmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva (TCA) of monoamineoxidase-(MAO)-remmers valt buiten het bestek van dit artikel.

Risico's van staken SSRI:

- Stoppen of verlagen van de dosis van een SSRI geeft een verhoogd risico op verergering van de psychische klachten, zoals angst en depressie:
 - Onderbehandeling kan leiden tot een terugval tijdens de zwangerschap of in de kraamperiode.
 - Verergering van de psychische klachten tijdens de zwangerschap is gerelateerd

aan vroeggeboorte en/of een laag geboortegewicht.

- Moeders met psychische klachten leven bovendien ongezonder (roken, alcoholgebruik en inadequate voeding).
- De pathofysiologische hypothese is dat er door het verhoogde lichamelijke stressniveau meer cortisol in het bloed afgegeven wordt, en dat kan leiden tot vasoconstrictie van de placentaire vaten:
 - Blootstelling van de foetus aan cortisol zou ook de kans op ontwikkelingsproblemen bij het kind kunnen verklaren.
 - Uit onderzoek is verder niet duidelijk of het gebruik van antidepressiva of het onderliggend psychiatrisch ziektebeeld de kans op zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie verhoogt.

Risico's van SSRI-gebruik voor het kind:

- Vroeggeboorte, dysmaturiteit, ontwenningsverschijnselen en pulmonale hypertensie bij de pasgeborene ('persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN') kunnen optreden als gevolg van



maternaal SSRI-gebruik tijdens de zwangerschap.

- Meestal treden ontwenningsverschijnselen op dag 2 na de geboorte op en ze komen voor bij 1 op de 3 baby's van wie de moeder een SSRI gebruikt heeft:
 - Prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, hypothermie, onregelmatige ademhaling, hypoglykemie, slecht drinken en hard huilen zijn o.a. de symptomen.
 - Meestal zijn de klachten mild en self-limiting en ze kunnen enkele dagen aanhouden.
- Doordat de pulmonale weerstand bij de baby na de geboorte niet verlaagt ontstaat er PPHN:
 - Omwille van het openblijven van de shunts en verminderde bloedstroom vindt er minder gaswisseling plaats in de longen.
 - PPHN kenmerkt zich door cyanose, snelle ademhaling, lage zuurstofsaturatie en snelle hartslag kort na de geboorte.
 - Het risico op PPHN is klein: ongeveer 0,6-2 tot 0,6% zonder SSRI-gebruik, maar het neemt bij SSRI-gebruik toe met een factor 1,5-2,5.
 - Men schat de mortaliteit bij PPHN op 10-20%.

- Door het gebruik van SSRI is er mogelijk een klein verhoogd risico op foetale cardiale afwijkingen (atriumseptumdefect en ventrikelseptumdefect), hoewel de kwaliteit van het bewijs laag is:
 - De specifieke SSRI's citalopram en sertraline lijken het minste risico te geven en paroxetine en fluoxetine de grootste risico's.
 - Voor paroxetine is dit vooral beschreven bij hogere dosis (> 20-25 mg per dag).
- Er zijn aanwijzingen dat onderbehandelde depressieve klachten kunnen leiden tot gedragsmatige, cognitieve en motorische problemen bij het kind.
- Maternaal SSRI-gebruik lijkt geen verhoogd risico te geven op ADHD of ASS.

Risico's voor de zwangerschap:

- Er zijn inderdaad verbanden gevonden tussen SSRI-gebruik en miskramen en vroeggeboorte, maar het is nog onduidelijk of deze verbanden het gevolg zijn van SSRI-gebruik dan wel van de onderliggende mentale stoornis.
- Paroxetinegebruik in doseringen boven de 20 mg lijkt mogelijk een verhoogd risico te geven op een miskraam.

- Bij het gebruik van een SSRI wordt er geen duidelijke relatie gezien met zwangerschap en baringscomplicaties.

Risico's voor borstvoeding:

- Gebruik van een SSRI tijdens de borstvoeding geeft weinig tot geen bijwerkingen omdat de overdracht via borstvoeding zeer gering is.
- Fluoxetine en citalopram vormen hierop de enige uitzondering:
 - Zij kunnen met een lange halfwaardetijd bij de pasgeborene tot stapeling leiden.
 - Er zijn hiervan echter geen schadelijke effecten voor het kind beschreven.

Epidemiologie:

- Tijdens de zwangerschap en in het kraambed komen depressieve klachten vaker voor:
 - 10-20% van de zwangeren heeft een klinisch relevante angst- of stemmingsstoornis.
 - 3% van alle zwangeren gebruikt een SSRI.
- 10% van de vrouwen die voor de zwangerschap met een SSRI gestopt zijn, herstart weer in het tweede of derde trimester.
- Meestal wordt de behandeling voortgezet tijdens het kraambed:



- In deze periode is de kans op het ontwikkelen van een post-partumdepressie 10-15%.
- Bij vrouwen met een depressie in de voorgeschiedenis is de kans echter 25-30%.

Anamnese:

- Men vraagt naar zwangerschap of zwangerschapswens.
- Vraag ook of de patiënte eerder zwanger geweest is en toen een SSRI gebruikt heeft.
- Welke klachten zijn er nu?
- Ga na waarvoor de SSRI gebruikt wordt en of de patiënte in de eerste, tweede of derde lijn behandeld wordt.
- Welke is de duur van van het huidig SSRI-gebruik of het gebruik in het verleden?
- Vraag naar eerdere pogingen om te stoppen met SSRI en de effecten hiervan op de klachten.
- Hoe denkt de patiënte zelf over SSRI-gebruik rond de zwangerschap?
- Ga de sociale situatie van de patiënte na (partner, steunsysteem).
- Vraag naar de wens om borstvoeding te geven.

Onderzoek:

- Er is geen lichamelijk of aanvullend onderzoek nodig.

- Wanneer de huisarts de psychiatrische controle doet, doet deze oriënterend psychiatrisch onderzoek.

Te volgen beleid:

Opstarten:

De indicatie voor het starten van een SSRI is voor zwangeren hetzelfde als voor niet-zwangeren.

Stoppen:

- Adviseer vrouwen om bij voorkeur voorafgaand aan een zwangerschap te stoppen of af te bouwen met SSRI's.
- Daarom: bespreekt men dit best bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die SSRI's gebruiken en overleg laagdrempelig met de gespecialiseerde Psychiatrie, Obstetrie en Pediatie (POP)-poli.
- Stop tijdens de zwangerschap niet acuut met een SSRI, omdat dit nadelige effecten hebben op de psychische gesteldheid van de patiënte.

Afbouwen:

- Betrach een zo laag mogelijke dosering van het medicijn met het beste effect.
- Voor paroxetine valt specifiek aan te raden om tijdens het eerste trimester niet hoger dan 20 mg/dag te doseren.
- Volg bij afbouwen de multidisciplinaire richtlijn.

Verhogen:

- Door veranderde farmacokinetiek kunnen bij sertraline de bloedspiegels in het tweede en derde trimester dalen: overweeg dan bij toename van de klachten om de dosering te verhogen.
- Voor het gebruik van een bepaald SSRI is er geen voorkeur: switchen is dus niet nodig.

Borstvoeding:

- Borstvoeding hoeft niet ontraden te worden bij gebruik van SSRI's:
 - Wordt de medicatie tijdens de kraamperiode opgestart of verhoogd, dan begin je met een lage dosering en monitor je het kind op bijwerkingen bij ophogen.
 - Voedingsproblemen, kolieken, veel huilen en prikkelbaarheid zijn mogelijke bijwerkingen.
 - Starten met paroxetine of sertraline verdient tijdens de borstvoeding de voorkeur.
- Omwille van de langere halfwaardetijd en het risico op stapeling bij de pasgeborene geldt dit niet voor fluoxetine en citalopram:
 - Vrouwen die met deze middelen reeds in of voor de zwangerschap gestart zijn, hoeven deze medicatie niet te staken of te switchen.
 - Er zijn immers geen schadelijke effecten aangetoond voor het kind.
- Het stoppen van een SSRI tijdens de kraamperiode wordt best ontraden wegens



het verhoogde risico op het ontwikkelen van een recidief depressie.

Extra controles:

- Controleer zwangeren die geen psychiatrische zorg krijgen maandelijks op somberheids- en/of angstklachten.
- Intensieve, wekelijkse controle is noodzakelijk bij postpartumdepressie.

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN):

- Omwille van het toegenomen risico op het ontwikkelen van PPHN geldt het advies om te bevallen onder begeleiding van een eerstelijnsverloskundige of verloskundige huisarts in het ziekenhuis.
- Minimaal 12 uur dient de pasgeboren baby klinisch geobserveerd te worden onder de verantwoordelijkheid van een kinderarts.

Ontwenningverschijnselen:

- De baby wordt tijdens de kraamperiode geobserveerd op ontwenningverschijnselen, die meestal 2 dagen na de geboorte optreden.
- Deze observatie kan thuis gebeuren door de verloskundige of de huisarts in overleg met de kinderarts.

Wat is er aangetoond?

- Een meta-analyse uit 2010 (29 observationele onderzoeken) toont aan dat

een depressie tijdens de zwangerschap samenhangt met vroeggeboorte < 37 weken en een laag geboortegewicht < 2500 gr.

- Een meta-analyse uit 2019 (9 cohort- en case-controleonderzoeken) toont een verhoogd risico op PPHN bij maternaal SSRI-gebruik; pooled OR 1,516:
 - Het absolute risicoverschil is klein (0,06%): het 'number needed to harm' is 1615.
 - Dit houdt in dat 1615 vrouwen met een indicatie voor een SSRI dit niet zouden moeten gebruiken om 1 geval van PPHN te voorkomen.
- Dit is een samenvatting van de belangrijkste meta-analyses, die leidt tot de volgende conclusies:
 - Er lijkt een verhoogd risico te bestaan op PPHN bij maternaal SSRI-gebruik.
 - Gezien echter de geringe incidentie weegt dit waarschijnlijk niet op tegen de risico's van een onderbehandelde depressie.

Wanneer verwijzen?

- Om het beleid en de controles af te stemmen houdt men laagdrempelig contact met de verloskundige en psychiater over de (gezamenlijke) patiënte die een SSRI gebruikt.

- Voor overleg en verwijzing zijn POP-poli's laagdrempelig bereikbaar.
- Het is van belang dat de verloskundige of gynaecoloog een behandeling opstelt met de patiënte:
 - Dit gebeurt in overleg met de betrokken hulpverleners (verloskundige, gynaecoloog, psychiater, kinderarts en huisarts).
 - Dit behandelplan beschrijft de afgesproken veranderingen in medicatie, wie de psychiatrische controle doet, de locatie van de partus, waar prenatale controles plaatsvinden en de organisatie van de kraamperiode (klinisch of thuis).
- Overleg of verwijs patiënten met complexere psychiatrische ziektebeelden naar de psychiater:
 - Is aangewezen bij bvb. bipolaire of psychotische stoornissen, recidiverende depressie en suïcidaliteit.
 - Een spoedverwijzing naar een psychiater is aangewezen bij patiënten met een post-partumdepressie met psychotische kenmerken of inadequate verzorging van het kind.
- Bij twijfels over de veiligheid van het kind doet men een melding bij Veilig Thuis.



Preventie en voorlichting:

- Men moet duidelijk maken dat acuut stoppen met een SSRI tijdens de zwangerschap of kraamperiode niet aan te bevelen is:
 - De psychische klachten kunnen immers verergeren.
 - Dit kan leiden tot vroeggeboorte en een laag geboortegewicht.
- Vertel verder dat er extra controles zullen plaatsvinden na de bevalling wegens mogelijke ontwenningsverschijnselen bij de baby:
 - Bekijk ook de patiëntenfolder van de NVOG over het gebruik van een SSRI tijdens de zwangerschap.
 - Besteed aandacht aan de andere gezinsleden en de gezinssituatie wanneer een patiënte een SSRI gebruikt rond de zwangerschap.
- Een depressie in de kraamperiode kan invloed hebben op het gezinsleven en de hechting tussen moeder en kind.
- De geestelijke gezondheid van het kind kan hier ook onder lijden.

Huisarts & Wetenschap maart 2025 pag. 38-40.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dermatologie / Uw diagnose

EELTIGE VOETEN

Casus

Een man, 65 jaar oud, met hypertensie in de voorgeschiedenis wordt door zijn huisarts naar de dermatoloog verwezen omdat hij sinds ongeveer 1 jaar last heeft van jeukende, ruwe en schilferende voeten:

- Anamnese:
 - Hij vertoont deze afwijking ook aan zijn rechter handpalm.
 - Tevoren heeft hij deze klachten nooit gehad.
 - Hij is bekend met atopie en in het verleden heeft hij astma gehad.
 - In zijn familie komen er veel astma en hooikoorts voor.
- Huidige aanpak:
 - Voor zijn huidklachten gebruikt hij actueel geen middelen.
 - Hij heeft eerder wel aluminiumhydroxychloridecrème 200 mg/g gesmeerd.
 - Kwam omdat zijn huisarts dacht dat overmatig zweten mogelijk verband hield met zijn klachten.
 - De crème heeft echter niet geholpen en hij heeft ook geen last van zweetvoeten.
 - Zijn rechter hand is zijn dominante hand.

- Hij vertoont geen verdere B-symptomen, zoals onbedoeld afvallen, algemene malaise, nachtzweeten of koorts
- Huidige situatie: hij is sinds 2 jaar met pensioen en heeft geen bijzondere hobby's.

Graag uw diagnosestelling

Aan u de keuze:

1. Psoriasis pustulosa palmoplantaris (ziekte van Andrews-Barber).
2. Bazexsyndroom (acrokeratosis paraneoplastica).
3. Eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme (tylotisch eczeem).
4. Allergisch contacteczeem.

De juiste diagnose volgt verder.

Huisarts & Wetenschap maart 2025 pag. 30.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dermatologie / Het antwoord

EELTIGE VOETEN: VERVOLG

Het juiste antwoord is 'eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme' (tylotisch hand- en voeteceem).

Beschouwing

- Dit type eczeem wordt gekenmerkt door hyperkeratose (verdikking) van de huid en de vorming van rhagaden (kloven).
- De inflammatie (roodheid en vurigheid) staat vaak minder om de voorgrond dan bij andere varianten van eczeem.
 - Bij dit type eczeem zie je, anders dan bij allergisch contacteczeem, huidafwijkingen aan de palmaire en plantaire zijde van de huid.
 - Bij allergisch contacteczeem zijn de hand- en voetruggen als eerste aangedaan.
 - Daar is de huid dunner en vertoont sneller afwijkingen bij contact met een allergeen.

Differentiaaldiagnose

- Steriele (deels uitgedroogde) pustels zijn klassiek voor psoriasis pustulosis palmoplantaris en die zie je niet bij eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme.

- Het bazexsyndroom valt minder goed te onderscheiden van het 'gewone' eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme:
 - Beide ziektebeelden hebben een kenmerkende symmetrische acrale distributie en gaan gepaard met rhagadevorming en forse hyperkeratose.
 - De klachten ontstaan bij het bazexsyndroom door een onderliggende maligniteit (farynx, larynx of oesofagus).
 - Ook zijn de neus en de oorschelpen vaak aangedaan.
- Het feit dat de patiënt atopisch is een geen B-symptomen vertoont, maakt de diagnose eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme waarschijnlijker, maar kan het bazexsyndroom uiteraard niet volledig uitsluiten.

Behandeling

- Doorgaans reageert eczema hyperkeratoticum et rhagadiforme minder goed op topicale corticosteroïden en topicale keratolytica:
 - Daarentegen zijn systemische retinoiden zoals acitretine (offl-label) of aliretinoïne (geregistreerd voor handeczeem) vaak wel effectiever.

- Het zijn allebei synthetische derivaten van vitamine A (zoals isotretinoïne, dat bij huisartsen beter bekend is), die in de tweede lijn toegepast worden.
- Het precieze werkingsmechanisme van deze middelen is grotendeels onbekend:
 - Het is wel geweten dat ze antiproliferatief werken.
 - Hiermee bewerkstelligen ze de normale differentiatie van de keratinocyten en de normalisatie van het epitheel.
- Dit maakt ze geschikt voor hyperkeratotische huidaandoeningen, zoals hyperkeratotisch eczeem, psoriasis of pytiriasis rubra pilaris.
- Ze werken ook immunomodulatorisch en anti-inflammatoir in de dermis.
- Handige tip: patiënten kunnen kloven dichtlijmen met secondelijm:
 - Vaak wordt ten onrechte gedacht dat dit voor de huid slecht zou zijn.
 - Dit is een mooie en snelle kortetermijnoplossing tot de ingestelde therapie aanslaat.

Terug naar de casus

- Aanvankelijk werd hij behandeld met de combinatiezalf betamethason 0,5 mg/g met salicylzuur 30 mg/g en salicylzuurzalf 200



mg/g omwille van het gunstige
bijwerkingsprofiel in vergelijking met de
systemische middelen:

- De eerste twee weken bracht de patiënt de combinatiezalf dagelijks aan (1 x/dag).
- Daarna is hij het zogenaamde 4+/3-schema gaan hanteren, waarbij er 4 dagen per week aansluitend gesmeerd wordt, gevolgd door 3 stopdagen.
- Gedurende de 3 stopdagen smeerde hij 1 dd salicylzuurzalf.
- Dit gaf echter onvoldoende verbetering, waarna hij startte met acitretinetabletten volgens voorschrift.
- Dit is een middel dat bij psoriasis gebruikt wordt, maar het kan ook ingezet worden bij een keratinisatiestoornis, zoals bij hyperkeratotisch eczeem.

Huisarts & Wetenschap maart 2025 pag. 41.

Met dank aan dr. Willy Storms



Gynaecologie

NIET-INVASIEVE PRENATALE TESTS: EEN OVERZICHT

Invoering

Foetale chromosoomafwijkingen, ook wel aneuploidieën genoemd, treden op wanneer een foetus een extra chromosoom (trisomie), een ontbrekend chromosoom (monosomie), een extra chromosoomsegment (duplicatie) of een ontbrekend segment (deletie) heeft. De meest voorkomende foetale aneuploidieën zijn het syndroom van Down (trisomie 21), het syndroom van Edwards (trisomie 18) en het syndroom van Patau (trisomie 13). In Australië heeft het syndroom van Down een geschatte prevalentie van 1 op de 800 inwoners. Deze aandoeningen kunnen tijdens de zwangerschap worden opgespoord door middel van prenatale screening.

Australische gezondheidsautoriteiten adviseren om alle zwangere vrouwen prenatale screening op foetale aneuploidie aan te bieden. Informatie over screening moet zo vroeg mogelijk worden verstrekt, bij voorkeur in het eerste trimester. De resultaten van screening helpen bij het nemen van beslissingen over en het beheer van een zwangerschap, waaronder de voorbereiding op de geboorte van een kind met extra zorgbehoeften, het omgaan met een risicovolle

zwangerschap of het nemen van beslissingen over zwangerschapsafbreking.

Dit artikel geeft een overzicht van de huidige prenatale screeningtests die in Australië beschikbaar zijn, met een specifieke focus op niet-invasieve prenatale screening (NIPT), een bloedtest voor de moeder om foetale aneuploidie op te sporen. Het onderzoekt de klinische indicaties, de verschillende beschikbare tests, de aandoeningen die ze kunnen opsporen en hun beperkingen. Belangrijke termen die in het artikel worden gebruikt, worden uitgelegd in kader.

Kader 1: Kernbegrippen

- *Aneuploidie* – een onevenwichtig chromosoomcomplement waarbij er sprake is van extra of ontbrekende chromosomen
- *Autosomale aneuploidie* – een chromosomale afwijking waarbij autosomen (niet-geslachtschromosomen; d.w.z. chromosomen 1 tot en met 22) betrokken zijn
- *Gebalanceerde translocatie* – een structurele chromosoomvariatie, waarbij een segment van één chromosoom wordt

overgedragen naar een ander chromosoom zonder dat er genetisch materiaal verloren gaat of wordt gewonnen.

- *Beperkt placentair mozaïcisme* – waarbij de placenta een mengsel van euploïde en aneuploïde cellen bevat, terwijl de foetus euploïde is
- *Euploidie* – een evenwichtig chromosoomcomplement
- *Karyotype* – de complete set chromosomen van een individu. Bij mensen bestaat het normale karyotype uit 46 chromosomen: twee kopieën van elk van de chromosomen 1-22 en twee geslachtschromosomen (XX of XY).
- *Microdeleties en microduplicaties* – kleine deleties of duplicaties (kleiner dan 3 Mb) in een chromosoom
- *Monosomie* – een vorm van aneuploidie waarbij één chromosoom aanwezig is als één enkele kopie, in plaats van twee
- *Segmentale aneuploidie* – een groot gedupliceerd of verwijderd gebied in een chromosoom (7 Mb of groter)



- *Geslachtschromosoomaneuploidie* – een aandoening waarbij er te veel of te weinig X- of Y-chromosomen zijn (bijvoorbeeld het syndroom van Turner, het syndroom van Klinefelter)
- *Triploidie* – aanwezigheid van een hele extra set chromosomen, wat resulteert in 69 chromosomen in plaats van de gebruikelijke 46
- *Trisomie* – een vorm van aneuploidie waarbij een chromosoom in 3 kopieën aanwezig is in plaats van 2
- *Echt foetaal mozaïcisme* – een aandoening waarbij de foetus twee of meer celpopulaties heeft met verschillende karyotypen

Mb = megabase

Prenatale screeningtests beschikbaar in Australië

Er zijn 3 soorten aneuploidiescreeningtests beschikbaar in Australië (tabel 1):

- niet-invasieve prenatale test (NIPT),
- gecombineerde screening in het eerste trimester (CFTS), en
- tweede trimester maternale serumscreening (2TMSS).

Deze testen geven resultaten die duiden op een 'hoge' of 'lage' waarschijnlijkheid dat de foetus een specifieke aandoening heeft.

Tabel 1: Vergelijking van bloedtesten voor prenatale aneuploidiescreening die beschikbaar zijn in Australië

	NIPT	CFTS	2TMSS
Tijdstip	Bloedonderzoek: vanaf 10 weken (geen bovengrens)	Bloedonderzoek: 9 tot 14 weken Echo: 11 tot 13 weken [NB1]	bloedonderzoek
Biomarkers	Celvrij DNA	serumproteïnemarkers: PAPP-A en vrij bèta-hCG echografie: nekplou en foetaal neusbeen	serumproteïnemarkers: AFP, ongeconjugerd estriol en vrij bèta-hCG (met of zonder inhibine A) [NB2]
Gescreende omstandigheden	trisomie 21, 18 en 13, en geslachtschromosomale aneuploidieën. Sommige NIPT-platforms screenen op aanvullende chromosomale aandoeningen [NB3]	trisomie 21, 18 en 13 (het echo-onderdeel van CFTS detecteert ook belangrijke foetale afwijkingen)	trisomie 21 en 18 (2TMSS detecteert ook neurale buisdefecten) [NB4]
Gevoeligheid voor trisomie 21, 18 en 13	98 tot 99%	~90%	~75% (alleen trisomie 21)
Specificiteit van trisomie 21, 18 en 13	98 tot 99%	~97%	~93%
Kosten voor de patiënt (verschilt per zorgverlener)	\$500 tot \$800, afhankelijk van het aangevraagde panel en de pathologieaanbieder NIPT wordt niet gesubsidieerd door Medicare	\$ 30 tot \$ 40 na Medicare-korting (~ \$ 100 vóór korting) voor de bloedtest Er kunnen kosten uit eigen zak worden betaald voor de echografie; in sommige rechtsgebieden is CFTS echter gratis.	Verschilt per praktijkomgeving; kan gratis zijn voor publieke patiënten in een openbaar ziekenhuis (bijvoorbeeld in Victoria)
Doorlooptijd voor resultaten	3 tot 5 werkdagen	1 tot 2 werkdagen nadat alle informatie door het laboratorium is ontvangen (inclusief echografie-informatie)	4 tot 5 werkdagen



2TMSS = screening van het moederlijk serum in het tweede trimester; AFP = alfa-foetoproteïne; CFTS = gecombineerde screening in het eerste trimester; hCG = humaan choriongonadotrofine; NIPT = niet-invasieve prenatale test; PAPP-A = zwangerschapsgeassocieerd plasma-eiwit A; trisomie 21 = syndroom van Down; trisomie 18 = syndroom van Edwards; trisomie 13 = syndroom van Patau

NB1: De echo die bij CFTS wordt gebruikt, is de routinematige echo na 12 weken die wordt aanbevolen voor alle zwangere vrouwen. Bij gebruik van NIPT of 2TMSS wordt de informatie van de echo na 12 weken als extra beschouwd en niet meegenomen in de risicobeoordeling.

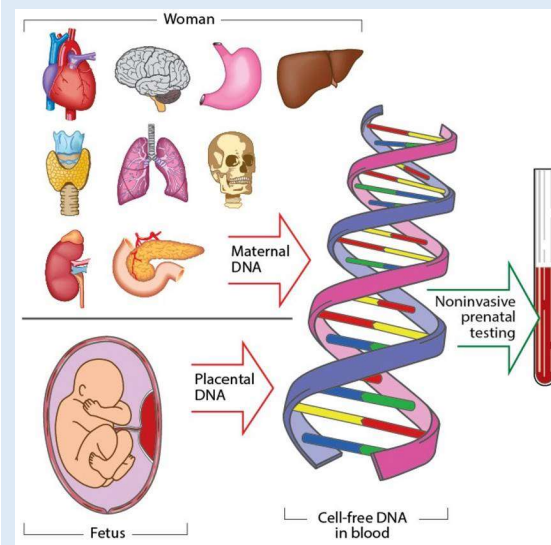
NB2: In Victoria is inhibine-A opgenomen als vierde biomarker in de 2TMSS ('quadruple test').

NB3: Zie Tabel 2 voor een volledige lijst van aandoeningen die door NIPT-platforms worden gescreend.

NB4: Echografie heeft serummarkers inmiddels grotendeels vervangen voor de detectie van neuralebuisdefecten, die doorgaans tijdens de anatomische scan in het tweede trimester worden vastgesteld. 2TMSS kan echter nog steeds worden gebruikt als een extra hulpmiddel om neuralebuisdefecten op te sporen.

Van de beschikbare tests is de NIPT de meest gevoelige (hoogste percentage echt-positieve uitslagen) en specifieke (laagste percentage vals-positieve uitslagen). De NIPT analyseert celvrij DNA (cfDNA) in materneel plasma. Celvrij DNA bestaat uit korte DNA-fragmenten die vrijkomen uit moederlijke cellen en de placenta, als onderdeel van de normale celvernieuwing (Figuur 1).

Figuur 1 Celvrij DNA in materneel bloed en niet-invasieve prenatale tests [NB1]



NB1: Celvrij DNA in materneel plasma is afkomstig van moederlijke organen en de placenta.

Het is essentieel om een patiëntgerichte benadering te hanteren bij het bespreken van screeningsopties. Patiënten moeten worden aangemoedigd om na te denken over wat de resultaten kunnen betekenen voor hun zwangerschap en of kennis van de uitkomst van invloed is op hun besluitvorming of voorbereiding. De kosten voor de patiënt moeten ook worden besproken; NIPT wordt niet gesubsidieerd door Medicare en kan tot \$ 800 kosten.

Als NIPT de voorkeurstest voor aneuploïdiescreening is, blijft een echo op 12 of 13 weken sterk aanbevolen. Deze echo biedt de mogelijkheid om belangrijke structurele afwijkingen op te sporen, de levensvatbaarheid van de foetus te bevestigen, te bepalen of er meer dan één foetus (meervoud) is, de zwangerschapsduur vast te stellen en te screenen op andere obstetrische complicaties.

Wat betekent het NIPT-resultaat?

Hoewel NIPT het hoogste percentage echt-positieve uitslagen (sensitiviteit) en het laagste percentage fout-positieve uitslagen (specificiteit) heeft van alle screeningsmethoden voor aneuploïdie, kunnen er nog steeds 3 fout-positieve uitslagen voorkomen en blijft het een screeningstest in plaats van een diagnostische test. Bovendien kan NIPT soms geen uitslag opleveren.



NIPT-resultaten worden doorgaans gerapporteerd als waarschijnlijkheden: een hoge waarschijnlijkheid duidt op een verhoogde kans op de geïdentificeerde chromosomale aandoening, terwijl een lage waarschijnlijkheid een lagere waarschijnlijkheid aangeeft. Erfelijkheidsadvies en bevestigende invasieve diagnostische tests – zoals vruchtwaterpunctie of vlokcentest – worden sterk aanbevolen voor alle patiënten met een NIPT-resultaat met een hoge waarschijnlijkheid, vooral als ze een zwangerschapsafbreking overwegen.

Wat zijn de klinische indicaties voor NIPT?

NIPT kan worden gebruikt als eerstelijns screeningstest voor foetale aneuploidie. Het kan ook dienen als tweedelijns screeningstest voor personen die een verhoogde waarschijnlijkheidsuitslag van CFTS krijgen. Als een NIPT-uitslag met een lage waarschijnlijkheid volgt op een CFTS-uitslag met een verhoogde waarschijnlijkheid, kan een patiënt ervoor kiezen om af te zien van invasieve tests en zo het kleine risico op een miskraam dat met deze procedures gepaard gaat, te vermijden. Omdat NIPT echter een screeningstest is en geen diagnostische test, bestaat de mogelijkheid dat er een foetale chromosomale aandoening aanwezig is, maar niet is gedetecteerd door NIPT. Daarom moeten patiënten met een CFTS-uitslag met een verhoogde waarschijnlijkheid de mogelijkheid hebben om de voordelen en beperkingen te

bespreken van doorgaan met NIPT, het ondergaan van invasieve diagnostische tests of het kiezen voor geen verdere tests. Invasieve diagnostische tests worden aanbevolen voor patiënten met een CFTS-uitslag met een zeer hoge waarschijnlijkheid (bijv. groter dan 1 op 100) of een foetale structurele afwijking, aangezien in deze gevallen een hoge waarschijnlijkheid bestaat van een chromosomale aandoening die mogelijk niet door NIPT wordt gedetecteerd.

Welke verschillende soorten NIPT zijn er?

Er zijn verschillende technieken ontwikkeld voor het analyseren van cfDNA, elk met verschillende mogelijkheden. De twee belangrijkste benaderingen zijn genoombrede NIPT en gerichte NIPT. Genoombrede NIPT onderzoekt cfDNA van alle chromosomen, terwijl gerichte NIPT zich richt op geselecteerde chromosomen (tabel 2).

Alle momenteel beschikbare NIPT-platforms presteren goed voor het detecteren van de veelvoorkomende autosomale aneuploidieën (trisomie 21, 18 en 13), zonder significante verschillen in nauwkeurigheid. Geslachtschromosomale screening kan ook worden aangeboden naast autosomale aneuploidiescreening, maar dit vereist specifieke begeleiding voorafgaand aan de test en geïnformeerde toestemming.

Het Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists raadt geen routinematige bevolkingsgebaseerde screening aan voor zeldzame autosomale aneuploidieën of segmentale aneuploidieën (genomale NIPT) of microdeletiesyndromen. Patiënten die NIPT overwegen voor deze aanvullende aandoeningen, dienen te worden geïnformeerd over de mogelijke voor- en nadelen, waaronder de prevalentie van de aandoeningen, het hogere percentage vals-positieve uitslagen en de mogelijkheid van onverwachte bevindingen.

Welke aandoeningen kunnen met de NIPT worden vastgesteld?

NIPT screent niet op alle genetische aandoeningen. Als er een vermoeden bestaat van een genetische aandoening, op basis van echografie, dragerschapsonderzoek of familiegeschiedenis, wordt erfelijkheidsvoorlichting aanbevolen en dient prenatale diagnostiek voor de specifieke genetische indicatie te worden overwogen.

Hieronder vindt u een overzicht van chromosoomafwijkingen die met NIPT kunnen worden gescreend. Tabel 2 vergelijkt de afwijkingen die met genoombrede versus gerichte NIPT kunnen worden opgespoord.



Tabel 2: Aneuploidie-aandoeningen geïdentificeerd met behulp van genomebrede versus gerichte niet-invasieve prenatale testplatforms (NIPT)		
	Genomebrede NIPT (analyseert al het DNA van alle chromosomen)	Gerichte NIPT (analyseert DNA van geselecteerde chromosomen met of zonder geselecteerde microdeletieregio's)
Veel voorkomende autosomale aneuploidieën: Downsyndroom (trisomie 21), Edwardssyndroom (trisomie 18), Patauysyndroom (trisomie 13)	Ja	Ja
Geslachtschromosoom-aneuploidieën: syndroom van Turner (monosomie X), syndroom van Klinefelter (XXY), triple X-syndroom (XXX), syndroom van Jacobs (XYY)	Ja	Ja
Zeldzame autosomale aneuploidieën: trisomie of monosomie van chromosomen 1 tot 12, 14 tot 17, 19, 20 of 22	Ja	Nee
Segmentale aneuploidieën	Ja	Nee
Microdeleties en duplicaties	Nee	Ja – optioneel
Triploidie	Nee	Alleen beschikbaar op SNP-gebaseerde NIPT
Foetaal geslacht	Ja	Ja
NIPT = niet-invasieve prenatale test; SNP = enkelvoudig nucleotidepolymorfisme		

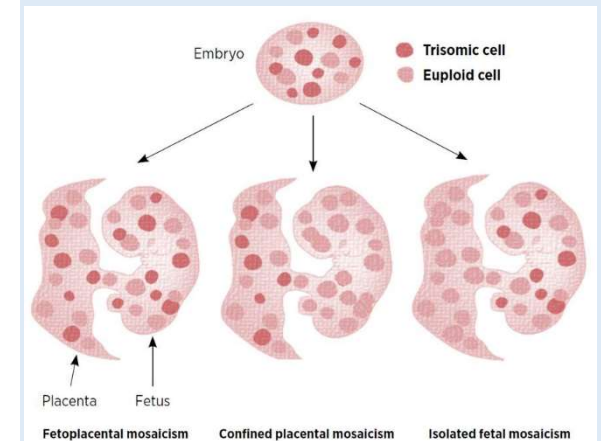
Veel voorkomende autosomale aneuploidieën

De NIPT voor veel voorkomende trisomieën, waaronder het syndroom van Down (trisomie 21), het syndroom van Edwards (trisomie 18) en het syndroom van Patau (trisomie 13), is goed gevalideerd en zeer betrouwbaar, met een hoge sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarde.

Geslachtschromosoomaneuploidieën

Met de NIPT kan worden gescreend op geslachtschromosoomaneuploidieën (X- en Y-chromosoomafwijkingen), zoals het syndroom van Turner (monosomie X), het syndroom van Klinefelter (XXY), het triple-X-syndroom (XXX) en het syndroom van Jacobs (XYY). De positief voorspellende waarde voor deze aandoeningen is echter lager in vergelijking met veelvoorkomende autosomale aneuploidieën. Dit komt deels door biologische factoren zoals beperkt placentair mozaïcisme (Figuur 2).

Figuur 2 Typen foetoplacentair mozaïcisme [NB1]



NB1: 'Echt foetaal mozaïcisme', waarbij de foetus 2 of meer celpopulaties met verschillende karyotypen heeft, wordt zowel in de afbeelding uiterst links (foetoplacentaal mozaïcisme) als in de afbeelding uiterst rechts (geïsoleerd foetaal mozaïcisme) geïllustreerd.

Zeldzame autosomale aneuploidieën

Zeldzame autosomale aneuploidieën omvatten trisomie of monosomie van chromosomen anders dan 13, 18, 21, X en Y. Omdat de zeldzame aneuploidieën vaak leiden tot vroegtijdig zwangerschapsverlies, worden ze zelden waargenomen bij de geboorte.

Wanneer een zeldzame autosomale aneuploidie wordt vastgesteld bij NIPT, kan dit te wijten zijn aan beperkt placentair mozaïcisme of, minder



vaak, aan echt foetaal mozaïcisme (Figuur 2). Echt foetaal mozaïcisme treedt op wanneer de foetus twee of meer genetisch verschillende cellijnen heeft. Dit draagt bij aan de lagere positief voorspellende waarde voor deze aandoeningen.

Segmentale aneuploidieën

Segmentale aneuploidieën zijn deleties of duplicaties van chromosoommateriaal van 7 Mb of meer; ze kunnen gepaard gaan met foetale structurele afwijkingen en klinisch significante syndromen. Segmentale aneuploidieën worden geïdentificeerd door sommige genoombrede NIPT-platforms. Personen die drager zijn van een gebalanceerde translocatie kunnen met name geïnteresseerd zijn in screening, omdat dit de ongebalanceerde vorm van hun translocatie kan identificeren.

Microdeleties en microduplicaties van chromosomen

Sommige gerichte NIPT-platforms kunnen submicroscopische deleties of duplicaties (ongeveer 1 tot 3 Mb groot) langs een chromosoom detecteren. Regio's die met specifieke syndromen worden geassocieerd, zijn onder andere:

- 22q11.2 deletiesyndroom (DiGeorge-syndroom)
- 15q11.2 (Angelman-syndroom en Prader-Willi-syndroom)

- 5p-verwijdering (Cri du chat-syndroom)
 - 4p-deletie (Wolf-Hirschhorn-syndroom)
- De positief voorspellende waarde van NIPT voor het 22q11.2-deletiesyndroom bedraagt naar verluidt 52,6%. Gegevens over de NIPT-prestaties voor andere microdeleties en microduplicaties zijn beperkt.

Triploidie

Triploidie is een ernstige chromosomale afwijking die optreedt wanneer een foetus een extra set chromosomen in elke cel heeft. De enige NIPT die triploidie kan detecteren, zijn NIPT's die gebaseerd zijn op een analyse van enkelvoudige nucleotidepolymorfismen. Triploïde concepties zijn meestal detecteerbaar met een echo en hebben een hoog miskraampercentage, waardoor het nut van NIPT voor deze aandoening nog niet robuust is aangetoond.

Andere overwegingen bij het aanbieden van NIPT

Testmislukkingen

Een 'mislukte' of 'geen oproep' NIPT-uitslag treedt op wanneer de test geen resultaat kan opleveren. De meest voorkomende oorzaak van een mislukte NIPT is onvoldoende placentair cfDNA in het monster, ook wel bekend als een lage foetale fractie. De hoeveelheid placentair cfDNA in maternel plasma kan variëren door

factoren zoals zwangerschapsduur, gewicht van de moeder en medische aandoeningen van de moeder. Lage placentaire cfDNA-waarden worden ook geassocieerd met foetale aneuploidie, wat betekent dat een 'geen oproep'-uitslag de kans kan vergroten dat er een foetale chromosomale aandoening aanwezig is, maar op dat moment of met die specifieke test niet aantoonbaar was.

Personen met een 'no call'-resultaat moeten voorlichting krijgen over hun opties, waaronder herhaalde NIPT (met een succespercentage van ongeveer 60%), invasieve diagnostische tests of andere screeningsmethoden voor aneuploidie, zoals CFTS.

Meervoudige zwangerschappen

Uit recente gegevens blijkt dat NIPT vergelijkbare resultaten oplevert bij tweeling- en eenlingzwangerschappen, en dat het de aanbevolen screeningsmethode voor aneuploidie is bij tweelingzwangerschappen.

Redenen voor vals-positieve of vals-negatieve NIPT-resultaten

Beperkt placentair mozaïcisme

Er kunnen verschillen in genetische samenstelling zijn tussen de foetus en de placenta, wat kan leiden tot een abnormaal maternale plasma-cfDNA-profiel in aanwezigheid van een euploïde foetus (Figuur



2). Ingesloten placentair mozaïcisme komt voor bij ongeveer 1% van de zwangerschappen. Omdat het cfDNA in matернаal bloed afkomstig is van de zwangerschap en afkomstig is van de placenta, kan ingesloten placentair mozaïcisme leiden tot discrepanties tussen de NIPT-bevindingen en het werkelijke foetale karyotype.

Bij verdenking op beperkt placentair mozaïcisme – bijvoorbeeld wanneer er een discrepantie is tussen de NIPT-uitslag en andere klinische bevindingen, waaronder echo-uitslagen – kan een vruchtwaterpunctie de voorkeur hebben boven een vlokcentest, omdat dit een directere beoordeling van het foetale karyotype biedt. Voor de meeste patiënten met een hoge waarschijnlijkheid van de NIPT-uitslag is het echter raadzaam om over te gaan tot een vlokcentest.

Overleden tweeling

Een overleden tweeling kan nog enkele weken placentair cfDNA aan de bloedbaan van de moeder blijven bijdragen. Als de overleden tweeling aneuploid was, kan dit de nauwkeurigheid van de NIPT voor de overlevende tweeling beïnvloeden, wat mogelijk kan leiden tot een vals-positieve uitslag.

Maternale neoplasma

Maternale neoplasma geven cfDNA af aan het bloed van de moeder. Tumoren hebben vaak chromosomale variaties en hun cfDNA kan de NIPT verstoren, wat leidt tot ongewone resultaten, zoals meervoudige aneuploidieën. Genome-wide NIPT is het enige type NIPT dat een materneel neoplasma kan detecteren, aangezien tumor-DNA doorgaans afwijkingen in meerdere chromosomen bevat.

Myomen zijn veelvoorkomende goedaardige tumoren die doorgaans geen invloed hebben op de NIPT-resultaten. Als de myomen echter zeer groot of talrijk zijn (bijv. een totaal myoomvolume van meer dan 400 ml), is de kans op een vals-positieve uitslag voor segmentale aneuploidie groter. De aanwezigheid van myomen verhoogt het percentage vals-positieve uitslagen voor veelvoorkomende autosomale of geslachtschromosoomaneuploidieën niet.

Ongediagnosticeerde maternale maligniteiten zijn incidenteel opgespoord via NIPT. Diagnoses omvatten lymfoom, colorectale kanker en borstkanker. Het is echter belangrijk om op te merken dat NIPT niet is ontworpen als screeningsinstrument voor kanker en dat de effectiviteit van NIPT voor het opsporen van

kanker niet goed is vastgesteld. De frequentie van ongediagnosticeerde maternale kanker die wordt opgespoord via genoombrede NIPT is ongeveer 1 op de 10.000.

Conclusie

NIPT is een eerstelijns screeningstest voor foetale aneuploidie vanwege de hoge gevoeligheid en het lage percentage vals-positieve uitslagen. Een screeningsresultaat met een hoge waarschijnlijkheid moet echter nog steeds worden bevestigd met invasieve diagnostische tests om de nauwkeurigheid te garanderen. Hoewel NIPT een scala aan aandoeningen kan identificeren, kent het beperkingen die met patiënten moeten worden besproken bij het aanbieden van deze tests. Artsen moeten goed geïnformeerd zijn over de reikwijdte, mogelijkheden en kosten van het specifieke NIPT-platform dat ze aanbieden, om de beste zorg te garanderen.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/non-invasive-prenatal-testing-an-overview.html>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



BLOOTSTELLING AAN MACROLIDEN IN HET EERSTE TRIMESTER EN HET RISICO OP ERNSTIGE AANGEBOREN AFWIJINGEN VERGELEKEN MET AMOXICILLINE: EEN FRANSE LANDELIJKE COHORTSTUDIE

Achtergrond

Hoewel macroliden tot de meest voorgeschreven antibiotica voor zwangere vrouwen behoren, is er nog steeds geen eenduidig bewijs voor de veiligheid ervan voor de foetus. Deze studie was gericht op het evalueren van het risico op ernstige aangeboren afwijkingen (MCM) na blootstelling aan macroliden in het eerste trimester, vergeleken met amoxicilline, met de focus op specifieke MCM-subtypen.

Methoden en bevindingen

Deze landelijke cohortstudie maakte gebruik van gegevens uit het Moeder-Kind EPI-MERES Register, dat is opgenomen in het Franse Gezondheidsdatasysteem (SNDS). Zwangerschappen met hun levendgeboren eenling van 1 januari 2010 en 31 december 2020 werden opgenomen. De macrolide-blootstellingsgroep bestond uit zwangerschappen met één of meer recepten voor systemische macroliden (erytromycine, spiramycine, roxitromycine, josamycine, claritromycine en azitromycine) tijdens het eerste trimester. De vergelijkingsgroep bestond uit zwangerschappen die tijdens het eerste trimester aan amoxicilline waren blootgesteld. Het gecorrigeerde relatieve risico (aRR) en het

95% BI werden geschat met behulp van logbinomiale regressie voor alle MCM's in het algemeen en individuele MCM's met een prevalentie van ten minste één per 10.000 levendgeborenen in de macrolide-blootstellingsgroep. Van de 7.644.579 in aanmerking komende zwangerschappen werden er 140.708 blootgesteld aan macroliden en 592.652 aan amoxicilline. Na correctie voor gemeten confounders werd blootstelling aan macroliden tijdens het eerste trimester niet geassocieerd met MCM (aRR 1,00; 95% BI 0,96 tot 1,05) vergeleken met amoxicilline. Specifiek werd er voor de meeste individuele MCM's geen verhoogd risico gevonden. Wel werd een verhoogd risico op spina bifida (aRR 1,82; 95% BI 1,22 tot 2,71) en syndactylie (aRR 1,65; 95% BI 1,06 tot 2,58) waargenomen. Het gecorrigeerde risicoverschil per 10.000 levendgeborenen was 1,15 (95% BI 0,26 tot 2,05) voor spina bifida en 0,87 (95% BI 0,01 tot 1,72) voor syndactylie. Sensitiviteitsanalyses leverden consistent hogere puntschattingen op voor deze twee MCM's, ondanks brede betrouwbaarheidsintervallen en een klein aantal voorvallen. Resterende confounding per indicatie is mogelijk.

Conclusies

De bevindingen geven aan dat blootstelling aan macrolide tijdens het eerste trimester niet sterk geassocieerd is met een verhoogd risico voor de meeste individuele MCM's, wat geruststellend is. Een verhoogd risico op spina bifida en syndactylie blijft echter mogelijk. Toekomstig onderzoek is nodig om deze observaties verder te onderzoeken, aangezien het bewijsmateriaal blijft toenemen.

Samenvatting van de auteur

Waarom is dit onderzoek gedaan?

- Macroliden zijn een veelvoorkomende klasse antibiotica die tijdens de zwangerschap worden voorgeschreven. Er is echter nog geen eenduidig bewijs voor het risico op ernstige aangeboren afwijkingen (MCM) in verband met blootstelling aan macroliden in het eerste trimester.
- In eerdere onderzoeken waren er onvoldoende zwangerschappen om het risico van individuele MCM's te kunnen beoordelen.

Wat hebben de onderzoekers gedaan en ontdekt?

- In deze landelijke cohortstudie werd het risico op MCM's in het algemeen en 42



individuele MCM's bij ruim 140.000 zwangerschappen waarbij macroliden werden gebruikt, vergeleken met het risico van ruim 592.000 zwangerschappen waarbij amoxicilline werd gebruikt (een veelgebruikt antibioticum tijdens de zwangerschap met een bekend veiligheidsprofiel) tijdens het eerste trimester.

- Er was geen verband tussen blootstelling aan macrolide in het eerste trimester en het algehele risico op MCM's. Meer specifiek ging blootstelling aan macrolide niet gepaard met een verhoogd risico op de meeste individuele MCM's. Er werd echter wel een verhoogd risico op spina bifida en syndactylie waargenomen, met een klein risicoverschil.

Wat betekenen deze bevindingen?

- De associatie met spina bifida en syndactylie vereist verder onderzoek.
- Macroliden dienen alleen te worden voorgeschreven tijdens het eerste trimester van de zwangerschap indien noodzakelijk. Indien mogelijk dient de voorkeur te worden gegeven aan alternatieven met een beter vastgesteld veiligheidsprofiel.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004576>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Infectieziekten

SEPTISCHE ARTRITIS VERGT EEN KRITISCHE VISIE EN EEN SNELLE HANDELING

Septische artritis is een ernstige, destructieve gewrichtsaandoening die snelle en adequate diagnose en behandeling vereist. Bij vermoeden hierop verwijst men daarom met spoed voor een gewrichtspunctie.

Casus

Een man, 55 jaar oud, verschijnt op het spreekuur met zijn vrouw.

- Voorgeschiedenis:
 - Hij vertoont al een week een pijnlijk gezwollen rechter knie.
 - Onlangs was hij griepig met een subfebriele temperatuur tot 38,0 °C.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Zijn huisarts ziet een rode, gezwollen knie, die bij palpatie pijnlijk is, zonder porte d'entrée.
 - De patiënt heeft een temperatuur van 37.8 °C.
- Verder verloop en aanpak:
 - De huisarts denkt in eerste instantie aan een reactieve artritis, omdat patiënt griepig geweest is.
 - Hij start met ibuprofen 600 mg 3 dd, met telefonische controle na 5 dagen.
 - Patiënt meldt zich na 4 dagen met toenemende pijn en zwelling, waardoor hij amper kan lopen.
- De knie is fors gezwollen met een CRP van 220 mg/l.
- In overleg met de dienstdoende orthopeed stuurt de huisarts de man door naar de dienst Spoedgevallen vanwege een vermoeden van septische artritis.
- Beoordeling:
 - Hij duidde de acuut gezwollen en pijnlijke knie als reactie op de onlangs doorgemaakte griep.
 - Hij had als aanvulling hierop nog naar eventuele klachten van een urogenitale of gastro-intestinale infectie als oorzaak van de artritis moeten vragen.
 - De differentiaaldiagnose bevat verder een eerste episode van jicht en een bursitis van de knie.
 - Jicht is minder waarschijnlijk omwille van de blanco voorgeschiedenis, de atypische locatie (de knie en niet MT-1) en de afwezigheid van een acuut begin.
 - Bursitis is minder aannemelijk, omdat er anamnestic geen sprake was van irritatie door lokale druk en er geen trauma was.
- De huisarts startte in navolging van de NHG-Standaard met een hoge dosis NSAID.

- Hij achtte op dat moment een septische artritis minder waarschijnlijk.
- Kwam omdat hij geen koorts of een porte d'entrée had, en klinisch niet acuut ziek was.
- Hij sprak na 5 dagen een telefonische controle af en adviseerde de patiënt in overeenstemming met de standaard om direct contact op te nemen bij verslechtering van de klachten, koorts of algemene malaise en de patiënt heeft dit advies goed opgevolgd.
- Bij het volgende consult achtte de huisarts septische artritis waarschijnlijker : de knie van patiënt was pijnlijker en hij kon er niet goed op staan en daarop besloot hij om de patiënt door te sturen.

Beschrijving

- Gaat om een ontsteking van een gewricht, veroorzaakt door een infectie met een bacterie of in uitzonderlijke gevallen een virus of schimmel.
- Bij een systemische infectie kan het micro-organisme het gewricht bereiken via de bloedbaan of via een porte d'entrée na een trauma of injectie.

Incidentie



- Deze bedraagt volgens schattingen 2-6 per 100.000 patiënten per jaar.
- Dit komt in een gemiddelde praktijk van 2000 patiënten neer op 1 geval in 10 tot 25 jaar.

Klinische presentatie

- Klassiek gebeurt dit als een acuut ontstaan warm, gezwollen en pijnlijk gewricht.
- Betreft in de helft van de gevallen de knie, gevolgd door de heup, schouder en enkel.

Lichamelijk onderzoek

- De patiënt heeft vaak een beperkte 'range of motion' en pijn bij palpatie.
- Er is naast de gewrichtsklachten ook vaak sprake van koorts, koude rillingen, algemene malaise en misselijkheid.

Verantwoordelijke micro-organismen

- Staphylococcus aureus en streptococcus pneumoniae zijn de meest voorkomende micro-organismen.
- De gonokok Neisseria gonorrhoeae komt veel minder voor en ziet men vooral bij patiënten met risicovolle seksuele contacten.

Mogelijke complicaties

- Betreft o.a osteomyelitis en osteonecrose, chronische pijn, sepsis en dood.
- Bij 25 -50% van de patiënten leidt een septische artritis tot irreversibel verlies van

de gewrichtsfunctie en kent, ondanks gebruik van AB, een mortaliteit van 7-15%.

- Een septische artritis met N. gonorrhoeae leidt bijna nooit tot sterfte.

Aanpak

- Bij vermoeden van is een spoedverwijzing naar de reumatoloog of orthopeed aangewezen;
- Deze zal een gewrichtspunctie uitvoeren om te beoordelen of het gewricht pus bevat en om het verkregen synoviaal vocht te kweken en microscopisch te beoordelen;

N. gonorrhoeae-artritis

- De incidentie van gonorroe in de huisartsen praktijk bedraagt naar schatting 0,7 per 1000 patiënten per jaar:
 - Er is sprake van een toename van gonorroe.
 - Het RIVM meldde in 2022 een stijging van 33%.
 - Er waren 10.600 diagnoses ten opzichte van 7.964 gevallen in 2021.
- Klachten betreffen urethritis met vaak geelgroene afscheiding en bij oraal of anaal contact een faryngitis of proctitis.
- De infectie kan ook asymptomatisch verlopen (bij 10% van de mannen en 30-60% van de vrouwen), waardoor er vertraging optreedt in het starten van de juiste antibiotische therapie.

- In 0,5-3% van de gevallen leidt onbehandelde gonorroe tot een gedissemineerde gonokokkeninfectie:
 - Deze komt meestal voor bij jongvolwassenen, maar kan op elke leeftijd ontstaan.
 - Komt 3 keer meer voor bij vrouwen dan bij mannen;
 - Komt omdat de menstruatie de grootste risicofactor is voor disseminatie.
 - De symptomen beginnen bij ongeveer de helft van de aangedane vrouwen binnen een week na de eerste dag van de menstruatie.
- In 42-48% van de gevallen uit een gedissemineerde gonokokkeninfectie zich als monoartritis en vaak betreft het dan de knie, enkel of pols.
- Test synoviale vloeistof zo mogelijk op N. gonorrhoeae.
- De gedissemineerde infectie kan men ook aantonen met huid-of bloedkweken.

Behandeling van een gedissemineerde gonokokkeninfectie

- Deze bestaat uit intraveneuze toediening van ceftriaxon 1 gram per 24 uur:
 - Ga bij een artritis door tot er een goede klinische respons is.
 - Vaak is dat ten minste 7-14 dagen.
 - Vaak is hierbij ook drainage van het gewricht noodzakelijk, bvb. met naaldaspiratie of artroscopisch.



- Neem contact op met sekspartners tot 60 dagen voor de diagnose, test ze en behandel ze met eenmalig ceftriaxon i.m.
- Een gedissemineerde gonokokkeninfectie heeft in tegenstelling tot de septische artritis door de *Staphylococcus aureus* vaak een gunstig verloop bij een adequate behandeling.

Leerpunten uit de casus

- De casus is een duidelijke illustratie van het belang van het advies uit de NHG-Standaard om contact op te nemen met de huisarts bij onvoldoende verbetering van een gezwollen en pijnlijk gewricht na 7 dagen of bij koorts en algemene malaise:
 - De initiële werkdiagnose is verworpen omdat de patiënt het advies goed opgevolgd heeft.
 - De huisarts begint dan ook aan een septische artritis te denken.
- Hij prikt een CRP die fors verhoogd bleek, maar de diagnostische waarde hiervan is discutabel:
 - Immers, een infectie elders in het lichaam geeft ook een verhoogd CRP.
 - Deze is dus niet specifiek voor septische artritis.
 - Bovendien moet een patiënt ook bij een laag CRP een spoedverwijzing krijgen

naar de orthopeed of de reumatoloog voor een gewrichtspunctie, omdat dit septische artritis niet uitsluit.

- De huisarts had verzuimd om te vragen naar een soa, waardoor de patiënt niet meteen met de juiste therapie gestart is:
 - Vraag is natuurlijk hoe de patiënt hierop geantwoord had, vermits hij samen met zijn vaste vriendin naar het spreekuur gekomen was.
 - Je kan in zo'n geval de partner beter naar buiten sturen of de vraag stellen wanneer je de patiënt privé spreekt.
- De huisarts ging er wellicht automatisch van uit dat een soa onwaarschijnlijk was omdat de patiënt getrouwd is en kinderen heeft.

Vervolg van de casus

- Er wordt een punctie verricht op de dienst Spoedgevallen, waarbij de artritis op een gonorrhoe-infectie blijkt te berusten en de bloedkweek en keel-PCR zijn ook positief voor *N. gonorrhoeae*.
- Er volgt een opname van de patiënt, hij krijgt ceftriaxon i.v. en er volgt een artroscopie met spoeling en kweekafname.
- De gonokokkeninfectie heeft de patiënt opgelopen nadat hij 2 keer onveilige seks heeft gehad bij een buitenechtelijke relatie.

- De partner van de patiënt blijkt ook geïnfecteerd met gonorrhoe en de teleurstelling bij de partner is groot en ze wordt behandeld met eenmalig ceftriaxon i.m. 500 mg.
- De patiënt kan na 5 dagen naar huis en de ceftriaxon i.v. wordt poliklinisch gegeven.
- De patiënt is in totaal 7 dagen behandeld.

Besluit

- De artritis werd in deze casus veroorzaakt door een gonorrhoe-infectie, waarbij de diagnose aan het licht kwam doordat het beloop niet was zoals verwacht en de patiënt de terugbelinstructie goed opgevolgd heeft.
- Deze casus toont aan hoe belangrijk het is om patiënten goed te instrueren en dat het nuttig is om een volledige anamnese af te nemen en dan in het bijzonder naar soa te vragen.
- Komt deze in het eerste consult niet aan het licht, dan is het belangrijk om in het volgende consult kritisch te blijven en zo nodig de initiële hypothese te verwerpen.

Huisarts & Wetenschap maart 2025 pag. 28-30.

Met dank aan dr. Willy Storms



Neurologie / Oncologie

NEURO-IRAE'S BIJ GEBRUIK VAN CHECKPOINTREMMERS OF BIJ ZIEKTEPROGRESSIE ?

Checkpointremmers vertonen neurologische bijwerkingen die sterk lijken op symptomen van ziekteprogressie, maar hoe maak je het onderscheid en hoe behandel je deze bijwerkingen?

Beschouwing

- Er zijn steeds meer patiënten met kanker die met zogenoemde checkpointremmers, type nivolumab, pembrolizumab of ipilimumab, behandeld worden.
- Het werkingsmechanisme van checkpointremmers berust op het vergroten van de antitumorrespons van T-lymfocyten:
 - Er zijn indrukwekkende klinische resultaten beschreven van deze immuunsysteem-ontremmende geneesmiddelen.
 - Ze kunnen echter ook immuungemedieerde neurologische bijwerkingen veroorzaken ('neurological immune-related adverse events', neuro-irAE's).
- Neuro-irAE's zijn door de vele uitingsvormen en mogelijke gelijkenis met ziekteprogressie moeilijk te herkennen.

Toepassing

- De checkpointremmers die momenteel het meest worden toegepast zijn monoclonale antilichamen gericht tegen de eiwitten PD-1, PD-2 of CTLA-4.
- Deze middelen kunnen toegediend worden als monotherapie, als combinatietherapie met twee verschillende checkpointremmers (meestal ipilimumab en nivolumab) of in combinatie met doelgerichte therapie:
 - Men verwacht dat het gebruik van checkpointremmers zal toenemen gezien het groot aantal lopende klinische trials.
 - Zorgverleners zullen steeds vaker geconfronteerd worden met neuro-irAE's omdat deze middelen immuungemedieerde bijwerkingen kunnen veroorzaken, onder meer op neurologisch gebied.
- Dit maakt het van essentieel belang dat zorgverleners zich bewust zijn van het bestaan van deze beelden, ook omwille van het mogelijk ernstige beloop.

Neurologische bijwerkingen van checkpointremming

- Zowel PD-1 als CTLA-4-blokkade kan gepaard gaan met neuro-irAE's:
 - Deze neurologische bijwerkingen zijn het gevolg van de ontremming van het immuunsysteem, maar het exact mechanisme is onbekend.
 - Bij combinatietherapie van ipilimumab en nivolumab is de incidentie van neuro-irAE's het hoogst (ongeveer 12%).
 - Bij monotherapie ligt de incidentie lager (tot 6%).
- Soms ontstaan neuro-irAE's al na één kuur en meestal binnen 3 maanden, maar ze kunnen ook na maanden, jaren of zelfs na het stoppen van de medicatie nog ontstaan.
- Neuro-irAE's uiten zich vaak als lichte, niet-specifieke symptomen, zoals hoofdpijn, apathie of bradyfrenie.
- Verschijnselen van het perifere zenuwstelsel: zij bestaan o.a. uit spierzwakte, stoornissen van de sensibiliteit en uit aandoeningen van de zenuw (Guillain-Barré-achtig syndroom), de neuromusculaire overgang (myasthenie) of spier (myositis).
- Bijwerkingen in het centrale zenuwstelsel: omvatten cerebrale problematiek



(encefalitis) of myelumafwijkingen (myelitis transversa).

- Men ziet een ernstig beloop bij ongeveer 1% van de patiënten:
 - Er is het Guillain-Barré-achtig beeld, waarbij volledige afhankelijkheid van beademing kan ontstaan.
 - Er is ook de myasthenie die een hoge mortaliteit kent.
 - Beiden zijn berucht.

Herkenning van neurologische bijwerkingen

- Vaak is de herkenning van neuro-irAE's uitdagend:
 - Bij patiënten met een oncologische voorgeschiedenis zal ten eerste vaak gedacht worden aan progressie van de maligniteit als oorzaak van de klachten.
 - Soms zijn de klachten daarnaast subtiel en er kan sprake zijn van meerdere uitingvormen van neuro-irAE's tegelijkertijd.
- Daarom is het essentieel om een neuro-irAE te overwegen bij neurologische klachten van een patiënt die met checkpointremmers behandeld is, vooral als bij de patiënt tegelijkertijd een andere immuun-gemedieerde bijwerking optreedt of op een eerder moment aanwezig was.
- De patiënt moet bij twijfel laagdrempelig en snel doorverwezen worden naar een arts met de benodigde expertise, omdat de

diagnosestelling en behandeling van neuro-irAE's complex is.

- Nauwe betrokkenheid van een neuroloog is daarbij essentieel en patiënten moeten in een multidisciplinair overleg over immumotoxiciteit besproken worden om de herkenning en behandeling van neuro-irAE's te verbeteren.

Diagnosestelling

- Het is van belang om de meest noodzakelijke diagnostiek zo snel mogelijk in te zetten, kwestie van morbiditeit of sterfte te voorkomen: er moet een gedegen anamnese en neurologisch onderzoek uitgevoerd worden.
- Zelfs bij een suggestieve tijdsrelatie tussen de start van de checkpointremming en het optreden van symptomen is het vaak noodzakelijk om een MRI van hersenen en wervelkolom en diagnostiek van de liquor uit te voeren:
 - Is nodig omwille van de kans op ziekteprogressie in de vorm van cerebrale, epidurale of leptomeningeale metastasen.
 - Ook zijn een vroegtijdig ecg en bloedonderzoek naar CK en troponines nodig om een eventuele myositis of cardiomyositis te kunnen opsporen.
- Tegelijk met een neuro-irAE kunnen patiënten ook niet-neurologische

immuungemedieerde bijwerkingen vertonen.

- Dit maakt gericht onderzoek naar eventuele bijkomende symptomen noodzakelijk:
 - De cortisolconcentratie moet bvb. altijd bepaald worden om hypercortisolisme bij een immuungemedieerde hypofysitis uit te sluiten.
 - Dit moet zeker gebeuren als er sprake is van symptomen zoals een gedaald bewustzijn, verwardheid of spierzwakte.
- Men moet sterk overwegen om hier te starten met een immuunsuppressieve behandeling:
 - Als progressie van de maligniteit als oorzaak van de klachten uitgesloten is.
 - Als de verdenking op een neuro-irAE nog steeds bestaat.
 - Eventueel moet dit gebeuren in afwachting van verdere diagnosestelling.
- Bij verdenking op epilepsie als gevolg van een encefalitis kan een eeg nuttig zijn
- Aan de bevestiging van een polyneuropathie en de bepaling van de aard ervan, kan een emg zijn bijdrage leveren:
 - Kan ook onderscheid maken tussen een myositis en myasthenie.
 - Dit kan immers op grond van alleen het klinisch beeld moeilijk vallen.



- Er kan zich tijdens de behandeling met checkpointremmers nog een nog niet onderkend of subklinisch ziektebeeld manifesteren:
 - Neem nu bvb. kankergerelateerde myositis, die men dan moet onderscheiden van een immuungemedieerde myositis.
 - Daarom is het raadzaam om reguliere diagnostische tests, zoals de bepaling van auto-antistoffen bij myositis, myasthenie en encefalitis niet achterwege te laten.

Behandeling

- Neuro-irAE's worden volgens de richtlijn van de European Society for Medical Oncology (ESMO) behandeld:
 - Het beleid wordt hierbij bepaald door de ernst van de verschijnselen.
 - Indeling gebeurt volgens de CTCEA-gradering en de checkpointremming wordt in ieder geval tijdelijk gestaakt, behalve bij lichte symptomen.
- In verband met de ernst van de bijwerkingen is er een indeling in 4 graden:
 - Graad 1: er zijn lichte symptomen waarbij de checkpointremming wordt voortgezet.
 - Graad 2: er zijn matig ernstige symptomen met beperkingen in de dagelijkse adl: hier wordt de

checkpointremming stopgezet, al dan niet tijdelijk.

- Graad 3 en 4: hier zijn er ernstige of levensbedreigende symptomen, waarbij de checkpointremming definitief stopgezet wordt.
- Behandeling met corticosteroïden volgt vanaf graad 2:
 - Men start met prednison in een dosis van 0,5-2 mg/kg.
 - Methylprednisolon in een hoge dosis (1000 mg) kan gegeven worden als de klachten hierop niet verbeteren ofwel geeft men intraveneus immunoglobuline (IVIG).
 - Als ook dit onvoldoende is, kunnen andere immunosuppressiva overwogen worden, zoals tacrolimus.
- Nauwgezette monitoring is essentieel:
 - In de eerste plaats: bij een vermoeden van Guillain-Barré-syndroom, myasthenie of myositis is respiratoire bewaking onmisbaar.
 - In de tweede plaats: initiële verbetering kan gevolgd worden door een verslechtering met toename van de klachten.
 - Het is essentieel om dit tijdig op te merken.
- Het uiteindelijk beloop van neuro-irAE's is sterk afhankelijk van de uitingsvorm: de

symptomen verdwijnen bij de meeste patiënten met behandeling binnen enkele weken.

- De checkpointremming kan eventueel opnieuw gegeven worden wanneer bijwerkingen van graad 2 verdwenen zijn.
- De checkpointremming wordt in principe definitief gestopt bij een patiënt met bijwerkingen van graad 3 of 4.

Besluit

- Immuungemedieerde neurologische bijwerkingen van checkpointremmers (neuro-irAE's) compliceren niet zelden een behandeling met checkpointremmers.
- Door het feit dat de symptomen een breed spectrum beslaan en op oncologische ziekteprogressie kunnen lijken wordt herkenning van deze beelden bemoeilijkt.
- Een immuungemedieerde bijwerking hoort thuis in de differentiaaldiagnose van iedere patiënt met neurologische klachten die wordt, of is, behandeld met checkpointremmers.
- Bij twijfel dient er laagdrempelig overleg gevoerd te worden met een arts met de benodigde expertise, omdat neuro-irAE's een snel progressief beloop kunnen hebben.

Ned Tijdschr Geneeskd februari 2025 pag. 48-53.

Met dank aan dr. Willy Storms



Neusademhaling

EEN MONDPLEISTER OF NIET ?

Er zijn topsporters die zweren bij trainen met een mondpleister, immers zo'n plakker moet de neusademhaling stimuleren, maar werkt dat echt en wat doe je daar als arts mee?

Probleemstelling

- Een man komt op je spreekuur met een klacht over de neuspassage:
 - Eerder had hij geen klachten van de neus, maar op advies van een ademcoach is hij begonnen met het veelvuldig dragen van een mondpleister.
 - Dat lukt hem onvoldoende: het voelt aan als een falen en de patiënt wenst een verwijzing naar een ORL-arts.
- Wat doe je dan als huisarts ?
 - Al eeuwen zijn de voordelen van de neusademhaling bekend, maar ze staan de laatste jaren steeds meer in de belangstelling.
 - Gebeurt o.a. door het boek 'Breath of Het Nieuwe ademen' van James Nestor
 - Er wordt hierin het advies gegeven om de neuspassage te verbeteren door de mond af te plakken ('mouth taping'), iets wat veel voordelen zou hebben.

- Deze methode van geforceerde neusademhaling suggereert echter dat men moet streven naar een continue, optimale neusademhaling.
- De neus is alleen niet altijd open en verschillende fysiologische processen beïnvloeden de doorgankelijkheid van de neus.

Hoe werkt de neusademhaling?

- Ademen door de neus gaat met een grotere weerstand dan ademen door de mond:
 - De vertraging van de luchtstroom zorgt ervoor dat de lucht verwarmd wordt, bevochtigd en gereinigd alvorens die de longen bereikt.
 - Bij inademing gebeurt bevochtiging van de lucht en bij uitademing neemt de neus dit vocht weer op.
- Luchtverontreinigingen, zoals virusdeeltjes of stof, slaan neer in het slijm van het neusslijmvlies:
 - Dit slijm wordt door de trilhaarfunctie van het slijmvliesepitheel continu naar de keel afgevoerd en doorgeslikt.
 - De inhoud van het slijm wordt onderweg gepresenteerd aan lymfoïde

weefsel en er kan, indien nodig, een adequate afweerrespons in gang gezet worden.

Waardoor kan de weerstand van de neus veranderen?

- Er zitten in de neus zwellichamen, de conchae:
 - De onderste, de conchae inferiores, kunnen door veranderende bloedtoevoer snel opzwellen of ontswellen.
 - Deze veneuze caverneuze structuren worden aangestuurd via het sympatische en parasympatische zenuwstelsel.
- De swelling in de neus neemt af en de neuspassage neemt toe bij sympatische activatie:
 - Er treedt meer swelling op in de neus tijdens de rustfase, dus bij activatie van het parasympatische zenuwstelsel.
 - Hierdoor neemt de weerstand toe, neemt de neuspassage af en benut de neus de tijd om zichzelf te zuiveren.



Wat is de neuscyclus?

- Men noemt het normale patroon van verhoogde of verlaagde weerstand de neuscyclus, want het is niet zo dat de neusgangen allebei synchroon opzwellen en ontzwellen:
 - De totale weerstand blijft tijdens dit proces nagenoeg gelijk, maar de weerstand wisselt elke drie uur per zijde.
 - Soms is het rechter neusgat meer open en enkele uren later het linker.
- Men heeft lang gedacht dat 70-80% van de gezonde volwassenen deze klassieke cyclus doormaakten:
 - Men weet intussen dat dit percentage lager ligt, namelijk rond de 21-39%.
 - De overige groep vertoont een onregelmatige neuscyclus, waarbij de tijd tussen de cycli varieert (1-7 uur) of beide zijden tegelijk op- of ontzwellen.

Waarom zit de neus 's nachts aan één kant dicht?

- Het is een normaal fysiologisch verschijnsel dat de neus aan één zijde dicht zit wanneer je in bed ligt.
- De normale neuscyclus gaat wanneer je ligt over in een reflex, waarbij de zwelling afhangt van de lighouding, ook wel de

axillaire reflex ('axillary reflex') of 'crutch'genoemd:

- Er ontstaat nasale congestie aan de ipsilaterale zijde bij druk op de axilla.
- De druk verplaatst zich naar de andere zijde wanneer je je in bed omdraait en verplaatst dus zo ook de zijde van de neusobstructie.
- De totale weerstand blijft echter gelijk.
- De totale weerstand van de neus varieert wel tijdens de verschillende fasen van de slaap.
- De neus is tijdens de remslaap (sympathische activatie) meer doorgankelijk dan tijdens de diepe slaap (parasympathische activatie).

Neuspassage tijdens het sporten

- Inspanning geeft sympathische activatie waardoor de nasale weerstand binnen 30 sec. afneemt:
 - Na 5 minuten treedt er maximale reductie op van de weerstand.
 - Deze houdt tot 30 minuten aan nadat de activiteit gestopt is.
- De mate van neusademhaling tijdens het sporten hangt echter niet alleen samen met de weerstand:
 - Tijdens piekbelasting met een hoge hartfrequentie – bvb. bij sprinten – is de zuurstofbehoefte zo hoog dat de

neusademhaling op mondademhaling zal overschakelen.

- De totale weerstand bij mondademhaling is namelijk 50% lager dan bij neusademhaling.
- Bij patiënten die met neuspassage tijdens het sporten problemen ervaren, moet er daarom gevraagd worden naar de intensiteit van de inspanning:
 - Wat niet onbelangrijk is, ook de fitheid moet meegewogen worden.
 - Wat voor de ene minimale inspanning is, kan voor de andere al piekbelasting zijn.

Angst en neuspassage

- Bij angst ervaren heel wat patiënten het gevoel om niet meer door de neus te kunnen ademen en hierbij spelen tegengestelde fysiologische mechanismen een rol.
- Er kan sprake zijn van hyperventilatie:
 - De CO₂-daling in het bloed zorgt dan voor congestie van de neusslijmvliezen.
 - De verhoogde weerstand dwingt iemand om rustiger te gaan ademen.
- Angst kan echter ook een sterke sympathische activatie geven, waardoor juist de weerstand bij ademen zou moeten dalen.



- Welke van deze fysiologische mechanismen werkt het sterkst ?
- Studies laten een correlatie zien tussen angst en verminderde neuspassage, iets dat beide kanten op kan gaan:
 - Zo hebben angstige patiënten een verminderde neuspassage zonder dat daarbij sprake is van een verklarende onderliggende aandoening.
 - Anderzijds ervaren patiënten met een verminderde neuspassage, door bvb. Een septumdeviatie of andere organische oorzaak, meer angst.

Welk effect hebben hormonen op de neuspassage?

- Het is algemeen bekend dat de meeste zwangeren – zelfs 65%- tijdens hun zwangerschap klachten ervaren van een verminderde neuspassage: hierbij wordt het laatste trimester als meest hinderlijk ervaren en hoogstwaarschijnlijk is de reden multifactorieel.
 - Kan deels door verhoogd circulerend bloedvolume.
 - Kan ook hormonaal gemedieerd zijn (oestrogenen of progesteron).
- Welke de variatie is van neuspassage tijdens de normale menstruatiecyclus, is minder bekend:

- De mate van congestie van de neus neemt toe tijdens de ovulatie.
- De oorzaak hiervan is nog niet geheel duidelijk.
- De periode waarin de neuspassage afneemt, hangt samen met een piek in de oestrogeenspiegel:
 - Deze hormoonspiegel kan een verklarende factor zijn.
 - Wat tegenspreekt is het feit dat de congestie mid-cyclus aanhoudt, ook bij gebruik van orale anticonceptie waarbij de oestrogeenspiegels stabiel zijn.
- De cyclische variatie in de neuspassage verdwijnt bij postmenopauzale vrouwen, ook als ze hormoonvervangende therapie krijgen.

Welk is het effect van seks op de neuspassage?

- De zwellichamen in de neus gelijken in structuur op de genitale zwellichamen en het is dan ook niet onaannemelijk dat zwelling van beiden tegelijk kan optreden.
- Dit blijkt echter niet het geval te zijn:
 - De neus wordt juist doorgankelijker tijdens seks.
 - Dit effect is zelfs even sterk als een spray xylomethazoline.
- Mocht er tijdens en na de gemeenschap wel sprake zijn van evidente verminderde neuspassage, dan moet men denken aan

het gebruik van sildenafil – een middel tegen erectiele disfunctie, waarvan bekend is dat het sterk werkt op de zwellichamen in de neus.

Besluit

- De neuspassage varieert de ganse dag, waarbij verschillende reflexen, zoals de neuscyclus en de axillaire reflex, een rol spelen.
- Hormonen, de CO₂-concentratie in het bloed, parasympatische en sympatische activatie of seks geven allen een verandering in de neusademhaling.
- Dus als het dragen van een mondpleister niet altijd lukt, denk dan niet direct aan een onderliggende aandoening:
 - Medicatie of operatief ingrijpen is sterk af te raden.
 - Geef het advies aan de patiënt om de mondpleister neer te leggen en de natuurlijke variatie in neuspassage te koesteren.

Ned. Tijdschr. Geneesk. Februari 2025 pag. 68-70

Met dank aan dr. Willy Storms



Pneumologie

A MULTIDIMENSIONAL DIAGNOSTIC APPROACH FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Key points

Question

Does incorporating chest computed tomographic imaging abnormalities and respiratory symptoms into the chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnostic schema improve identification of individuals with poor respiratory outcomes?

Findings

Among 9416 participants enrolled in a multicenter cohort study, those with newly diagnosed COPD had greater all-cause and respiratory-specific mortality, more frequent exacerbations, and faster decline of forced expiratory volume in the first second of expiration compared with individuals classified as not having COPD based on the new classification schema. Application of this new COPD diagnostic schema included additional individuals with high respiratory morbidity and excluded those with airflow obstruction who had no symptoms or evidence of structural lung disease.

Meaning

This new COPD diagnostic schema, which includes chest imaging, respiratory symptoms,

and spirometry, identified additional individuals at risk for poor respiratory outcomes.

Abstract

Importance

Individuals at risk for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but without spirometric airflow obstruction can have respiratory symptoms and structural lung disease on chest computed tomography. Current guidelines recommend COPD diagnostic schemas that do not incorporate imaging abnormalities.

Objective

To determine whether a multidimensional COPD diagnostic schema that includes respiratory symptoms and computed tomographic imaging abnormalities identifies additional individuals with disease.

Design, Setting, and Participants

This cohort study included 2 longitudinal cohorts: the Genetic Epidemiology of COPD (COPDGene), which enrolled 10 305 participants between November 9, 2007, and April 15, 2011, with longitudinal follow-up through August 31, 2022; and the Canadian Cohort Obstructive

Lung Disease (CanCOLD), which enrolled 1561 participants between November 26, 2009, and July 15, 2015, with follow-up through December 31, 2023.

Exposure

Exposure included the new multidimensional COPD diagnostic schema, defined by (1) major diagnostic category: presence of the major criterion (airflow obstruction based on postbronchodilator forced expiratory volume in the first second of expiration [FEV₁]/forced vital capacity ratio <0.70) and at least 1 of 5 minor criteria (emphysema or bronchial wall thickening on computed tomography, dyspnea, poor respiratory quality of life, and chronic bronchitis); or (2) minor diagnostic category: presence of least 3 of 5 minor criteria (which must include emphysema and bronchial wall thickening for individuals with respiratory symptoms potentially due to other causes).

Main Outcomes and Measures

All-cause mortality, respiratory cause-specific mortality, exacerbations, and annualized change in FEV₁.



Results

Among 9416 adults in COPDGene (mean [SD] age at enrollment, 59.6 [9.0] years; 5035 [53.5%] were men; 3071 [32.6%] were Black; 6345 (67.4%) were White; 4943 [52.5%] currently smoked), 811 of 5250 individuals (15.4%) without airflow obstruction were newly classified as having COPD by minor diagnostic category, and 282 of 4166 individuals (6.8%) with airflow obstruction were classified as not having COPD. Reclassified individuals with a new COPD diagnosis had greater all-cause mortality (adjusted hazard ratio, 1.98; 95% CI, 1.67-2.35; $P < .001$) and respiratory-specific mortality (adjusted hazard ratio, 3.58; 95% CI, 1.56-8.20; $P = .003$), more exacerbations (adjusted incidence rate ratio, 2.09; 95% CI, 1.79-2.44; $P < .001$), and more rapid FEV1 decline (adjusted $\beta = -7.7$ mL/y; 95% CI, -13.2 to -2.3 ; $P = .006$) compared with individuals classified as not having COPD. Among individuals with airflow obstruction on spirometry, those no longer classified as having COPD based on this new diagnostic schema had outcomes similar to those without airflow obstruction. Among 1341 adults in CanCOLD, individuals newly classified as having COPD experienced more exacerbations (adjusted incidence rate ratio, 2.09; 95% CI, 1.25-3.51; $P < .001$).

Conclusions and Relevance

A new COPD diagnostic schema integrating respiratory symptoms, respiratory quality of life, spirometry, and structural lung abnormalities on computed tomographic imaging newly classified some individuals as having COPD. These individuals had an increased risk of all-cause and respiratory-related death, frequent exacerbations, and rapid lung function decline compared with individuals classified as not having COPD. Some individuals with airflow obstruction without respiratory symptoms or evidence of structural lung disease were no longer classified as having COPD.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2834253>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



EDITORIAL: BEYOND OBSTRUCTION - A MILESTONE IN COPD DIAGNOSIS

The landscape of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is changing rapidly. Thanks to long-term studies tracking lung function and the integration of advanced imaging and analytic tools, we now have a much deeper understanding of how COPD presents in different patients. The emergence of multiomic technologies has further allowed researchers to uncover distinct biological subtypes- or etiotypes- of the disease.

Despite these advancements, COPD classification has remained overly dependent on airflow limitation as the main diagnostic criterion. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) recommendations, although foundational in clinical practice, have traditionally focused on spirometry-based obstruction, offering a limited view of a complex condition. Whereas recent updates have incorporated symptoms and imaging, the approach is not integrated to detect and characterize all individuals affected by the diverse conditions that represent COPD. As multidimensional assessment tools evolve, it is clear that a more personalized and comprehensive diagnostic framework is overdue. The era of one-size-fits-all COPD care must give way to a more nuanced, patient-centered approach.

In this issue of JAMA, Bhatt et al mark a milestone in redefining how we diagnose COPD, moving well beyond the traditional confines of airflow obstruction alone. Using 2 robust, longitudinally tracked cohorts, COPDGene and CanCOLD, the researchers propose a fresh, multidimensional framework for COPD classification. This new model introduces a combination of major and minor criteria to provide a more holistic view of the disease.

In this system proposed by Bhatt and colleagues, the major criterion for COPD remains familiar: the presence of airflow obstruction, specifically defined by a reduced postbronchodilator forced expiratory volume in the first second of expiration to forced vital capacity ratio on spirometry. However, what makes this model significantly more inclusive and reflective of clinical COPD diversity are the minor criteria, which are split between imaging and symptom-based factors. The imaging components include visual signs of emphysema and airway wall thickening via chest computed tomographic (CT) scans. Meanwhile, the symptom-based criteria consider dyspnea, reduced quality of life, and the presence of chronic bronchitis. To qualify for a COPD diagnosis under this new framework, a patient must meet either 1 major and at least 1 minor criterion (the major category) or, in the

absence of airflow obstruction or if spirometry is not available, at least 3 of the 5 minor criteria (the minor category).

What truly sets this reclassification apart is its groundbreaking assertion that airflow obstruction is no longer a requirement for a COPD diagnosis. Likewise, its presence alone does not automatically confirm the diagnosis. This shift acknowledges that many individuals have classic COPD-related pathology and symptoms without meeting the old spirometry thresholds. In cases in which patients present with comorbidities that could plausibly explain symptoms better than COPD itself, the model suggests that at least 2 of the 3 minor criteria should be imaging based to support a COPD diagnosis.

This refined diagnostic model brings much-needed nuance to the conundrum and complexity of COPD diagnosis. It empowers clinicians to recognize and address COPD even at its earliest stages in diverse clinical contexts, especially among individuals who previously were not clearly classified under existing guideline-based criteria.

Beyond the more obvious clinical implications, this reclassification of COPD carries several subtle but profoundly important consequences,



especially when it comes to health equity and diagnostic inclusivity.

First, one of the most notable shifts is how the new criteria affect the diagnosis of COPD among Black or African American populations. Historically, African American individuals have shown a higher prevalence of emphysema even in the absence of measurable airflow limitation on spirometry. Because traditional diagnostic methods hinge so heavily on spirometry values, many African American patients, despite having structural lung disease, have been undiagnosed or misdiagnosed. This gap is not just a minor technicality; it represents a major public health oversight that has been reinforced for decades. CARDIA researchers observed that when race-neutral reference equations were used to interpret lung function of individuals with normal spirometry values, the disparity in emphysema prevalence between African American and White individuals significantly narrowed. This finding suggests that conventional race-adjusted lung function equations may have systematically underestimated respiratory impairment in African American patients, meaning a significant number of them may have had underdiagnosed or undiagnosed genuine respiratory disease because of outdated spirometric thresholds.

Structural lung disease, such as emphysema, is still present and meaningful in these individuals, but traditional diagnostic tools fail to detect it. By including symptom- and imaging-based criteria, not just airflow obstruction, the updated model may allow more individuals who identify as Black or African American to receive an accurate diagnosis, addressing a long-standing diagnostic blind spot. Second, this new reclassification challenges the clinical value of previously established categories such as GOLD stage 0, preserved ratio impaired spirometry, early COPD, or pre-COPD. These categories were originally introduced to flag individuals who do not meet the formal spirometric thresholds for COPD but may still be at risk of developing the disease and who, in some cases, might benefit from early intervention. However, under the newly proposed framework, a good proportion of individuals previously classified as having preserved ratio impaired spirometry or GOLD stage 0 actually fulfill the updated diagnostic criteria for COPD, which means they may no longer be considered merely at risk but instead as already having COPD and potentially in need of interventions, starting with lifestyle changes.

This reevaluation has potential clinical and therapeutic consequences and highlights a critical gap in current research: we still need a better understanding of which individuals within

these reclassified groups will genuinely benefit from early treatment and what specific interventions would be most effective. As such, the reevaluation underscores the urgent need for targeted studies focused on these reclassified populations now designated as having COPD to refine treatment guidelines, ensure patients are neither overtreated nor undertreated under the new model, and determine whether it is safe to observe those individuals with baseline airflow obstruction who are no longer classified as having COPD.

One key area needing refinement is the role of imaging in COPD diagnosis. Although imaging criteria such as emphysema and airway wall thickening have been included, there is still a lack of standardized, precise imaging parameters that can guide clinical decisions effectively. Currently, quantitative CT analyses, which offer more objective and reproducible data, are available in only a handful of specialized laboratories and radiology departments. These imaging modalities are far from routine clinical practice. To address the absence of widely applicable quantitative thresholds, Bhatt and colleagues took a practical and commendable approach by incorporating visual CT criteria, making the diagnostic process more feasible and immediately usable in routine care. Nonetheless, to fully integrate imaging into COPD diagnosis, the medical community must



work toward scaling up access to advanced imaging analyses. Developing tools and protocols that make quantitative CT imaging feasible and affordable for widespread use would be a major step forward and would help establish clear thresholds and standards for what constitutes imaging-based evidence of COPD, making diagnoses more consistent and reliable across health care settings.

In developing this new model, another important area for further exploration is the limited inclusion of individuals who do not smoke. The COPDGene cohort focused exclusively on individuals who smoke, but those who do not were excluded from its analysis. Although approximately half of the participants in the CanCOLD study never smoked, the overall framework still leans heavily on data derived from COPD for individuals with a significant tobacco smoking history, leaving an important, at-risk population in a diagnostic gray zone. As our understanding of COPD evolves, especially with growing recognition that factors such as air

pollution, occupational exposures, biomass smoke, and early-life events can also lead to COPD. It becomes increasingly important to test how well this classification applies to individuals without a significant tobacco smoking history. The genetic architecture of COPD susceptibility in general populations, inclusive of individuals who never smoked, formed the basis for the development of polygenic scores that could complement a future diagnostic schema for the cost-effective detection of COPD both related and unrelated to prior tobacco smoke exposure. Exploring this susceptibility in future studies could lead to an even more inclusive framework that captures the full spectrum of COPD pathogenesis regardless of smoking history. Last, the reclassification under this new framework underscores a significant knowledge gap: the absence of reliable biomarkers that can guide clinical decision-making and enhance the precision of COPD patient classification.

This study marks a pivotal point in the understanding and management of COPD. By

introducing a broader, multicriteria framework, it moves the field beyond traditional diagnostic limitations and sets the stage for more individualized and inclusive COPD patient care. It not only challenges conventional thinking but also redefines the clinical conversation around COPD, encouraging a shift toward a more dynamic and responsive model of care. Rather than applying a uniform standard, this approach recognizes the complexity of the disease and advocates strategies that reflect its varied presentations across diverse populations, which is a win for everyone.

And perhaps it raises an even deeper question: if airflow obstruction is no longer essential for diagnosis, should we still be calling it COPD?

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2834254>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Psychiatry

50 YEARS OF SSRIS: WEIGHING BENEFITS AND HARMS

More than 50 years have passed since the discovery of fluoxetine, better known by its trade name Prozac. Together with the development of several other compounds, collectively known as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), fluoxetine transformed the treatment of depression and associated psychiatric conditions. SSRIs were better tolerated compared with older tricyclic antidepressants and a week's supply was not lethal in overdose. An estimated 332 million cases of major depressive disorder occurred in 2021. For many, SSRIs have been profoundly helpful in managing their health and continue to have an important place in care.

However, use of SSRIs has not been far from controversy and criticism. In 2004, the FDA issued a black box warning about a possible increased risk of suicidality in young adults taking an SSRI. It is now widely accepted that SSRIs can cause a protracted withdrawal syndrome, necessitating a gradual tapering when they are stopped. The Lancet understands that reports of serious adverse effects—specifically suicidality—are prompting renewed scrutiny of prescription guidelines and

information for patients by the UK's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

In her book *Chemically Imbalanced*, Joanna Moncrieff, Professor of Critical and Social Psychiatry at University College London, synthesises three key questions around the use of SSRIs. First, on effectiveness, Moncrieff references a 2002 meta-analysis, which concluded that compared with placebo their effects were clinically negligible. However, other studies have shown effectiveness, including a 2018 meta-analysis in *The Lancet*, which concluded that all antidepressants are more efficacious than placebo in adults with a diagnosis of major depressive disorder, with odds ratios ranging between 2.23 and 1.37.

Second, Moncrieff reviews the so-called serotonin hypothesis of depression. In 1975, Wong and colleagues reported that fluoxetine increased levels of serotonin in rat brains by blocking reuptake in the synapse. However, Moncrieff argues, indubitable evidence for the idea that low concentrations or reduced activity of serotonin in the brain is the problem remains elusive. Some psychiatrists have argued that delineating a clear mechanism of action is

unimportant as long as the treatment is effective. Exploration of the pathophysiology of depression, however, will continue to generate lively scientific exchanges.

Third, Moncrieff comments on the “creeping medicalisation of a widening array of life problems”. Certainly, there has been a growing tendency to medicalise misery or unhappiness, along with other aspects of the human condition, including worry, bad behaviour, and grief. A longitudinal study in New Zealand reported that 35% of people aged 11–15 years met the criteria for a mental disorder, rising to 44% at age 45 years; does this finding represent a true escalation in mental ill health, or is it a reflection of changing criteria of what qualifies as disease?

Additionally, the need for a quick fix is undoubtedly contributing to over-prescription and inappropriate use of medications. The latest NICE guidelines recommend that antidepressants should not be routinely offered as a first-line treatment for less severe depression, unless that is a person's preference—guided self-help should be the first treatment option. First-line treatments for more



severe depression should be individual cognitive therapy combined with an antidepressant. However, provision of and access to non-pharmaceutical psychiatric services is patchy for many people and non-existent for others, funding is lacking, and many general practitioners are pressed for time and short on options. A pill, the reasoning goes, might be better than nothing. But the result is that for too many patients antidepressants are used readily, while there is little attempt to examine and address underlying psychosocial stressors. An analysis in The Lancet Psychiatry estimates that

just 9·1% of women and 7·2% of men worldwide with a diagnosis of major depressive disorder receive minimally adequate treatment (which they define as either pharmacotherapy or psychotherapy). The result is a huge unmet medical need.

These arguments concerning SSRIs are riddled with controversy and many disagree with all or part of these ideas. Certainly, patients should not stop taking SSRIs nor physicians cease prescribing them. But 50 years on from landmark developments in drug treatment that

were the cause of so much hope, we remain a long way from providing the level of care that so many people need, and this need continues to demand the attention of the scientific and medical communities.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00981-X/fulltext?dgcid=tlcom_carousel1_ed25_lancet](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00981-X/fulltext?dgcid=tlcom_carousel1_ed25_lancet)

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Bronnen



MCH WEBSITE

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

REACTIES

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

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH
Copyright © 2025

