

H&W

Huisarts en Wetenschap

ONDERZOEK

Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat

NASCHOLING

Tekenbeet: dilemma's in de huisartsenpraktijk

NHG-STANDAARD

Schildklieraandoeningen

- 310** **ONDERZOEK**
Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat
Ferdinand Schreuder, Roos Bernsen, Hans van der Wouden
- 314** **COMMENTAAR**
Antibiotica na tekenbeet: het voordeel van de twijfel?
Wim Opstelten, Lex Goudswaard, Sjoerd Zwart
- 316** De Kackadorisprijs voor chiropractie: terecht of niet?
Arianne Verhagen, Bart Koes
- 317** Chiropractie: geen theorie die de werking onderbouwt
Catherine de Jong, Rien Vermeulen

320

NHG-STANDAARD**Schildklieraandoeningen (tweede herziening)**

Jan van Lieshout, Bente Felix-Schollaart, Emilie Bolsius, Annemarie Boer, Jako Burgers, Margriet Bouma, Martijn Sibjom

- 318** **PRAKTISCHE EPIDEMIOLOGIE**
Blinderen
Nynke van Dijk, Jip de Jong
- 331** **HUISARTSENZORG IN CIJFERS**
Variatie in therapietrouw tussen apotheken
Marcia Vervloet, Christel van Dijk, Liset van Dijk
- 332** **NASCHOLING**
Tekendeet: dilemma's in de huisartsenpraktijk
Marije Brouwer, Marloes Rietmeijer-Mentink, Hein Sprong, Hans van der Wouden, Patrick Bindels
- 337** Nieuwe orale anticoagulantia
Elise Eerenberg, Saskia Middeldorp
- 342** Late gevolgen van kankerbehandeling: gedeelde zorg
Janine Nuver, Hink Boer, Sophie Bunschoek, Sabine Siesling, Annette Berendsen, Jourik Gietema
- 346** Dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem
Shiarra Stewart, Suzanne Pasmans, Marjolein de Bruin-Weller
- 351** **CASUÏSTIEK**
Zwemmersjeuk, souvenir uit sloot en plas
Roy Beijaert
- 356** **SPREEKUUR**
Bloed ophoesten
Lidewij Broekhuizen
- 357** De rijbewijskeuring
Floris van de Laar
- 358** **CATS**
Jeukende muggenbulten: antihistaminica?
Diederik van Seggelen, Janneke Belo
- 359** **PEARLS**
Amitriptyline overschat bij neuropathische pijn
Nikki van Dessel

307

JOURNAAL

352

INTERVIEW

319, 354

COLUMNS

355

KENNISTOETS

360

INGEZONDEN

363

BOEKEN

25

HET NHG

Theorie, praktijk en geloof

Discussies over de werkzaamheid van een geneeskundige behandeling zijn vrijwel altijd boeiend, maar soms wordt de analyse van het voorliggende probleem gehinderd door een te sterk geloof in eigen gelijk. Ook bij de discussie in dit nummer over chiropractie, en de Kackadorisprijs die toenmalig staatssecretaris Zijlstra vorig jaar kreeg van de Vereniging tegen Kwakzalverij voor het geven van studiefinanciering aan studenten chiropractie, zijn vanuit dat oogpunt enkele opmerkingen te maken.

Pro en contra

Chiropractie is gebaseerd op een theorie die nooit goed is onderzocht. De beoefenaars geloven gewoon in hun vak en hebben heel lang niet echt actief geprobeerd hun werkwijzen kritisch te beschouwen en wetenschappelijk te onderbouwen. Zo'n opstelling bevordert het wetenschappelijk debat niet, en het is dan ook te prijzen dat er in de laatste jaren wel goede onderzoeken zijn verschenen over een belangrijk onderdeel van de chiropractie, namelijk manipulaties van de wervelkolom. Die onderzoeken laten een bescheiden effect zien, dat ook bereikt kan worden met instructies en oefeningen. Dat maakt chiropractie natuurlijk nog niet tot een evidence-based geneeswijze! Het gebrek aan bewijs voor de in onze ogen ongeloofwaardige theorieën over subluxaties en het nut van foto's en scans blijft bestaan. En als genoemde theorieën de leidraad zijn van de manipulaties dringt zich de vraag op of altijd de juiste patiënten de juiste behandelingen zullen krijgen van de chiropractor. Zo gezien is die prijs toch niet geheel ten onrechte uitgereikt.



De opstelling van de schrijvers van het contracommentaar roept echter ook vragen op. Is het echt zo dat behandelingen van bijvoorbeeld een chiropractor per definitie onzin zijn en dat dus manipulaties geen relevant effect hebben? Dat is op basis van de aangehaalde onderzoeken niet vol te houden en smaakt ook een beetje naar een te groot geloof in eigen gelijk. En moeten we alle behandelingen die niet deugdelijk zijn getoetst kwakzalverij gaan noemen? Dan weet ik nog wel een aantal andere medische beroepsgroepen die zeer kansrijk zouden zijn voor de Kackadorisprijs. Het is niet geheel uitgesloten dat ook huisartsen op die shortlist zouden staan.

Een open blik

In de medische praktijk worden veel dingen gedaan die niet evidence-based zijn, en sommige handelswijzen zijn ook moeilijk te onderzoeken. Er valt gelukkig nog heel veel onderzoek te doen, want waar mogelijk dienen behandelingen te worden getoetst. En voor alle duidelijkheid: ondergetekende heeft zelf niets met alternatieve geneeswijzen en kiest bij het prioriteren van wetenschappelijke activiteiten zowel in de praktijk als in het wetenschappelijk onderzoek ook voor die hypothesen die hem plausibel en relevant lijken. De theorie van chiropractie hoort daar niet bij. Maar we moeten altijd blijven openstaan voor nieuwe inzichten over behandelwijzen zoals manipulatie van de wervelkolom, zelfs als die niet direct in onze eigen opvattingen passen. Er zijn talloze voorbeelden van wetenschappers die in het verleden gelukkig de moed hadden om geheel tegen de heersende overtuigingen in te gaan en de smaad van de hele wetenschappelijke gemeenschap te trotseren. ■

Theo Verheij

Omega 3-vetzuren: een goedbelegde boterham?

De berichtgeving over de effectiviteit van voedingssupplementen met omega 3-vetzuren ter preventie van hart- en vaatziekte is tegenstrijdig. De Hartstichting ziet geen brood in deze voedingssupplementen, maar sommige onderzoeken laten wel degelijk een vermindering van cardiovasculaire morbiditeit dan wel mortaliteit zien. Is er inderdaad wetenschappelijk bewijs dat deze middelen bescherming bieden voor hart en bloedvaten?

In een systematische review werden 14 RCT's geselecteerd met in totaal 20.485 patiënten van 18 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire morbiditeit. De deelnemers aan de verschillende onderzoeken gebruikten minimaal 1 jaar omega-3 bevattende supplementen (of placebo). Onderwerp van de review was het verband tussen het gebruik van omega-3-vetzuren bevattende supplementen en het optreden van cardiovasculaire ziekte en sterfte. De uitkomst was een statistisch niet-significante reductie van 1% van alle cardiovasculaire events bij de gebruikers van omega-3-vetzuren bevattende supplementen ten opzichte van placebo. Daarnaast vonden de onderzoekers in 1 onderzoek een vermindering van 8% van de cardiovasculaire sterfte bij gebruikers ten opzichte van placebo. Echter, deze daling bleek sta-

tistisch niet-significant en het artikel werd op basis van methodologische tekortkomingen uit de review verwijderd.

De bevindingen over de verschillende subgroepen van gebruikers waren consistent. In verschillende subgroup-analyses konden de onderzoekers geen statistisch significante reductie van hart- en vaatziekte vaststellen op basis van de duur of hoeveelheid gebruikte omega-3-vetzuren. Ook de aard van de hart- en vaatziekte of het al dan niet gebruiken van lipidenverlagende middelen liet geen significante daling van cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit zien. De conclusie luidt dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor de bescherming van omega-3-vetzuren tegen het optreden van cardiovasculaire events bij patiënten

met een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekte.

Gezien de hoge kosten van omega-3-vetzuren bevattende voedingsmiddelen hebben we zeker te maken met een goedbelegde boterham voor de leveranciers van deze producten. De patiënt die zijn cardiovasculaire risico wil verlagen door deze middelen te gebruiken, lijkt hier het minste voordeel van te hebben. ■

Bèr Pleumeekers

Kwak SM, et al. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2012;172:686-94.



Foto: Joost van den Broek/Hollandse Hoogte

Reanimeren: family matters

Onderweg naar een mogelijke reanimatie zal iedere huisarts wat anders denken. Uiteenlopend van 'was het nou 30 om 2, of 20 om 2?' tot 'heeft de assistente de ambulance al gebeld?' In veel gevallen is de familie aanwezig op het moment dat je bij een reanimatie aankomt. Wat moet je doen? De fami-

lie wegsturen omdat het meemaken ervan voor hen traumatisch kan zijn, of is het beter dat ze erbij blijven?

In de NEJM wordt een in Frankrijk uitgevoerd onderzoek hiernaar beschreven bij 15 ambulancebasisstations (*Service d'Aide Médicale d'Urgence*) gerandomiseerd over 2 groepen en gevolgd tussen 2009 en 2011. Bij de interventiegroep werd aan naaste (eerstelijns) familie gevraagd of zij aanwezig wilden zijn bij de reanimatie en bij de contro-

legroep was de zorg zoals gebruikelijk; aan hen werd niet gevraagd of ze aanwezig wilde zijn. In totaal werden 570 patiënten gerandomiseerd. In de interventiegroep was bij 79% familie aanwezig bij de reanimatie en in de controlegroep bij 43%. Bij de interventiegroep waren er significant minder post-traumatische stress(PTS) gerelateerde en angstklachten dan in de controlegroep (adjusted OR 1,7; 95%-BI 1,2-2,5; $p = 0,004$); intention-to-treat-

analyse). Deze uitkomst hield ook stand bij vergelijking tussen de familieleden die daadwerkelijk aanwezig waren en de familieleden die niet aanwezig waren (adjusted OR 1,6; 95%-BI 1,1-2,5; $p = 0,02$). Ook de emotionele stress van de hulpverlener werd niet (significant) beïnvloed en er waren niet meer tuchtzaken tegen deze hulpverleners. Alhoewel de follow-up van 20 maanden mogelijk wat kort is om dit laatste te bepalen.

De aanwezigheid van naaste fa-

milie bij de reanimatie thuis leidt dus tot minder post-traumatische stress gerelateerde klachten en minder angstklachten bij deze familie. Terwijl de aanwezigheid niet de uitkomst van de reanimatie beïnvloedt (het overlevingspercentage is 4% in dit onderzoek na 28 dagen in beide groepen).

Nu is de realiteit van een reanimatie vaak grillig en is het wel of niet aanwezig zijn van de naaste familie op dat moment niet onze eerste prioriteit.

Maar het is wel deze familie die de rouw van verlies, of in het beste geval, invaliditeit van de naaste, zal krijgen te verwerken. Dit onderzoek leert ons dat we de familie niet moeten wegsturen maar ze juist moeten aanmoedigen om bij de reanimatie aanwezig te blijven. ■

Sander Corsmit

Downar J, et al. Family presence during cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2013 ;368:1060-2.

Bewegen bij Parkinson

Patiënten met de ziekte van Parkinson leiden vaak een zittend bestaan door fysieke beperkingen en mentale veranderingen. Een leefstijl met meer beweging verbetert het functioneren, resulteert in betere uitvoering van de ADL en kan bijdragen aan de kwaliteit van leven.

In een Nederlandse RCT onderzocht



Foto: Shutterstock/Tyler Olson

men of een individueel en specifiek trainingsprogramma gedurende twee jaar het fysieke activiteitsniveau verhoogde bij Parkinsonpatiënten met een zittende leefstijl. In dit trainingsprogramma waren opgenomen: activiteitencoaches met maandelijks persoonlijke coaching, schriftelijke educatie over de voordelen van een actieve leefstijl, vaststellen van doelen en een bewegingsmonitor waarop het activiteitsniveau kon worden afgelezen. De controlegroep kreeg fysiotherapie gericht op veilig bewegen, conform de daarvoor geldende richtlijnen. Bij de interventie- en controlegroep waren ervaren fysiotherapeuten betrokken vanuit het ParkinsonNet.

Het primaire eindpunt was de gemiddelde tijd per week besteed aan fysieke activiteiten na twee jaar (gemeten door een wekelijks interview met een gevalideerde vragenlijst). Secundaire eindpunten waren: fysieke conditie (looptest), kwaliteit van leven (ziektespecifieke vragenlijst) en fysieke activiteiten (dagboek en ambulante activiteitenmonitor).

De onderzoekers benaderden 3453 Parkinsonpatiënten van 40-75 jaar die onder behandeling waren in de tweede lijn om deel te nemen. Voorwaarde was een zittend bestaan: deelname aan intensieve fysieke activiteiten < 3x/week en < 60min/week of deelname aan matig intensieve activiteiten < 3x/week en < 150 min/week. Exclusiecriteria waren een MMSE < 24/30 en comorbiditeit interfererend

met fysieke activiteiten. In de interventiegroep zaten 299 patiënten, in de controlegroep 287. Vijfenzeventig patiënten staakten de interventie (44 uit de interventiegroep, 31 uit de controlegroep). Weigering om over te stappen naar een gespecialiseerde fysiotherapeut en onvrede over de interventie waren belangrijke redenen.

De interventie had weinig invloed op de leefstijl. Beide groepen bleken na 2 jaar evenveel tijd te besteden aan fysieke activiteiten: gemiddeld 12,5 uur/week in de interventiegroep versus 12 uur/week in de controlegroep. Het geschat verschil was 7% (95%-BI -3%-17%). Op basis van het dagboek en de ambulante activiteitenmonitor leek het activiteitsniveau in de interventiegroep te verbeteren. De kwaliteit van leven verschilde niet tussen de groepen en ook het aantal valpartijen was gelijk in beide groepen. In de interventiegroep waren minder heupfracturen (2) dan in de controlegroep (8).

Veilig blijven bewegen blijft belangrijk voor parkinsonpatiënten. De zoektocht naar een effectieve leefstijl-interventie met aantoonbare gezondheidswinst moet doorgaan, want de ziekte van Parkinson gaat helaas nog altijd gepaard met een matige kwaliteit van leven. ■

Wietze Eizenga

Van Nimwegen M, et al. Promotion of physical activity and fitness in sedentary patients with Parkinson's disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f576.

Combinatietherapie ACE-remmer en AT-II-antagonist niet zinvol

Dat er synergistische effecten zijn op de blokkade van het renine-angiotensine systeem door angiotensine convertering enzym(ACE)-remmers en angiotensine receptorblokkers (ARB) is bekend. De combinatie van een ACE-remmer en een ARB presteert op korte termijn goed op het gebied van bloeddruk, eiwitverlies en endotheliale dysfunctie. Om deze reden lijkt het voor de hand te liggen dat er ook aanspraak gedaan kan worden op een renale en cardiale beschermende werking.

Dit was de aanleiding voor een meta-analyse van RCT's die monotherapie vergelijken met duale therapie. Van 133 gevonden artikelen in PubMed, Embase

en het centrale Cochrane-register, voldeden 33 artikelen aan de inclusiecriteria, met samen ruim 68.000 patiënten. Het blijkt dat dubbelblokkade tot 18% verminderde ziekenhuisopname leidt bij patiënten met hartfalen. Het was niet geassocieerd met een verminderde kans op algehele sterfte of cardiovasculaire sterfte in vergelijking met monotherapie. Daarentegen leidde combinatietherapie tot een 55% verhoogd risico op hyperkaliëmie, 66% verhoogde kans op hypotensie en een 41% verhoogde kans op nierinsufficiëntie naast een 27% toegenomen kans op het stoppen van de ingestelde behandeling wegens bijwerkingen. Alle onderzoeken vertoonden een zelfde beeld bij patiënten met en zonder hartfalen, alleen de algehele sterfte was hoger in het cohort zonder hartfalen en de nierinsufficiëntie was hoger in het cohort met hartfalen.

De combinatie van ACE-remmer en ARB vermindert dus niet de sterfte, terwijl het wel de bovenvermelde bijwerkingen kan induceren. Als we de bijwerkingen afzetten tegen de voordelen, moeten we concluderen dat de combinatietherapie op surrogaat eindpunten overtuigt, maar niet voor sterfte. Zo presteert de duale therapie bij proteïnurie beter dan de monotherapie, maar wat dat op de lange termijn betekent is nog niet duidelijk. Duale therapie biedt op lange termijn niet de voordelen die we er van zouden verwachten en er zijn veel argumenten om af te zien van deze combinatietherapie. ■

Mark Valk

Makani H, et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. BMJ 2013;346:f360.

Hydrochloorthiazide bij ouderen veiliger dan chloortalidon?

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement adviseert om bij patiënten met hypertensie te starten met een diureticum, bijvoorbeeld chloortalidon of hydrochloorthiazide. Er is geen voorkeur voor een van de twee middelen. Internationaal gaan er stemmen op dat chloortalidon mogelijk beter werkt dan hydrochloorthiazide, echter het bewijs hiervoor is niet eenduidig. In een groot populatiegebaseerd gecontroleerd cohortonderzoek met vijf jaar follow-up namen onderzoekers het verschil in effectiviteit en veiligheid onder de loep.

Chloortalidongebruikers van 66 jaar en ouder in het Canadese Ontario werden in de verhouding 1:2 gematcht met patiënten die hydrochloorthiazide

kregen op basis van leeftijd, geslacht, startjaar van behandeling en *propensity score*. Primair eindpunt was een gecombineerde uitkomst van overlijden of ziekenhuisopname door hartfalen, CVA en/of myocardinfarct. De onderzoekers keken naar bijwerkingen door het aantal ziekenhuisopnames voor hypokaliëmie danwel hyponatriëmie te onderzoeken.

In totaal werden 29.873 patiënten geïncludeerd. In de chloortalidongroep maten de onderzoekers 3,2 events per 100 persoonsjaren voor de primaire uitkomst, vergeleken met 3,4 events in de hydrochloorthiazidegroep. De gecontroleerde hazardratio was 0,93 (95%-BI 0,81-1,06). Patiënten die werden behandeld met chloortalidon werden vaker opgenomen met hypokaliëmie (adjusted hazardratio 3,06; 95%-BI 2,04-4,58) of hyponatriëmie (adjusted hazardratio 1,68; 95%-BI 1,24-2,28).

De auteurs concluderen dat de ef-

fectiviteit van de middelen niet lijkt te verschillen, maar dat chloortalidon mogelijk wel vaker tot elektrolytstoornissen leidt. Om een definitieve uitspraak te kunnen doen over welk middel het best werkt is een grote, goed uitgevoerde, gerandomiseerde, gecontroleerde trial nodig. Een dergelijke trial is echter niet voorhanden. Het Canadese onderzoek duidt erop dat tot die tijd de voorkeur uit zou moeten gaan naar hypertensiebehandeling bij ouderen met hydrochloorthiazide. ■

Alma van de Pol

Dhalla IA, et al. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med 2013;158:447-55.

De berichten, commentaren en reacties in het Journaal richten zich op de wetenschappelijke en inhoudelijke kanten van het vak. Bijdragen van lezers zijn van harte welkom (redactie@nhg.org).



Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat

Samenvatting

Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamine D bij pijn van het bewegingsapparaat. *Huisarts Wet* 2013;56(7):310-3.

Doel Veel niet-westerse allochtonen komen bij hun huisarts met chronische of recidiverende aspecifieke pijn van het bewegingsapparaat. Wij onderzochten het effect van vitamine-D₃-suppletie op de klachten in deze groep patiënten.

Methode Wij hebben ons onderzoek opgezet als een gerandomiseerde gecontroleerde semi-crossovertrial. De deelnemers waren 84 niet-westerse allochtonen die in 2008-2010 bij de huisarts kwamen vanwege chronische of recidiverende pijn én die een lage vitamine-D-spiegel hadden. Aan het begin van de trial kregen zij at random eenmalig placebo of 150.000 IE vitamine D₃ oraal. Na zes weken werden zij nogmaals gerandomiseerd naar placebo of vitamine D₃, waarbij het niet mogelijk was om tweemaal placebo te krijgen. Primaire uitkomstmaat was de zelfgerapporteerde (sterke) verbetering van de pijn op een vijfpunts likertschaal na de eerste zes weken.

Resultaten Na 6 weken rapporteerde 34,9% van de patiënten uit de vitamine-D-groep een (sterke) verbetering van de pijn, versus 19,5% in de placebogroep ($p = 0,04$). Bovendien was ook het traplopen in de vitamine-D-groep vaker verbeterd (21,0% versus 8,4%; $p = 0,008$). Na 12 weken rapporteerde de groep beide periodes vitamine D had gekregen een significant grotere verbetering van de pijn dan de groep die alleen in de tweede periode vitamine D had gekregen ($p = 0,005$), maar niet ten opzichte van de groep die alleen in de eerste periode vitamine D had gekregen ($p = 0,26$).

Conclusie Zes weken na suppletie met 150.000 IE vitamine D₃ verbeterde de zelfgerapporteerde pijn bij niet-westerse allochtonen met een aanvankelijk lage vitamine-D-spiegel en lang bestaande aspecifieke pijn van het bewegingsapparaat.

INLEIDING

Klachten van het bewegingsapparaat, zoals pijn of spierzwakte in de benen of armen, zijn gecorreleerd met lage vitamine-D-spiegels, ook als er geen andere (histologische of biochemische) kenmerken zijn van osteomalacie.^{1,3} De aanwezigheid van vitamine-D-receptoren in spiercellen levert een pathofysiologisch argument voor een causaal verband.

Omdat vitamine-D-gebrek en moeilijk behandelbare aspecifieke pijnklachten beide veel voorkomen bij niet-westerse allochtonen,^{4,5} lijkt hier een gemakkelijke en goedkope behan-

deling in het verschiets te liggen. Dit onderzoek wil de vraag beantwoorden of niet-westerse allochtonen met chronische of recidiverende pijn en een vitamine-D-tekort baat hebben bij vitamine-D-suppletie, in de zin van een zelfgerapporteerde verbetering.

METHODE

Protocol

Aan het onderzoek namen 10 huisartsenpraktijken deel. Zij testten niet-westerse allochtonen in de leeftijd 18-60 jaar met chronische of recidiverende pijn aan het bewegingsapparaat op een vitamine-D-tekort. Als de pijn geen specifieke oorzaak had zoals hernia, artritis of trauma, de vitamine-D-spiegel verlaagd was ($25\text{-OH-D} < 50 \text{ nmol/l}$) en de BSE normaal, konden zij geïnccludeerd worden. Vitamine-D-gebruik, zwangerschap en een te hoog serumcreatinine of serumcalcium waren exclusiecriteria. Getrainde tolken verkregen informed consent.

Bij de inclusie in het onderzoek (week 0) werden de deelnemers in de apotheek gerandomiseerd: iedere patiënt kreeg willekeurig placebo of 150.000 IE vitamine D₃ uitgereikt (gele smaak en uiterlijk). Patiënt, behandelaar en tolken bleven onkundig van de toewijzing. Tegelijkertijd kreeg de deelnemer een vragenlijst voorgelegd waarin onder andere gevraagd werd naar de lokalisatie van de pijn en de intensiteit op een visuele analoge schaal (VAS) van 0 (geen pijn) tot 100 (ondraaglijke pijn), naar de moeite met traplopen en eventuele behandeling met pijnstillers of fysiotherapie.

Op week 6 kregen de deelnemers opnieuw willekeurig placebo of vitamine D₃, maar als zij de eerste maal placebo hadden gekregen (bekend in apotheek), kregen ze dit keer altijd vitamine D₃. Hierdoor ontstonden drie groepen: de groep die tweemaal vitamine D₃ kreeg (VV), de groep die eerst vitamine D₃ en daarna placebo kreeg (VP) en de groep die eerst placebo en daarna vitamine D₃ kreeg (PV). Op die manier werd geen van de patiënten langer dan 6 weken behandeling onthouden.

Wat is bekend?

- Vitamine-D-gebrek komt veel voor bij niet-westerse allochtonen.
- Er is een verband tussen vitamine-D-gebrek en aspecifieke klachten van het bewegingsapparaat.

Wat is nieuw?

- Bij niet westerse allochtonen die een vitamine-D-tekort hebben en chronische of recidiverende pijn zonder specifieke oorzaak kan vitamine-D-suppletie een gunstig effect hebben op de pijn.
- Bij een patiënt die pijn in de benen aangeeft, is de kans op positief effect van de vitamine-D-suppletie kleiner.

Huisartsenpraktijk Handellaan, Handellaan 108 D, 2625 SN Delft: F. Schreuder, huisarts, United Arab Emirates University, College of Medicine and Health Sciences; Roos Bernsen, associate professor, VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde; dr. J.C. van der Wouden, universitair hoofddocent • Correspondentie: f.schreuder01@planet.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een ingekorte vertaling van Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;10:547-55. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Op week 6 en week 12 namen wij de vragenlijst nogmaals af, aangevuld met de evaluatie door de patiënt zelf van de verandering in de specifieke pijnklachten op een vijfpunts likertschaal ('sterk verbeterd', 'wat verbeterd', 'gelijk', 'wat slechter', 'veel slechter'). Op week 12 bepaalden wij bovendien de 25-OH-D-spiegel opnieuw.

Analyse

De primaire uitkomstmaat was 'behandelsucces' na 6 weken, gedefinieerd als de zelfgerapporteerde verandering van de pijn op de likertschaal. We toetsten het verschil tussen de placebogroep en de vitamine-D-groep op de likertschaal met behulp van een chikwadraattoets (*linear by linear*).

Secundaire eindpunten waren 'behandelsucces' na 12 weken en de zelfgerapporteerde verbetering in traplopen na 6 en 12 weken (ook op een vijfpunts likertschaal). Daarnaast zochten wij naar correlaties tussen pijnspecifieke parameters (waaronder lokalisatie van de pijn) en behandelsucces. Voor verdere statistische informatie en uitgebreidere resultaten verwijzen we naar ons oorspronkelijke artikel.⁶

RESULTATEN

Van de 84 patiënten die in week 0 gerandomiseerd werden, konden wij op week 6 en week 12 de gegevens analyseren van respectievelijk 79 (94%) en 69 (82%) deelnemers. De placebo- en vitamine-D-groep verschilden niet wezenlijk wat betreft uitval. De VV-, VP- en PV-groep waren vergelijkbaar bij inclusie [tabel 1]. Opvallend in alle drie de groepen waren de

lage 25-OH-D-spiegels en hoge pijnscores ten tijde van inclusie.

Primair eindpunt

Er was na 6 weken significant meer behandelsucces in de vitamine-D-groep dan in de placebogroep ($p = 0,04$). In de vitamine-D-groep rapporteerde 34,9% een verbetering van de pijn versus 19,5% in de controlegroep.

Secundaire eindpunten

Behandelsucces na 12 weken werd gerapporteerd door 61,9% in de VV-groep, 12,6% in de PV-groep en 41,2% in de VP-groep. Het verschil tussen de VV- en de PV-groep was statistisch significant ($p = 0,005$), maar dat gold niet voor het verschil tussen de VV- en de VP-groep ($p = 0,26$). Er waren geen verschillen in gebruik van pijnstilling of verwijzing naar fysiotherapie. Bij het traplopen was na 6 weken een grotere verbetering te zien in de vitamine-D-groep (verbetering 21,4% versus 8,4%; $p = 0,008$).

Wij vonden een negatieve correlatie tussen pijn in de benen en behandelsucces (OR 0,2; 95%-BI 0,06-0,68). Andere correlaties tussen behandelsucces en lokalisatie of patroon van de pijn ('proximale pijn' of 'verspreide pijn') of de vitamine-D-spiegel hebben wij op geen van de meetmomenten gevonden [tabel 2].

De patiënten en de inkluderende huisartsen meldden geen bijwerkingen van de vitamine-D-suppletie. Voor de volledige resultaten op de secundaire eindpunten verwijzen wij naar ons oorspronkelijke artikel.⁶

Tabel 1 Patiëntkenmerken in week 0, totale groep en subgroepen

Kenmerk	Totaal N = 84	De 2 groepen tot week 6		De 3 groepen tot week 12		
		vitamine D n = 44	placebo n = 40	VV n = 24	VP n = 17	PV n = 33
Leeftijd gemiddeld, jaren (SD)	41,9 (10,4)	42,9 (9,5)	40,8 (11,3)	42,9 (10,0)	43,8 (9,4)	41,2 (11,2)
Geslacht vrouw, n	64 (76,2%)	37 (84,1%)	28 (70,0%)	21 (87,5%)	13 (76,5%)	22 (66,7%)
Geïnccludeerd oktober-maart, n	47 (54,8%)	28 (63,6%)	19 (47,5%)	13 (54,2%)	13 (76,5%)	14 (42,4%)
25-OH-D gemiddeld, nmol/l (SD)	19,7 (9,7)	19,7 (10,7)	19,7 (8,8)	20,2 (10,3)	18,9 (12,5)	19,6 (9,0)
Fysiotherapie vorige maand, n	15 (17,9%)	8 (18,2%)	7 (17,5%)	2 (8,3%)	5 (29,4%)	7 (21,2%)
Dagen pijnstilling vorige maand gemiddeld, n (SD)	2,8 (2,8)	2,5 (2,9)	3,2 (2,8)	1,5 (2,3)	3 (3,2)	3,2 (2,8)
Pijnpatroon*						
■ verspreide pijn	44 (52,4%)	22 (50,0%)	22 (55,0%)	8 (33,3%)	12 (70,6%)	19 (57,6%)
■ proximale pijn	5 (6,0%)	3 (7,0%)	2 (5,0%)	3 (12,5%)	0 (0,0%)	1 (3,0%)
■ gewrichtspijn	9 (10,7%)	6 (14,0%)	3 (7,5%)	5 (20,8%)	1 (5,9%)	1 (3,0%)
Pijnscore gemiddeld† (SD)						
■ hoogste‡	86,1 (16,9)	83,0 (20,6)	89,5 (11,0)	79,0 (24,9)	86,4 (13,1)	90,7 (9,9)
■ algemeen§	62,7 (16,4)	60,6 (21,2)	65,1 (17,2)	56,4 (24,4)	65,2 (16,1)	66,0 (17,1)
Moeite met traplopen gemiddeld† (SD)	64,6 (29,4)	62,5 (31,6)	66,9 (26,9)	60,1 (30,2)	66,6 (35,0)	71,2 (24,6)

VV = Tweemaal vitamine D. VP = Eerst vitamine D (week 0), dan placebo (week 6). PV = Eerst placebo (week 0), dan vitamine D (week 6).

* Verspreide pijn = pijn in de wervelkolom én aan twee kanten pijn in ten minste één been of arm. Proximale pijn = links- en rechtszijdig pijn in bovenarmen en -benen, waarbij één van deze door nek- respectievelijk lage rugpijn vervangen kan worden. Gewrichtspijn = uitsluitend pijn in gewrichten (waarbij ook pijn in de bovenarm aangegeven kon worden bij ipsilaterale schouderpijn).

† Scores op een visuele analoge schaal van 0 (geen pijn/moeite) tot 100 (ondraaglijke pijn/moeite).

‡ Hoogste pijnscores per patiënt in week 0.

§ Pijnscore voor armen, benen, lage rug en nek/schouderregio per patiënt in week 0.

Tabel 2 Determinanten voor behandelsucces

Kenmerk	Behandelsucces			Kenmerk	Behandelsucces		
	n/N	%	p		n/N	%	p
Leeftijd			0,74	VAS pijn armen			0,19
■ < 45 jaar	9/40	22,5		■ < mediaan	13/39	33,3	
■ > 45 jaar	10/35	28,6		■ > mediaan	6/35	17,1	
Geslacht			0,20	VAS pijn nek/schouders			0,14
■ vrouw	17/57	29,8		■ < mediaan	13/38	34,2	
■ man	2/18	11,1		■ > mediaan	6/36	16,7	
Seizoen van inclusie			0,32	VAS pijn benen			0,01
■ okt-mrt	13/42	31,0		■ < mediaan	15/38	39,5	
■ apr-sep	6/33	18,2		■ > mediaan	4/35	11,4	
Gewrichtspijn			0,34	VAS pijn lage rug			0,29
■ afwezig	16/69	23,2		■ < mediaan	12/37	32,4	
■ aanwezig	3/6	50,0		■ > mediaan	7/37	18,9	
Proximale pijn			0,80	VAS moeite met traplopen			0,01
■ afwezig	17/70	24,3		■ < mediaan	14/36	38,9	
■ aanwezig	2/5	40,0		■ > mediaan	4/36	11,1	
Verspreide pijn			0,94	25-OH-D in week 0			1,0
■ afwezig	9/33	27,3		■ < 25 nmol/l	13/54	24,1	
■ aanwezig	10/42	23,8		■ > 25 nmol/l	4/16	25,0	

VAS = Visuele analoge schaal.

Behandelsucces is gedefinieerd als verbetering van pijn zoals door patiënt gerapporteerd in week 6. Pijn in de benen bleek in een multivariate logistische regressieanalyse de enige significante voorspeller van behandelsucces: patiënten die in week 0 meer pijn in de benen hadden dan de mediaan, hadden minder kans op behandelsucces (OR 0,20; 95%-BI 0,68-0,06; p = 0,01).

DISCUSSIE

Bij niet-westerse allochtonen met chronische of recidiverende pijn én een lage vitamine-D-spiegel treedt 6 weken na een eenmalige suppletie van 150.000 IE vitamine D₃ een significante verbetering van de zelfgerapporteerde pijn op. Bovendien rapporteren de deelnemers minder moeite met traplopen. Opmerkelijk is dat het gerapporteerde behandelsucces na 12 weken vitamine D groter was dan na 6 weken placebo gevolgd door 6 weken vitamine D. Dit suggereert dat vitamine D langer dan 6 weken nodig heeft om zijn volledige effect te ontplooiën, maar het kan ook toeval zijn of liggen aan de hogere suppletiedosis in de VV-groep.

Het effect van vitamine-D-suppletie op chronische of recidiverende pijn is in overeenstemming met de resultaten die gemeld zijn in diverse *case-reports*⁷⁻⁹ en grote interventie-onderzoeken.^{3,10} Een Cochrane-review uit 2010 concludeerde daarentegen dat er onvoldoende bewijs was voor dit gunstige effect,¹¹ en twee latere RCT's vonden ook al geen effect van vitamine-D-suppletie op de pijn.^{12, 13} Eén van deze RCT's mat de pijn eveneens op een VAS en vond geen verandering, maar de lengte van de follow-up (6 versus 4 weken) en de onderzochte populatie (niet-westerse allochtonen in de eerste lijn versus Turkse 65-plussers in de tweede lijn) maken dat dit onderzoek niet geheel vergelijkbaar is met het onze.¹² In de andere RCT was pijnvermindering een secundair eindpunt, dat werd gemeten met gedichotomiseerde vragen (ja/nee). Mogelijk zou een uitgebreidere schaal, zoals de likertschaal die wij gebruikten, wel een verandering in de pijnintensiteit hebben kunnen

onderscheiden. Dat de onderzoekers geen effect vonden van vitamine-D-suppletie op de pijn kan ook worden verklaard door de lagere dosis (6 maanden 800 IE per dag of tweemaal 100.000 IE).¹³

Sterke en zwakke kanten

Een sterk punt van ons onderzoek is de toediening van vitamine D onder toezicht van de apotheker: dit garandeerde een grote therapietrouw. Bovendien was de uitval, vaak een knelpunt bij niet-westerse allochtonen, in ons onderzoek laag.^{14, 15} Wij voerden het onderzoek uit binnen huisartsenpraktijken en lieten de patiënt zelf op een likertschaal aangeven hoe groot de verandering van de pijn was. Deze manier van evalueren is waardevol voor de patiënt en voor de huisarts, en maakt onze resultaten (naar onze mening) specifiek toepasbaar voor de huisartsenpraktijk.

Een zwak punt kan zijn dat onze patiëntengroep mogelijk te heterogeen was voor wat betreft de specifieke pijn. Overigens zijn in onze patiëntengroep tot meer dan zes maanden na de inclusie geen specifieke oorzaken voor de pijn aan het licht gekomen. Een ander zwak punt is dat de patiëntengroep te klein was om meerdere determinanten voor 'behandelsucces' te kunnen vinden. Chronische of recidiverende pijn kan wijzen op een depressie of op somatisatie, en bekend is dat dit relatief vaak het geval is bij niet-westerse allochtonen.⁴ De bijdrage van deze factoren aan de klachten en aan het behandelsucces hebben wij echter niet gemeten.

BETEKENIS VOOR DE HUISARTS

Bij niet-westerse allochtonen met een vitamine-D-deficiëntie en klachten van chronische of recidiverende pijn kan vitamine-D-suppletie zinvol zijn. In ons onderzoek gaf eenmalige suppletie van 150.000 IE vitamine-D na 6 weken een verbetering van de pijn bij 40% van de patiënten. Dus als er geen specifieke oorzaak te vinden is, zou deze behandeling de pijn kunnen verminderen. Bij pijn in de benen lijkt de kans op succes kleiner. De vraag hoe lang de suppletie zou moeten duren, kunnen wij niet beantwoorden. Een groot deel van de patiënten rapporteerde geen verbetering van de pijn: alleen maar suppleren zal voor veel patiënten dus onvoldoende zijn. ■

LITERATUUR

- Helliwell PS, Ibrahim GH, Karim Z, Sokoll K, Johnson H. Unexplained musculoskeletal pain in people of South Asian ethnic group referred to a rheumatology clinic: Relationship to biochemical osteomalacia, persistence over time and response to treatment with calcium and vitamin D. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:424-7.
- Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, O'Neill T. An excess of widespread pain among South Asians: Are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1217-9.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419-24.
- Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobsson LT. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol* 2001;28:1369-77.
- Allison TR, Symmons DP, Brammah T, Haynes P, Rogers A, Roxby M, et al. Musculoskeletal pain is more generalised among people from ethnic minorities than among white people in Greater Manchester. *Ann Rheum Dis* 2002;61:151-6.
- Schreuder F, Bernsen RM, Van der Wouden JC. Vitamin D supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in non-Western immigrants: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2012;10:547-55.
- Grootjans-Geerts I, Lips P. Hypovitaminose D: Een versluierde diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 2057-60.
- De Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ* 2004;329: 156-7.
- Nellen JF, Smulders YM, Frissen PHJ, Slaats EH, Silberbush J. Hypovitaminosis D in immigrant women: Slow to be diagnosed. *BMJ* 1996; 312:570-2.
- Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine* 2003;28:177-9.
- Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007771.
- Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 2012;32:2279-83.
- Wicherts I, Boeke AJP, Van der Meer IM, Van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: A randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2011;22:873-82.
- Burckhardt CS, Jones KD. Adult measures of pain. *Arthritis Care Res* 2003;49:S96-104.
- Dijk L, Heerdink ER, Somai D, Van Dulmen AM, De Ridder DT, Sluijs EM, et al. Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res* 2007;7:51.



Foto: Roel Visser/Hollandse Hoogte

Antibiotica na tekenbeet: het voordeel van de twijfel?

Het is weer teken tijd. Vooral in het voor- en najaar lopen duizenden mensen een tekenbeet op. In 1994 bezochten in Nederland 191 op de 100.000 patiënten hun huisarts in verband met een tekenbeet; in 2009 was dit aantal bijna verdrievoudigd tot 564 per 100.000. De werkelijke incidentie van tekenbeten ligt waarschijnlijk een factor 15 hoger.¹ De incidentie van erythema migrans, een vorm van vroege gelokaliseerde Lymeziekte, werd in de genoemde jaren geschat op respectievelijk 39 en 134 per 100.000 patiënten.^{2,3} Een aanmerkelijke stijging, hoewel het risico op het ontstaan van een gedissemineerde Lymeziekte na een tekenbeet nog altijd klein is. Bij een groep patiënten op Ameland bij wie de teek in de meerderheid (84%) binnen 24 uur werd verwijderd, was dit risico 0,6% (95%-BI van 0,03 tot 2,92%).⁴ Het infectierisico is daarbij niet alleen gebonden aan het seizoen, maar ook aan de regio. Gebieden met een verhoogd risico zijn Zuid-Friesland, de Achterhoek, Drenthe, de Veluwe, de Utrechtse Heuvelrug en de duingebieden, inclusief de Waddeneilanden.^{1,3}

VERSCHIL VAN INZICHT

Het beleid bij (vermoeden van) Lymeziekte leidt door verschil van inzicht al jarenlang tot heftige discussies. Mede in het licht van het toenemende aantal besmettingen met het verantwoordelijke micro-organisme voor Lymeziekte, de spirocheet *Borrelia*, werd vier jaar geleden besloten de multidisciplinaire richtlijn Lyme borreliose te herzien. De nieuwe richtlijn zou breed gedragen moeten worden en daarom was de Nederlandse Vereniging voor Lyme patiënten een van de mandaterende verenigingen.

Inmiddels is het concept van de nieuwe richtlijn (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Infectieziekten/?p=240>) al enkele maanden gereed. De definitieve autorisatie laat echter op zich wachten, omdat nog niet alle deelnemende partijen zich achter de concepttekst kunnen scharen. Het discussiepunt lijkt vooral het beleid bij patiënten met aanhoudende klachten (al dan niet na antibiotische behandeling), maar zonder aantoonbare organische afwijkingen. Daarover neemt de conceptrichtlijn een duidelijk standpunt in: wanneer bij chronische Lymegeassocieerde klachten geen organische afwijkingen aantoonbaar zijn, is (langdurige) behandeling met antibiotica niet geïndiceerd. Het advies is dan om na te gaan of het aanpakken van psychologische en sociale factoren de klachten niet kan verlichten. Het voorgestelde nieuwe preventieve beleid lijkt echter niet ter discussie te staan.

NIEUW PREVENTIEF BELEID VOOR DE HUISARTS

De conceptrichtlijn noemt nadrukkelijk de optie om preventief antibiotica voor te schrijven na een tekenbeet. Aanbevolen wordt om de voor- en nadelen hiervan met de patiënt te bespreken. Bij niet-zwangeren van 8 jaar of ouder kan de huisarts een eenmalige preventieve gift van 200 mg doxycycline overwegen, indien de teek langer dan 24 uur op de huid heeft gezeten én deze profylaxe binnen 72 uur na het verwijderen van de teek kan worden gestart. Aan zwangeren of kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar zou een eenmalige dosis van azitromycine van 500 mg (of, bij kinderen, 10 mg/kg) gegeven kunnen worden. Deze voor de praktijk ver strekkende aanbeveling is gebaseerd op slechts één RCT.⁵ In dit dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoek onder 482 personen die in de voorafgaande 72 uur een teek hadden verwijderd bleek inname van een eenmalige dosis van 200 mg doxycycline te resulteren in een incidentie van erythema migrans van 0,4% tegen 3,2% in de placebogroep. Daarmee is de effectiviteit 87% en het betekent dat men 36 mensen moet behandelen om één geval van vroege gelokaliseerde Lymeziekte te voorkomen. Van de met doxycycline behandelde personen had 30% bijwerkingen versus 11% in de controlegroep.

Weliswaar betreft dit een goed opgezet onderzoek, maar wel in een Amerikaanse setting met een andere dan in Nederland voorkomende teek (*Ixodes scapularis* in de Verenigde Staten versus *Ixodes ricinus* in Nederland) en, wellicht belangrijker, ook een andere soort *Borrelia* (*B. burgdorferi* s.s. in de Verenigde Staten versus voornamelijk *B. afzelii* in Nederland). Dit roept de vraag op of de resultaten van dit onderzoek wel te extrapoleren zijn naar de Nederlandse situatie. Bovendien is het risico op het ontwikkelen van erythema migrans in Nederland lager dan in het Amerikaanse onderzoek (2,6% versus 3,2%).⁶ Bovenstaande gegevens maken het waarschijnlijk dat bij toepassing van het voorgestelde beleid in Nederland het *number needed to treat* (NNT) hoger zal liggen dan in het Amerikaanse onderzoek vastgesteld werd. Het NNT ter voorkoming van gedissemineerde Lymeziekte zal nog veel hoger kunnen liggen: weliswaar zal de antibiotische profylaxe waarschijnlijk ook beschermen tegen een gedissemineerde ziekte die niet wordt voorafgegaan door een erythema migrans, maar een niet of onvoldoende behandeld erythema migrans zal lang niet altijd gevolgd worden door late complicaties.⁷

Daarnaast kan de implementatie van het voorgestelde beleid in de huisartsenpraktijk lastig zijn. Het moment waarop de teek is verwijderd zal een patiënt zich meestal goed kunnen herinneren, maar het moment van de tekenbeet niet. Geconfronteerd met het in de richtlijn geformuleerde beleid zullen patiënten snel geneigd zijn om de contacttijd met de teek ruim (langer dan 24 uur) in te schatten, met een grote toename van het antibioticagebruik tot gevolg.

De nieuwe richtlijn noemt dan ook nadrukkelijk een ver-

Nederlands Huisartsen Genootschap, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht: dr. W. Opstelten, huisarts, Medisch Centrum Molenzoom, Houten; dr. A.N. Goudswaard, huisarts; Berent Averkamp Praktijk, Kampen: dr. S. Zwart, huisarts • Correspondentie: w.opstelten@nhg.org • Mogelijke belangenverstrengeling: de auteurs gaven commentaar op een eerdere conceptversie van de CBO-richtlijn Lymeziekte. Financiële ondersteuning: niets aangegeven.

antwoord alternatief: de huisarts kan in overleg met de patiënt afwachten en de patiënt instrueren bij ziekteverschijnselen terug te komen voor behandeling. Een valkuil hierbij is dat deze, vaak griepachtige, ziekteverschijnselen weinig specifiek kunnen zijn en een erythema migrans niet altijd optreedt.

Over het effect van antibiotische behandeling wanneer meer dan 72 uur verstreken zijn na het verwijderen van de teek is niets bekend. De concepctrichlijn beveelt niet aan om te onderzoeken of de verwijderde teek geïnfecteerd is met *Borrelia*.

De antibiotische behandeling van vroege lokale Lymeziekte (zoals erythema migrans of *Borrelia*-lymfocytotoom) lijkt overigens niet te veranderen: 10 dagen doxycycline (2 maal daags 100 mg) of, bij kinderen of contra-indicaties, 14 dagen amoxicilline of 5 dagen azitromycine.

TERUGHOUDEND MET SEROLOGISCH ONDERZOEK

Na een *Borrelia*-infectie kan de specifieke serologische respons wekenlang achterwege blijven. Daardoor bedraagt de sensitiviteit van serologisch onderzoek bij een vroege lokale Lymeziekte ongeveer 50% en sluit seronegativiteit de diagnose dus niet uit. Ook blijft na een antibiotische behandeling van een seronegatief erythema migrans een antistofrespons vaak uit. Om deze redenen is er geen indicatie voor serologisch onderzoek bij een (vermoeden van) erythema migrans of de evaluatie van een ingestelde antibiotische behandeling daarvan. Alleen bij vermoeden van een vroege gedissemineerde Lymeziekte (zoals lymecarditis, Lyme-artritis, perifere facialisparesis of multipel erythema migrans) kan (eventueel herhaalde) bepaling van *Borrelia*-antistoffen bijdragen aan het stellen van de diagnose. Overigens is de aanwezigheid van deze antistoffen geen zeker kenmerk van een actuele of recente infectie. Ze kunnen ook een overblijfsel zijn van een eerder doorgemaakte (al dan niet symptomatische) en inmiddels niet meer actieve *Borrelia*-infectie. De uitslag van serologisch onderzoek zal dan ook altijd geïnterpreteerd moeten worden in het licht van de inschatting van de voorafkansen op een actieve Lymeziekte.

NIEUW NEDERLANDS ONDERZOEK

Het is dus nog onduidelijk of de voordelen van een profylactische behandeling met antibiotica (minder Lymeziekte) groter zijn dan de nadelen (mogelijke bijwerkingen, overbehandeling). Om deze reden is het RIVM, met medewerking van de afdelingen huisartsgeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam en de Radboud Universiteit Nijmegen, onlangs ge-

start met het door ZonMw gefinancierde *Tick Test & Prophylaxis Proof* onderzoek.⁸ Onderdeel hiervan is een RCT onder 2500 patiënten met een tekenbeet, waarin de effectiviteit van de genoemde antibiotische profylaxe bepaald wordt. De werving geschiedt via de website Tekenradar.nl, waarop patiënten zich kunnen aanmelden binnen drie dagen na het verwijderen van de teek. Alleen indien de patiënt loot voor de antibiotische profylaxe, die in dit onderzoek overigens ook na korter huidcontact dan 24 uur gegeven wordt, zal deze de huisarts hiervoor benaderen. Op deze manier zullen huisartsenpraktijken zo min mogelijk worden belast.

CONCLUSIE

Hoewel de multidisciplinaire concepctrichlijn Lymeziekte nog niet door alle deelnemende partijen is geautoriseerd, heeft een belangrijke wijziging voor het beleid in de huisartsenpraktijk zich inmiddels afgetekend. Na een tekenbeet kan de huisarts in overleg met de patiënt kiezen voor *watchful waiting* of preventief een eenmalige dosis antibiotica voorschrijven. Nader Nederlands onderzoek zal moeten uitwijzen of dit antibiotische beleid ook werkelijk zo effectief is als op basis van buitenlands onderzoek wordt verondersteld. ■

LITERATUUR

- 1 Den Boon S, Schellekens JF, Schouls LM, Suijkerbuijk AWM, Docters van Leeuwen B, Van Pelt W. Verdubbeling van het aantal consulten voor tekenbeten en Lyme-borreliose in de huisartsenpraktijk in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:665-70.
- 2 Hofhuis A, Van der Giessen JW, Borgsteede FH, Wielenga PR, Notermans DW, Van Pelt W. Lyme borreliosis in the Netherlands: strong increase in GP consultations and hospital admissions in past 10 years. *Euro Surveill* 2006;11:E060622.2.
- 3 Hofhuis A, Harms MG, Van der Giessen JW, Spong H, Notermans DW, Van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009: aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? *Infectieziekten Bull* 2010;212:84-7.
- 4 Jacobs JJ, Noordhoek GT, Brouwers JM, Wielenga PR, Jacobs JPAM, Brandenburg AH. Kleine kans op Lyme-borreliose na een tekenbeet op Ameland: onderzoek in een huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2022-6.
- 5 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 6 Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, Van der Giessen JWB, Van Pelt W. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in the Netherlands. *Plos One* 2013 (in druk).
- 7 O'Connell S, Granstrom M, Gray JS, Stanek G. Epidemiology of European Lyme borreliose. *Zentralbl Bakteriol* 1998;287:229-40.
- 8 <http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/tick-test-prophylaxis-proof/samenvatting>.

De Kackadorisprijs voor chiropractie: terecht of niet?

De Vereniging tegen de Kwakzalverij heeft dit jaar de Kackadorisprijs uitgereikt aan Halbe Zijlstra (tot 5 november 2012 staatssecretaris van OCW) omdat hij studiefinanciering gaf aan studenten chiropractie. Volgens de vereniging zijn chiropractoren kwakzalvers. Is die stelling terecht?

CHIROPRACTIE VERSUS MANUELE THERAPIE

Chiropractie is een behandelmethodes die zich bezighoudt met diagnose, behandeling en preventie van stoornissen aan het bewegingsapparaat, in het bijzonder van de wervelkolom, waarbij men ervan uitgaat dat het zenuwstelsel alle processen binnen het lichaam stuurt (www.nca.nl).¹ Chiropractoren volgen een universitaire opleiding in Engeland of Amerika, en zijn daarnaast ook opgeleid om röntgenfoto's te maken en te beoordelen. Manueel therapeuten houden zich ook bezig met functiestoornissen van het bewegingsapparaat (veelal de wervelkolom) en nemen daarbij psychosociale factoren mee in hun diagnose en behandeling. Vrijwel alle manueel therapeuten zijn fysiotherapeut en hebben daarnaast een specialisatie gevolgd. Er zijn enkele honderden chiropractoren en ongeveer vierduizend manueel therapeuten werkzaam in Nederland.

Het verschil tussen chiropractoren en manueel therapeuten wat betreft de behandeling van aandoeningen van de wervelkolom is gering. Hoewel beide beroepsgroepen een ander theoretisch model hanteren, zijn er vooral overeenkomsten wat betreft de behandeling aan de wervelkolom. Beide beroepsgroepen gebruiken bij de anamnese de standaardvragen die ook huisartsen stellen. Naar aanleiding van de anamnese stellen ze een werkhypothese op, die ze vervolgens toetsen door middel van lichamelijk onderzoek. De vormen van lichamelijk onderzoek die beide beroepsgroepen hanteren, zijn vergelijkbaar met een gemiddeld orthopedisch onderzoek. Een dergelijke toetsing van de werkhypothesen noemt men ook wel klinisch redeneren en ze wijkt daarmee in de kern niet af van het klinisch redeneren van een huisarts of een orthopeed.

Beide beroepsgroepen gebruiken mobilisatie- en manipulatietechnieken van de wervelkolom, in veel gevallen *high velocity trust*-technieken. De technieken verschillen iets, maar hebben hetzelfde doel, namelijk normalisatie van de functie van het bewegingsapparaat.² Volgens sommigen zouden aan deze manipulaties gevaren kleven, vooral aan die van de cervicale wervelkolom bij mensen met nek- en hoofdpijnklachten.

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID

De Vereniging tegen de Kwakzalverij onderscheidt reguliere geneeskunde van alternatieve geneeskunde. Van de regu-

liere geneeskunde zouden de effectiviteit en veiligheid zijn vastgesteld door middel van wetenschappelijk onderzoek, in tegenstelling tot de alternatieve geneeskunde. Van sommige onderdelen van de reguliere geneeskunde is de effectiviteit echter nog onvoldoende onderzocht of nog niet duidelijk aangetoond,³ terwijl vormen van de alternatieve geneeskunde veelvuldig wetenschappelijk zijn onderzocht, met soms negatieve, maar ook positieve resultaten.⁴ In het algemeen geldt dat alleen een gedegen wetenschappelijke onderbouwing van een interventie een grootscheeps gebruik binnen de gezondheidszorg rechtvaardigt.

Er is naar het belangrijkste onderdeel van de chiropractie, de manipulaties, veel gerandomiseerd onderzoek (RCT's) gedaan. In 2010 is er een uitgebreid rapport verschenen over de effectiviteit van manipulatieve therapieën, zowel *high velocity trust*- als andere technieken, uitgevoerd door chiropractoren en/of manueel therapeuten.⁵ Het rapport betreft een breed uitgevoerde systematische review en concludeert dat manipulaties effectief zijn voor veel aandoeningen van het bewegingsapparaat.⁵ Weliswaar is het effect van manipulaties bescheiden en vergelijkbaar met andere vormen van conservatieve behandelingen, maar ook andere auteurs geven aan dat de bewijsvoering voor een positief effect van manuele therapie en van chiropractie, in dit geval bij nekklachten, toeneemt.⁶

Daarnaast is er veel onderzoek gedaan naar de mogelijke bijwerkingen van manipulaties.⁷⁻¹⁰ In het algemeen neemt men aan dat ernstige bijwerkingen, zoals een arterie vertebraal-dissectie, erg zeldzaam zijn en vaak niet causaal kunnen worden gerelateerd aan een manipulatie.^{7,10}

EVIDENCE-BASED MEDICINE

Evidence-based medicine houdt mede in dat klinici bij voorkeur die zorg geven waarvan de effectiviteit en veiligheid zijn aangetoond in grote gerandomiseerde onderzoeken van voldoende methodologische kwaliteit. De behandel-aanbevelingen in de NHG-Standaarden baseert men zo veel mogelijk op dergelijke RCT's of, liever nog, op systematische reviews die zijn uitgevoerd binnen de Cochrane Collaboration.^{4,11,12} Naar behandelvormen die geregeld ter discussie staan, zoals manipulaties van de wervelkolom, is de afgelopen jaren veel onderzoek verricht en er zijn steeds meer bewijzen dat deze behandelvorm een (weliswaar bescheiden) plaats verdient binnen de gebruikelijke zorg. Wat betreft dat onderdeel van de chiropractie krijgt de voormalige staatssecretaris volgens ons dus ten onrechte de Kackadorisprijs. ■

LITERATUUR

Zie www.henw.org, rubriek Commentaar.



Chiropractie: geen theorie die de werking onderbouwt

De Vereniging tegen de Kwakzalverij maakt geen onderscheid tussen kwakzalverij en alternatieve behandelwijzen, en geeft de voorkeur aan de term 'kwakzalverij'. De term 'alternatieve geneeskunde' gebruiken wij niet. Wat moeten we ons voorstellen bij alternatieve natuurkunde? Binnen de geneeskunde bestaan wel alternatieve hypothesen. Na toetsing blijft er één over, tot er een betere komt. Sinds de negentiende eeuw volgen de hypothesen elkaar in hoog tempo op. Chiropractie berust nog steeds op een 110 jaar oude hypothese.

ALGEMENE THEORIE

In de loop der tijd ontstonden verscheidene geneeskundige theorieën: in China (acupunctuur), in India (ayurvedische geneeskunde) en in het Westen de Grieks-Romeinse geneeskunde, met als belangrijkste vertegenwoordigers Hippocrates en Galenus. Alle theorieën gingen uit van een algemene theorie over verstoring van diffuse systemen, waaruit therapieën werden afgeleid. Homeopathie en chiropractie zijn gebaseerd op algemene theorieën.

Vanaf de zestiende eeuw veranderde de theorie van de westerse geneeskunde. De honderden jaren oude humorale theorie kon niet meer worden gehandhaafd.¹ De oude westerse en oosterse geneeskunde werd vervangen door de moderne geneeskunde. In de plaats van de algemene theorie kwam de eis de theorieën en behandelingen te toetsen met daarvoor geschikte wetenschappelijke methoden. Moderne geneeskunde behoeft geen alternatief omdat er voor de wetenschappelijke toetsende methode geen alternatief is.

CHIROPRACTIE

Chiropractie gaat nog steeds uit van een algemene theorie, die in 1895, een tijd zonder goede mogelijkheid tot beeldvorming van de wervels, in de Verenigde Staten is ontwikkeld door kruidenier en visboer Palmer. Een chiropractor diagnosticeert door palpatie subluxaties van de wervelkolom, die een ongunstige invloed op het zenuwstelsel zouden hebben. Opheffing van subluxaties verbetert de gezondheid. Tegenwoordig gebruiken chiropractors een myovision-scan, die elektrische lading van spieren bij de wervelkolom zou meten.

Voor de theorie achter chiropractie bestaat geen ondersteuning. Met de huidige kennis van neurofysiologie is niet te begrijpen hoe subluxaties de veronderstelde veranderingen in het zenuwstelsel teweegbrengen.²

TOETSEN VAN THEORIEËN

De theorie waarop chiropractie is gebaseerd is uitermate zwak. Toetsing van deze behandeling leidt alleen maar tot verwarring. Als een trial ten gunste van chiropractie uitvalt moet het effect groot zijn wil de waarschijnlijkheid van werkzaamheid toenemen en dan nog blijft de kans dat de behandeling werkt klein. Het bijeenvoegen van trials waarin

chiropractie is onderzocht is niet zonder problemen. Gegeven dat er geen verschil is tussen twee groepen (chiropractie en placebo), wordt sinds Fisher een gevonden verschil waarop de kans 5% of kleiner is, een significant verschil genoemd. Trials met chiropractie waarbij men *geen* significant verschil vindt, publiceert men over het algemeen *niet*. Is er *wel* een verschil, dan meent men dit verrassende resultaat te moeten publiceren. Door deze publicatiebias zijn zogenaamde positieve trials voor een meta-analyse gemakkelijker te vinden dan trials die geen verschil lieten zien. Onlangs heeft men een artikel gepubliceerd waarin de balans in de meta-analyses ten gunste van chiropractie (bij nekpijn) zou uitvallen.⁴ Dit artikel laat goed zien wat er misgaat bij onderzoek naar chiropractie: men maakt geen onderscheid tussen statistische en klinische relevantie.^{5,6} Het artikel vergelijkt de behandelingen van drie groepen nekpijnpatiënten: groep 1: pijnmedicatie, groep 2: oefeningen thuis en groep 3: chiropractie. Men heeft de pijnscore vastgelegd op een schaal van 0 (geen pijn) tot 10 (ergste pijn mogelijk). Als men de pijnscore in twee decimalen weergaf was er een significant verschil ten gunste van chiropractie en van oefeningen thuis ten opzichte van pijnmedicatie. Als men de score in één decimaal uitdrukte was het verschil niet meer significant. Alle patiënten hadden bij het begin een pijnscore van 5 en verbeterden in alle groepen naar 2.

CONCLUSIE

Theorieën over ziekten en behandelingen behoren te worden getoetst volgens methoden en technieken van de geneeskunde. Richtlijncommissies van huisartsen en medisch specialisten die met de juiste methode behandelwijzen beoordelen, noemen chiropractie terecht niet als medisch zinvolle behandeloptie voor welke kwaal dan ook. Behandelwijzen, zoals chiropractie, die berusten op theorieën die niet getoetst of zelfs niet toetsbaar zijn, rekenen we tot de kwakzalverij. ■

LITERATUUR

- 1 Hijdra A, Vermeulen R, Willems D. Geneeskunde: de theorie achter de praktijk. Amsterdam: Reed Business, 2012.
- 2 Singh S, Ernst E. Trick or treatment. The undeniable facts about alternative medicine. New York: Norton & Company; 2008:145-90.
- 3 Vandenbroucke JP. De plaats van het klinisch experiment in de geneeskunde. Ned Tijdschr Geneeskd 1988;132:2014-6.
- 4 Bronfort G, Evans R, Anderson AV, Svendsen KH, Bracha Y, Grimm RH. Spinal manipulation, medication, or home exercise with advice for acute and subacute neck pain: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156:1-10.
- 5 Vermeulen M. Nekpijn: aanvullend onderzoek alleen op indicatie. Therapie is zelden nodig. Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157:A5462.
- 6 Dekkers OM. Meta-analyse: mogelijkheden en beperkingen. Geneesmiddelenbulletin 2012;46:85-92.

PPVA (Praktijk voor Pijnbestrijding, Verslavingsgeneeskunde en Anesthesiologie), Okeghemstraat 7-hs, 1075 PJ Amsterdam: C.J. de Jong, anesthesioloog (freelance), voorzitter van de Vereniging tegen de Kwakzalverij. AMC Amsterdam: R.M. Vermeulen, neuroloog, emeritus hoogleraar neurologie, bestuurslid van de Vereniging tegen de Kwakzalverij • Correspondentie: c.j.dejong@euronet.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.



Blinderen

PRAKTIJKPROBLEEM

In H&W leest u dat de termijn waarbinnen met intraveneuze trombolysen kan worden gestart bij patiënten met een CVA is verlengd van 3 uur naar 4,5 uur na het begin van neurologische uitvalsverschijnselen.¹ Deze wijziging ten opzichte van het advies uit de NHG-Standaard CVA² is gebaseerd op de resultaten van een ‘dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek’ met 821 deelnemers, waarvan de helft intraveneuze trombolysen kreeg, en de andere helft een placebobehandeling.³ ‘Dubbelblind’ onderzoek: wat zegt dat en waarom is het nodig?

ACHTERGROND

Blinding betekent: niet op de hoogte zijn van bepaalde aspecten van het onderzoek. In het voorbeeld: niet weten welke patiënten de ‘echte’ behandeling krijgen en welke placebo. Er zijn twee belangrijke vormen van blinding: geblindeerde toewijzing van de interventie en blinding van patiënt, arts en effectbeoordelaar.

UITWERKING

Geblindeerde toewijzing (‘allocation concealment’) van patiënten aan een interventiegroep of een controlegroep in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) betekent dat degene die bepaalt of patiënten deelnemen aan het onderzoek niet weet in welke groep de volgende patiënt komt. In bovenstaand voorbeeld: arts en patiënt/familielid mogen voorafgaand aan het besluit om deel te nemen aan het onderzoek niet weten of de patiënt trombolysen of placebo krijgt. Dat zou de keuze om deel te nemen (on)bewust kunnen beïnvloeden, wat kan leiden tot verschillen in de prognose van de patiënten in de twee te vergelijken groepen, doorwerkend in de uitkomsten van het onderzoek.

Daarnaast is het belangrijk dat de patiënt, de behandelend arts en/of degene die het effect van de behandeling beoordeelt (dat is bij voorkeur niet de behandelend arts) niet op de hoogte zijn welk middel een patiënt heeft gekregen. De term ‘dubbelblind’ is dus wat verwarrend, er kunnen immers ook drie of zelfs meer ‘partijen’ blind zijn.

Blinding van de patiënt betekent in het voorbeeld dat de patiënt niet weet of hij daadwerkelijk trombolysen of een placebobehandeling heeft gekregen. De behandeling in de interventie- en in de controlegroep moet daarom identiek zijn qua vorm, toedieningswijze en smaak. Dit lijkt op geblindeerde toewijzing, maar het is iets anders. Immers, na een geblindeerde toewijzing kan de patiënt in het vervolg van het onderzoek niet meer blind zijn, zoals wanneer een operatie met afwachtend beleid wordt vergeleken. Patiënten hebben de neig-

ing te denken dat behandelingen ‘werken’ en hebben vaak een sterke voorkeur voor een bepaalde behandeling. Het doel van blinderen is dat de patiënt niet (on)willekeurig de uitkomsten van het onderzoek kan beïnvloeden.

Blinding van de behandelaar voorkomt dat de behandelend arts de uitkomsten beïnvloedt. Een arts zou de effecten van een bepaalde behandeling te gunstig kunnen inschatten, bijvoorbeeld door enthousiasme, of een ander (financieel) belang. Een arts zou ook de neiging kunnen hebben sneller een aanvullende behandeling aan te bieden in de placebogroep, bijvoorbeeld uit angst voor een slechtere uitkomst bij een patiënt. In het trombolysenvoorbeeld zou de arts bij patiënten die een placebobehandeling krijgen eerder orale antistolling kunnen starten en daarmee de uitkomsten beïnvloeden.

Blinding van de uitkomstbeoordelaar heeft tot doel degene die het effect van een behandeling beoordeelt niet door (on)bewuste vooringenomenheid te beïnvloeden. In het voorbeeld had de uitkomstbeoordelaar die de ADL van patiënten na 30 en 90 dagen moest bepalen (on)bewust hoger kunnen scoren bij trombolysapatiënten dan bij onbehandelde patiënten als hij bij voorbaat veel vertrouwen had gehad in trombolysen.

BETEKENIS VOOR DE PRAKTIJK

Geblindeerde toewijzing is belangrijk en meestal mogelijk. Blinding ná toewijzing is niet altijd mogelijk. Een placebo-operatie is meestal niet ethisch en bijwerkingen van medicijnen zijn niet goed na te bootsen met een placebo. De vraag is dan welke consequenties het niet blinderen van deelnemers heeft gehad op de uitkomsten van dat onderzoek. Dit is onder andere afhankelijk van de gekozen uitkomstmaat, bij het analyseren van het aantal overleden patiënten is er tenslotte minder risico op bias dan bij het bepalen van de beperking in ADL. Dat oordeel is aan de lezer. Bij het onderzoek waarop het in de inleiding genoemde addendum bij de NHG-Standaard CVA is gebaseerd, was overigens zowel sprake van geblindeerde toewijzing als van blinding van patiënt, behandelaar en uitkomstbeoordelaar. ■

De serie Praktische epidemiologie laat zien dat er een wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor veel handelingen die de huisarts in de dagelijkse praktijk intuïtief uitvoert. Aan de hand van een herkenbaar praktisch gegeven in de praktijk geven we kort aan hoe de wetenschap achter dit praktijkprobleem in elkaar zit. Correspondentie: j.eekhof@nhg.org

LITERATUUR

- 1 Verburg AFE. Addendum bij de NHG-Standaard CVA. Huisarts Wet 2012;55:357-8.
- 2 Verhoeven S, Beusmans GHMI, Van Bentum STB, Van Binsbergen JJ, Pleumeekers HJCM, Schuling J, et al. NHG-Standaard CVA. Huisarts Wet 2004;47:509-20.
- 3 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008;359:1317-29.

Weer geen nieuws wordt slecht nieuws

Geen huisarts brengt graag slecht nieuws — en geen patiënt wil het graag horen. Toch worden beiden nogal eens geconfronteerd met juist dit probleem: willen wij wel vertellen dat de uitslag niet goed is, en wil de patiënt het weten?

De gebruikelijke opstelling van veel huisartsen is dat als een patiënt de uitslag van een test niet wil weten – of er niets mee wil doen – het geen zin heeft de test aan te vragen. Maar er zijn omstandigheden dat een patiënt onverwachts met bijvoorbeeld een genetische afwijking wordt geconfronteerd doordat een familielid zich heeft laten testen, en onlangs nog woedde in *Science* een mooie discussie over de vraag of een laboratorium dat ‘toevalsbevindingen’ niet (of juist wel) aan een betrokkene doorgeeft, laakbaar is.^{1,2}

Ideaal zou voor veel mensen eigenlijk zijn dat ze zich wel laten onderzoeken, maar dat ze de uitslag alleen te horen krijgen als die gunstig is. Maar zo mooi kan het natuurlijk niet: als ze na het onderzoek niets horen, weten ze dat de uitslag niet goed is.

De Amerikaanse columniste Marilyn Vos Savant bedacht echter een fraaie oplossing, die het waard is weer eens gememoreerd te worden.³ Vos Savant verwierf faam met haar IQ, dat het hoogste zou zijn ooit bij een vrouw gemeten (228), en met haar puzzelrubriek in het weekblad *Parade*.

Wat te doen als een vrouw bang is draagster te zijn van het BRCA-gen, maar dat tegelijkertijd niet wil weten?

Zij moet zich, zei Vos Savant, wel laten onderzoeken en een afspraak met haar arts maken. Nadat de dokter de uitslag heeft gezien, gooit hij een munt op, met aan de ene kant ‘Vertellen’ en aan de andere kant ‘Zwijgen’. Als de munt op ‘Vertellen’ valt en de vrouw is geen draagster, deelt hij de vrouw de uitslag mee. Maar als de munt op ‘Zwijgen’ valt óf als de uitslag ongunstig is, zegt hij dat hij de uitslag niet kan vertellen.

De vrouw weet dus onmiddellijk als alles goed is gegaan, maar als de dokter geen commentaar geeft, kan dat ook komen doordat de munt op ‘Zwijgen’ kwam, en zou het nog goed kunnen af-

over dat de kans dat ze het gen draagt als de dokter niets zegt, slechts 1 op 50,5% dus amper 2% is.

Als de vrouw zich na een tijdje op nieuw zorgen maakt, kan ze dokter weer vragen de munt op te gooien. Elke keer dat ze de dokter om de uitslag vraagt, neemt haar kans toe te horen dat het goed was, maar ook de kans dat het zwijgen zou kunnen betekenen dat ze draagster van het gen is. (Huiswerk voor de volgende keer: laat zien dat de kans dat de vrouw draagster is als de dokter driemaal zwijgt, gelijk is aan 7,5%.) Elke keer dat de dokter niets zegt, wordt de kans wat groter dat de

uitslag ‘slecht’ is, maar nooit zal de vrouw alle hoop op een gunstige uitslag ontnomen worden. En ze kan altijd stoppen met vragen. Naarmate een ziekte zeldzamer is, kan een patiënt uiteraard langer doorvragen voor de kansen benauwend groot worden.

Een vernuftige methode die een plaats verdient in de spreekkamer van elke wetenschappelijk ingestelde huisarts – en welke lezer is dat niet? ■



lopen. Als de uitslag goed is, zal ze het ten slotte horen.

Laten we aannemen dat het gaat om een gen dat bij 1% van deze patiënten voorkomt. De test is volkomen betrouwbaar, het komt dus niet voor dat de uitslag gunstig is terwijl het gen er niet is, of andersom. De kans dat de vrouw draagster is van het gen is 1 op 100, de kans dat de munt op ‘Zwijgen’ valt is 1 op 2, dus de kans dat zij direct van haar arts te horen krijgt dat de uitslag gunstig was, is $1/2 \times 99/100 = 49,5\%$, de kans dat ze niets te horen krijgt 50,5%. De kans dat de dokter zwijgt, is dus vrij groot, maar daar staat tegen-

Hans van Maanen

- 1 McGuire AL, McCullough LB, Blumenthal-Barby JS, et al. Ethics and genomic incidental findings. *Science* 2013;340:1047-8.
- 2 Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science* 2013;340:1049-50.
- 3 Van Maanen H. Voorkomen is duurder dan genezen. Amsterdam: Boom, 1999.

Hans van Maanen is wetenschapsjournalist.

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Belangrijkste wijzigingen

- Aan patiënten met hypothyreoïdie jonger dan 60 jaar en zonder cardiale comorbiditeit kan direct bij aanvang van de behandeling de volledige substitutiedosis levothyroxine worden gegeven.
- Schildklieraandoeningen tijdens zwangerschap en kraamperiode worden apart besproken.
- Het beleid bij subklinische hypo- en hyperthyreoïdie is gericht op vervolgen van de laboratoriumwaarden vanwege de grote kans op normalisatie van het TSH.

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen (tweede herziening). Huisarts Wet 2013;56(7):320-330.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie. Wessels P, Van Rijswijk E, Boer AM, Van Lieshout J. Huisarts Wet 2006;49(7):361-73.

- De indicatie voor een schildklierscintigrafie bij hyperthyreoïdie in de eerste lijn is komen te vervallen.
- De termen koude en warme nodus worden niet langer gehanteerd in de standaard.

Kernboodschappen

- De huisarts aan patiënten met hypothyreoïdie vrijwel altijd zelf behandelen.
- De dosering levothyroxine wordt bij aanvang van de zwangerschap direct verhoogd met 25%.
- Bij alle zwangere patiënten met een schildklieraandoening (in de voorgeschiedenis) worden bij aanvang van de zwangerschap de TSH-receptorautoantistoffen bepaald.
- De aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek en behandeling van hyperthyreoïdie door de huisarts zijn facultatief.
- Patiënten met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma worden verwezen naar een internist-endocrinoloog voor aanvullende diagnostiek.

INLEIDING

De NHG-Standaard Schildklieraandoeningen geeft de huisarts richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van hypo- en hyperthyreoïdie bij volwassenen en bij veranderingen van de omvang van de schildklier, zoals een struma of een nodus. Door de lage incidentie van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk is de behandeling facultatief. De aanbevelingen voor zwangeren met een schildklierfunctiestoornis staan in een aparte paragraaf.

Deze NHG-Standaard en de richtlijn Schildklierfunctiestoornissen van de Nederlandse Internisten Vereniging zijn gelijktijdig herzien en sluiten op elkaar aan.

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

TSH: thyroïdstimulerend hormoon. Bepaling van het TSH is dé screeningstest voor de schildklierfunctie.

Vrije T_4 : het deel van het totaal thyroxine (T_4) in het serum dat niet aan

dragereiwitten is gebonden.

T_3 : tri-jodothyronine is het biologisch actieve schildklierhormoon dat voornamelijk in de weefsels aanwezig is.

Anti-TPO: antistoffen gericht tegen thyreoperoxidase (TPO), een enzym dat betrokken is bij de productie van schildklierhormoon. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar bij een thyreoïditis van Hashimoto, maar ook bij een stille thyreoïditis en euthyreoidie. De functionele betekenis van anti-TPO is niet opgehelderd.¹

TSH-R-antistoffen: TSH-receptorautoantistoffen hebben dezelfde werking als TSH en stimuleren de aanmaak van T_4 .¹ De aanwezigheid van TSH-R-antistoffen is bewijzend voor de ziekte van Graves.

Hypothyreoïdie: aandoening waarbij sprake is van een verminderde schildklierfunctie. Kenmerkend is een verhoogde TSH en een verlaagd vrije T_4 .

Hyperthyreoïdie: aandoening waarbij sprake is van een verhoogde schildklierfunctie. Kenmerkend is een verlaagde TSH en een verhoogd vrije T_4 .

Subklinische schildklierfunctiestoornis: bevinding bij laboratoriumonderzoek waarbij het TSH te hoog of te laag is en het vrije T_4 een normale waarde heeft. De relatie met eventuele klachten van de patiënt is hierbij niet altijd duidelijk.²

Oftalmopathie: een aandoening van de retrobulbaire weefsels, waardoor ooglidooedeem, pijnklachten, tranenvloed, dubbelzien, proptosis en soms visusstoornissen ontstaan. Het is een auto-immuunstoornis die optreedt bij de ziekte van Graves. Van de patiënten met de ziekte van Graves heeft 5% een ernstige, klinisch manifeste oftalmopathie en 45% (milde) oogklachten. De oogverschijnselen treden meestal tegelijk op met de schildklierklachten. Soms gaan ze er echter aan vooraf of ontstaan ze later.

Schildkliernodus: gelokaliseerde vergroting in de schildklier in de vorm van een knobbel. De aard van de knobbel varieert van benigne vergroting tot schildklier carcinoom.

Struma: vergroting van de schildklier. Deze vergroting kan diffuus zijn of het

gevolg van verscheidene noduli. In dit laatste geval spreekt men van een multinodulair struma.

Dominante nodus: een vergrote nodus (> 1 cm) in een multinodulair struma.

Epidemiologie

De incidentie van hypothyreoïdie in de huisartsenpraktijk varieert tussen de 120 en 170 per 100.000 patiënten per jaar en de incidentie van hyperthyreoïdie tussen de 30 en 50 per 100.000 patiënten per jaar.³ Beide aandoeningen komen circa 5 maal vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en nemen toe met de leeftijd. Het voorkomen onder autochtonen en allochtonen is gelijk.

De incidentie van een schildkliernodus en struma samen in de huisartsenpraktijk is 14 per 100.000 patiënten per jaar. Ook hier betreft het vooral vrouwen. Er is geen duidelijke relatie met de leeftijd. De incidentie van maligniteiten van de schildklier is 4,9 per 100.000 vrouwen en 2 per 100.000 mannen per jaar.⁴

Fysiologie

De schildklier neemt een centrale plaats in bij de regulatie van het metabolisme in het lichaam. Als de schildklier te weinig schildklierhormonen produceert, resulteert dit in een verlaagd metabolisme. Bij een toegenomen afgifte van schildklierhormonen is het metabolisme verhoogd.

De schildklierfunctie wordt gereguleerd vanuit de hypothalamus en de hypofyse. TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) uit de hypothalamus stimuleert de secretie van TSH in de hypofysevoorkwab, terwijl somatostatine en corticosteroiden de secretie remmen. TSH zet de schildklier aan tot productie van de schildklierhormonen thyroxine (T_4) en tri-jodothyronine (T_3). Omgekeerd remt T_4 de productie van TSH, waardoor een evenwicht ontstaat. Bij schildklierfunctiestoornissen is dit evenwicht verstoord. Een normale TSH-concentratie sluit een schildklierfunctiestoornis nagenoeg uit. Een afwijkende uitslag is reden voor verdere diagnostiek.

De schildklier produceert ongeveer tien tot twintig keer zo veel T_4 als T_3 . T_4

is een overwegend inactief prohormoon dat in nieren, lever, hersenen, spieren en hypofyse wordt omgezet in het biologisch actieve hormoon T_3 . Het overgrote deel van T_3 en T_4 is gebonden aan eiwitten. Het niet-gebonden (vrije) T_3 en T_4 zijn de actieve hormonen. Aangenomen wordt dat T_3 de synthese van ribonucleïnezuur (RNA) beïnvloedt. Dit induceert de synthese van diverse enzymen, die de koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling stimuleren.

Pathofysiologie

Schildklierfunctiestoornissen kunnen primair of secundair zijn. In 95% van de gevallen is er sprake van een *primaire* stoornis: de schildklier zelf is aange-

daan. Het betreft dan vrijwel altijd een auto-immuunziekte. Patiënten met een schildklierfunctiestoornis als gevolg van een auto-immuunstoornis hebben een verhoogd risico op een andere auto-immuunstoornis, bijvoorbeeld diabetes mellitus type 1, reumatoïde artritis of pernicieuze anemie.⁵ De belangrijkste secundaire oorzaak van hypothyreoïdie is iatrogeen. Bij de andere secundaire vormen ligt de oorzaak centraal, bijvoorbeeld in de hypofyse of hoger in het centrale zenuwstelsel.

Oorzaken en beloop van hypothyreoïdie

Thyreoïditis van Hashimoto is een chronische auto-immuunziekte van de schildklier en de belangrijkste primaire

Abstract

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. Dutch College of General Practitioners' guideline Thyroid disorders (second revision). *Huisarts Wet* 2013;56(7):320-330.

This guideline of the Netherlands Association of General Practitioners (NHG) provides general practitioners with advice about the diagnosis and management of hypothyroidism and hyperthyroidism in adults and when there are changes in the size of the thyroid gland, such as occur with goitre and thyroid nodules. Both hypothyroidism and hyperthyroidism are diagnosed on the basis of levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyroxine (free T_4).

Hypothyroidism. In most cases, GPs can treat patients with hypothyroidism without referral to secondary care. The aim of treatment with levothyroxine is to alleviate symptoms or to ensure that the patient feels as well as possible, and to normalize TSH and free T_4 levels. Hypothyroid patients younger than 60 years and without cardiac comorbidity should be given the full substitution dose of levothyroxine at treatment onset, with a maximum dose of 150 µg. Patients with cardiac comorbidity or who are older than 60 years should be started on 12.5–25 µg levothyroxine and then the dose increased in a step-wise fashion. Dose adjustment is based on symptoms and TSH and free T_4 levels. GPs should be alert to TSH and/or free T_4 levels outside the normal range because of an increased risk of complications, such as atrial fibrillation.

Hyperthyroidism. GPs can choose to manage hyperthyroid patients themselves, ordering additional investigations when deemed necessary, or they can refer patients to an endocrinologist. The most common underlying causes of hyperthyroidism can be established on the basis of laboratory investigations, supplemented with echography of the thyroid gland if indicated. Referral to an endocrinologist is needed in the case of thyrotoxic crisis (thyroid storm), thyroid eye disease (ophthalmopathy), desire to have children, cardiac comorbidity, toxic adenoma, dominant nodule in a multinodular goitre and amiodarone use.

Subclinical hypothyroidism or hyperthyroidism. Treatment is not considered necessary because TSH levels normalize in most patients and because treatment has not proven to be effective in subclinical disease. Laboratory investigations should be carried out regularly to monitor TSH levels.

Pregnancy. GPs should test all women reporting pregnancy and who have a history of thyroid disorders for TSH receptor autoantibodies. Pregnant women with hypothyroidism and who are negative for TSH receptor autoantibodies can be managed in primary care or referred to an endocrinologist. In all cases, the levothyroxine dose should be increased by 25% as soon as pregnancy is confirmed, with dose adjustment according to TSH and free T_4 levels. Women who are positive for TSH receptor autoantibodies, women with hyperthyroidism, and women with treatment-resistant hypothyroidism should always be referred to an endocrinologist.

Thyroid enlargement. It is important to confirm or exclude the presence of a nodule in an enlarged thyroid gland, because the chance of malignancy is higher if a nodule is present. Patients with a solitary nodule or with a dominant nodule in a multinodular goitre should be referred to an endocrinologist for further investigations.

oorzaak van hypothyreoïdie. Anti-TPO zijn vaak aantoonbaar bij een *thyreoiditis van Hashimoto*, maar niet bewijzend voor de aandoening.¹ Thyreoiditis van Hashimoto komt hoofdzakelijk voor bij vrouwen en is in 90 tot 95% van de gevallen de oorzaak van een niet-iatrogene hypothyreoïdie. De ziekte leidt op korte of lange termijn tot totaal functieverlies van de schildklier.

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoiditis is een auto-immuunziekte waarbij destructie van schildklierweefsel plaatsvindt, gevolgd door regeneratie. Bij deze vorm van *thyreoiditis* kan ook hyperthyreoïdie voorkomen. De aandoening geneest in één tot vier maanden. Meestal wordt de aandoening niet opgemerkt. Zelden is substitutietherapie nodig.

Iatrogene oorzaken van hypothyreoïdie zijn (hemi)thyreoïdectomie of behandeling met radioactief jodium,⁶ bestraling van de hals,⁷ lithium of het gebruik van jodiumbevattende medicatie,⁸ vooral amiodaron.⁹ Wanneer na thyreoïdectomie of na behandeling met radioactief jodium hypothyreoïdie ontstaat, is levenslange substitutietherapie nodig. De effecten van lithium- en jodiumbevattende medicatie zijn meestal twaalf weken na staken van deze middelen verdwenen. Door de lange halfwaardetijd van amiodaron kan de stapeling wel tot zes maanden na staken optreden en een aanhoudend effect geven op de schildklier.

Oorzaken en beloop van hyperthyreoïdie

De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte van de schildklier. Kenmerkend hierbij is de aanwezigheid van TSH-R-antistoffen, die net zoals TSH op de receptoren van de schildklier werken en de schildklier stimuleren tot productie van T_4 . De aandoening ontwikkelt zich binnen 1 tot enkele maanden en komt vooral voor bij vrouwen op jonge en middelbare leeftijd. Circa 60% van de patiënten heeft een diffuus struma. Bij 70 tot 80% van de patiënten met hyperthyreoïdie is de ziekte van Graves de oorzaak. Bij sommige patiënten met milde klachten treedt binnen een jaar spontaan blij-

vende remissie op. Rokers hebben meer risico op het ontstaan en verergeren van oftalmopathie.¹⁰

(Multi)nodulair struma is een diffuse knobbelvormige zwelling van de schildklier. Deze kenmerkt zich door de ontwikkeling van haarden die schildklierhormonen produceren, onafhankelijk van sturing door TSH. Het duurt verscheidene jaren voordat een nodulair struma tot volledige ontwikkeling is gekomen. De schildklier wordt langzaam groter, terwijl gelijktijdig de autonomie van de klier toeneemt. Na de ziekte van Graves is het (multi)nodulair struma de meestvoorkomende oorzaak van hyperthyreoïdie (10 tot 15%); bij ouderen is het de meestvoorkomende oorzaak.

Subacute thyreoiditis is een virale ontsteking van de schildklier. Deze kenmerkt zich door hevige pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, malaise, een tijdelijke thyreotoxose (overmaat van schildklierhormoon in het bloed) gedurende enkele weken tot maanden, een verhoging van de bezinking en leukocytose. De aandoening geneest spontaan. Aan het herstel gaat soms een periode van hypothyreoïdie vooraf.

Toxisch adenoom is een autonoom functionerende benigne tumor en komt zelden voor. Kenmerkend hierbij is een solitaire schildkliernodus.

Iatrogene oorzaken van hyperthyreoïdie zijn het gebruik van lithium, jodiumhoudende contrastmiddelen of jodiumhoudende medicatie zoals amiodaron.^{8,9}

Stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoiditis kan zowel hypo- als hyperthyreoïdie veroorzaken, zie *Oorzaken en beloop van hypothyreoïdie*.

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese

Vrijwel alle patiënten met een klinische schildklierfunctiestoornis hebben een aantal klachten en symptomen die kunnen passen bij een te traag dan wel te snel werkende schildklier. De anamnese is gericht op verheldering van de gepresenteerde klachten. Een uitgesproken beeld met klassieke symptomen is in de praktijk zeldzaam.¹¹ De patiënt heeft meestal specifieke klachten en

symptomen. Hypothyreoïdie kan door een verlaagd metabolisme leiden tot klachten als gewichtstoename, kouwelijkheid, obstipatie, bradycardie, myxoedeem in het gezicht en traagheid. Hyperthyreoïdie kan leiden tot klachten als vermoeidheid, gewichtsverlies ondanks goede eetlust, diarree, nervositeit, oftalmopathie en hartkloppingen. Zowel hypo- als hyperthyreoïdie kan gepaard gaan met moeheid, en menstratiestoornissen veroorzaken. De voorspellende waarde van klachten die gepaard kunnen gaan met schildklierfunctiestoornissen is laag. Dit geldt zowel voor afzonderlijke klachten als voor combinaties van klachten.¹² Een uitzondering hierop vormt oftalmopathie: deze aandoening gaat vaak gepaard met de ziekte van Graves. Bij ouderen geldt in nog sterkere mate dat een schildklierfunctiestoornis lastig te herkennen is door het specifieke karakter van de klachten.

Bij (het vermoeden van) een schildklierfunctiestoornis gaat de huisarts na of er angineuze klachten, ritmestoornissen of klachten passend bij hartfalen bestaan. Dit is vanwege de consequenties voor de behandeling van hypothyreoïdie en een eventuele verwijzing naar de internist-endocrinoloog (zie ook *Richtlijnen beleid hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie*).

De huisarts houdt rekening met een grotere kans op een schildklierfunctiestoornis bij:

- behandeling van hyperthyreoïdie met radioactief jodium of een hemithyreoïdectomie in de voorgeschiedenis;
- een positieve familieanamnese voor schildklierziekten;
- een recente partus (korter dan een jaar geleden) of een post-partumthyreoiditis in de voorgeschiedenis;
- gebruik van medicamenten die de schildklier kunnen beïnvloeden (jodiumhoudende contrastmiddelen, lithium en amiodaron);
- radiotherapie van het hoofd-halsgebied in de voorgeschiedenis;
- aanwezigheid van een auto-immuunziekte, zoals pernicieuze anemie;⁵
- het syndroom van Down.¹³

Er is geen onderzoek waaruit blijkt dat het zinvol is om periodiek te screenen bij patiënten met een verhoogd risico op een schildklierfunctiestoornis.

Lichamelijk onderzoek

Lichamelijk onderzoek van de schildklier is geïndiceerd:

- bij (het vermoeden van) een schildklieraandoening;
- als de patiënt een zwelling in de hals ziet, een knobbel in de hals voelt, pijnklachten in de schildklierregio heeft of als de huisarts een zwelling ziet.

Voor uitleg over het lichamelijk onderzoek zie [kader]. Bij (verdenking op) een hyperthyreoïdie verricht de huisarts onderzoek naar het hartritme (pols, auscultatie hart) vanwege het verhoogde risico op atriumfibrilleren.¹⁴ Afhankelijk van de gepresenteerde klachten kan de huisarts aanvullend lichamelijk onderzoek uitvoeren.

Aanvullend onderzoek

Bepaal het TSH:

- wanneer op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek of voorgeschiedenis van de patiënt een schildklierfunctiestoornis wordt overwogen;¹⁵
- bij onbegrepen klachten en bij problemen als onbegrepen vermagering dan wel onbegrepen gewichtstoename, hartfalen, atriumfibrilleren en dementie (zie de NHG-Standaarden Hartfalen, Atriumfibrilleren en Dementie);
- bij een vermoeden van familiale hypercholesterolemie (zie het NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie) om een hypothyreoïdie uit te sluiten.

Laboratoria verrichten bij een afwijkende TSH een vrije-T₄-bepaling uit hetzelfde serummonster. Wordt dit niet gedaan, dan vraagt de huisarts deze bepaling aan. Routinematig bepalen van de schildklierfunctie bij patiënten met een depressie of een angststoornis wordt niet aangeraden.¹⁶

Bepaal op indicatie (zie ook *Evaluatie* en [stroomschema]):

- de TSH-R-antistoffen bij een (vermoeden op) hyperthyreoïdie;
- de bezinking en het aantal leukocyten bij een (vermoeden op) subacute thyreoïditis.

Echografie is geïndiceerd bij de diagnostiek van palpabele afwijkingen van de schildklier zonder functiestoornissen [kader]. De enige indicatie voor echografie bij functiestoornissen van de schildklier is het vermoeden van een hyperthyreoïdie door een (multi)nodulair struma.¹⁷ Deze is dan gericht op de aanwezigheid van een dominante nodus. De schildklier kan als gevolg van de ziekte van Graves licht gezwollen zijn, echografie is dan niet nodig. Er is geen indicatie voor een schildklierscintigrafie in de eerste lijn.¹⁸

Evaluatie

De schildklierfunctiestoornis wordt vastgesteld op grond van de uitkomsten van laboratoriumdiagnostiek. Uitgegaan wordt van de referentiewaarden voor TSH en vrije T₄ zoals het laboratorium die aangeeft. Doorgaans worden de waarden aangehouden zoals vermeld in [tabel 1].

Tabel 1 Referentiewaarden

TSH	0,4–4,0 mU/l
Vrije T ₄	9,0–24,0 pmol/l

Het [stroomschema] geeft de interpretatie van de mogelijke uitkomsten van het onderzoek.¹⁹ Voor palpabele afwijkingen: zie [kader].

Hypothyreoïdie

Voor het stellen van de diagnose hypothyreoïdie volstaat laboratoriumdiagnostiek van TSH en vrije T₄. Anti-TPO heeft onvoldoende onderscheidend vermogen voor differentiatie tussen de verschillende oorzaken van hypothyreoïdie [stroomschema].¹ Er wordt onderscheid gemaakt tussen:

- *thyreoïditis van Hashimoto*; in ruim 90% van de gevallen is dit de oorzaak van de hypothyreoïdie;
- *een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis*; dit gaat vaak onopgemerkt voorbij. Het onderscheid met een thyreoïditis van

Hashimoto is soms moeilijk te maken, vaak zijn de klachten en laboratoriumafwijkingen minder ernstig, kenmerkend is het spontane herstel;

- *post-partumthyreoïditis*; bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling een hypothyreoïdie heeft, gaat het vermoedelijk om een post-partumthyreoïditis. Zie verder *Zwangerschap en kraamperiode*;
- *iatrogene oorzaak*; bij een schildklieroperatie, bestraling hals of gebruik van lithium of amiodaron.

Hyperthyreoïdie

Voor het stellen van de diagnose hyperthyreoïdie volstaat laboratoriumdiagnostiek van TSH en vrije T₄ [stroomschema]. Voor het onderscheiden van de onderliggende diagnoses is lichamelijk onderzoek, aanvullend laboratoriumonderzoek en op indicatie echografisch onderzoek noodzakelijk. Er wordt onderscheid gemaakt tussen:

- *de ziekte van Graves*, bij positieve TSH-R-antistoffen;
- *(multi)nodulair struma*, bij een pijnloze schildklierzwelling en negatieve TSH-R-antistoffen, echografie is noodzakelijk voor het vaststellen van een dominante nodus;
- *subacute thyreoïditis*, bij pijn in de schildklierregio, koorts, koude rillingen, algehele malaise, verhoogde bezinking en leukocytose;
- *toxisch adenoom*, bij een solitaire nodus met hyperthyreoïdie;
- *(vermoeden van) post-partumthyreoïditis*, bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling een hyperthyreoïdie heeft;
- *(vermoeden van) een iatrogene oorzaak*, bij recent toegediende jodiumhoudende contrastmiddelen of gebruik van lithium of amiodaron;
- *een stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis*, bij hyperthyreoïdie zonder schildklierzwelling of pijn en negatieve TSH-R-antistoffen.

Indicaties voor het direct verwijzen naar de internist-endocrinoloog zijn: multinodulair struma met een dominante nodus, toxisch adenoom en iatrogene hyperthyreoïdie.

RICHTLIJNEN BELEID BIJ HYPOTHYREOÏDIE

Bij een *medicamenteus veroorzaakte hypothyreoïdie* gaat de huisarts na dan wel overlegt met de voorschrijvende arts of aanpassing van de behandeling mogelijk is. Na aanpassing van de medicamenteuze behandeling is elke zes weken controle van de schildklierwaarden noodzakelijk, tot normalisatie. Indien de waarden niet normaliseren of aanpassing van de medicamenteuze behandeling niet mogelijk is, wordt een behandeling ingesteld zoals beschreven onder *Medicamenteuze behandeling*. Bij een *thyreoïditis van Hashimoto* en een *iatrogene oorzaak van hypothyreoïdie* is een levenslange substitutietherapie nodig zoals beschreven onder *Medicamenteuze behandeling*. Een *stille of pijnloze lymfocytair thyreoïditis* wordt niet medicamenteus behandeld. De huisarts vervolgt in dat geval de schildklierwaarden elke zes weken tot normalisatie.

Voorlichting medicamenteuze behandeling

De huisarts licht de patiënt voor over het te verwachten beloop en bereidt de patiënt erop voor dat hij hoogstwaarschijnlijk levenslang substitutietherapie nodig heeft. De huisarts besteedt aandacht aan het motiveren van de patiënt tot therapietrouw en legt uit dat de instelfase, bij patiënten met cardiale comorbiditeit of ouder dan zestig jaar, mogelijk maanden in beslag zal nemen en dat het enkele weken duurt voordat de patiënt het eerste effect merkt van de medicatie. Het kan lang duren, maar meestal knapt de patiënt goed op. Het is belangrijk bij aanvang van de behandeling te benadrukken dat sommige patiënten restklachten blijven houden ondanks een goede medicamenteuze instelling. In aansluiting op de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hypothyreoïdie meegeven en de patiënt wijzen op www.thuisarts.nl en het bestaan van patiëntenverenigingen.²⁰

De huisarts instrueert vrouwen met een (subklinische) hypothyreoïdie om bij een zwangerschap op korte termijn op

het spreekuur te komen. Zie voor verder beleid de paragraaf *Schildklierandoeningen tijdens zwangerschap en post-partumperiode*.

Medicamenteuze behandeling

Het doel van de behandeling van hypothyreoïdie is dat de patiënt klachtenvrij is dan wel zich zo optimaal mogelijk voelt en dat het TSH en vrije T₄ normaal zijn. Het TSH bevindt zich bij goed ingestelde patiënten veelal in het laag-normale gebied (het vrije T₄ is dan meestal hoog-normaal).^{14,21} De behandeling van hypothyreoïdie bestaat uit substitutie met levothyroxine. De substitutiedosis is gemiddeld 1,6 microg levothyroxine per kilogram lichaamsgewicht per dag, met een grote individuele variatie. Voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 microg 1 maal per dag, maar soms heeft een patiënt een hogere dosis nodig, tot wel 300 microg per dag. Met het vorderen van de leeftijd kan de behoefte aan levothyroxine afnemen tot 75% van de eerdere benodigde dosering.

De huisarts maakt bij aanvang van de behandeling onderscheid tussen twee groepen aan de hand van de volgende kenmerken:

- Groep 1: patiënten jonger dan 60 jaar zonder cardiale comorbiditeit.
- Groep 2: patiënten jonger dan 60 jaar met cardiale comorbiditeit, actueel of in de voorgeschiedenis en patiënten ouder dan 60 jaar.

Bij groep 1 kan de huisarts starten met een volledige substitutiedosis.²² Bij de groep 2 wordt de dosering altijd stapsgewijs verhoogd.

De behandeling in groep 1 is als volgt:

- Start met de volledige substitutiedosis van 1,6 microg levothyroxine per kg lichaamsgewicht. Dit komt voor een volwassene van 65 kg neer op 100 microg. Een veilige maximale startdosis lijkt 150 microg levothyroxine.²³
- Controleer de patiënt na 6 weken met vooraf bepaling van het TSH en vrije T₄. Bespreek bijwerkingen, mogelijke cardiale klachten of eventuele vragen over de medicatie.
- Verhoog de dosis levothyroxine met

12,5 tot 25 microg met intervallen van 6 weken indien er nog klachten zijn en/of als het TSH nog verhoogd is. De mate van ophoging hangt af van de ernst van de klachten en het TSH en vrije T₄.

De behandeling in groep 2 is als volgt:

- Start met 12,5 tot 25 microg levothyroxine, de hoogte van startdosering hangt af van de leeftijd van de patiënt, de ernst van de cardiale comorbiditeit en de duur van de hypothyreoïdie. Verhoog de dosering na ten minste 2 weken steeds met 12,5 microg levothyroxine tot een dagdosering van 50 microg.
- Controleer vervolgens de patiënt 6 weken na de start van de behandeling en bespreek bijwerkingen, in het bijzonder mogelijke cardiale klachten of eventuele vragen over de medicatie.
- Controleer vervolgens na 6 weken met vooraf bepaling van het TSH en vrije T₄.
- Blijf de dosis levothyroxine vervolgens verhogen met 12,5 microg met intervallen van 6 weken tot de patiënt klachtenvrij is, dan wel zich zo optimaal mogelijk voelt en het TSH en vrije T₄ normaal is.

Voor beide groepen geldt:

- Maak afspraken met de preferente apotheker over het afleveren van steeds hetzelfde geneesmiddelmerk levothyroxine in verband met mogelijke verschillen in resorptie.²⁴
- Instrueer de patiënt om de tabletten eenmaal daags in te nemen, steeds op hetzelfde tijdstip en op een lege maag met steeds dezelfde tijdsduur voor de maaltijd, bij voorkeur een half uur.²⁵
- Pas de dosering levothyroxine aan op geleide van de klachten van de patiënt en streef daarbij naar een normaal TSH en vrije T₄, met in achtneming dat het TSH en vrije T₄ sneller verbeteren dan de klachten.
- Een kleine verhoging van de dosering met 12,5 microg levothyroxine, ook al zijn TSH en vrije T₄ al normaal, kan ervoor zorgen dat de patiënt zich beter voelt.
- Controleer het TSH en vrije T₄ pas 6 weken na elke doseringsverandering, aangezien het TSH dan pas is gestabiliseerd.

- Vermijd een TSH- en/of vrije- T_4 -waarde die buiten de referentiewaarden valt, vanwege een verhoogd risico op complicaties zoals atriumfibrilleren.

Een combinatiebehandeling van levothyroxine met liothyronine (T_3) wordt niet aanbevolen. Er zijn geen voordelen aangetoond van de combinatiebehandeling boven behandeling met alleen levothyroxine en data over de veiligheid op lange termijn ontbreken.²⁶

Bijwerkingen

De huisarts let bij de controles op klachten van overdosering of een te snelle verhoging van de dosis, zoals nervositas, hoofdpijn, zweten, pijn op de borst, palpitaties, tachycardie, diarree, gewichtsverlies en psychische veranderingen. De patiënt wordt ook geïnstrueerd om in dat geval contact op te nemen. Een zeldzame bijwerking van de medicatie is jeuk door de hulpstoffen. Als dit zich voordoet, kan omzetten naar een preparaat van een andere fabrikant soms uitkomst bieden.

Interacties

Levothyroxine versterkt mogelijk tijdens de instelfase het effect van orale anticoagulantia. Starten en aanpassen van de dosering moet worden gemeld bij de trombosedienst. Antacida, calciumzouten, magnesiumzouten, sucralfaat en ijzerzouten verminderen de absorptie van levothyroxine. Om die reden moet levothyroxine minstens 2 uur vóór deze geneesmiddelen worden ingenomen. Levothyroxine mag niet binnen 4 uur voor of na inname van colestyramine of colesevelam worden ingenomen. Bij gelijktijdig gebruik van levothyroxine met orale oestrogenen (ook orale anti-conceptiva met oestrogenen), fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, rifampicine of ritonavir kan de behoefte aan levothyroxine toenemen (zie ook *Verwijzen*).²⁷

Controles

Ondanks een optimale behandeling kunnen patiënten toch klachten houden, in het bijzonder vermindering van neurocognitieve functies en algemeen welbevinden.²⁸ De huisarts over-

weegt bij persisterende klachten de mogelijkheid van bijkomende ziekten, in het bijzonder auto-immuunaandoeningen, zoals pernicioze anemie.⁵ De huisarts controleert het TSH en vrije T_4 :

- elke 3 maanden in het eerste jaar nadat de patiënt klachtenvrij is en het TSH en vrije T_4 normaal zijn;
- en heroverweegt de behandeling bij het vermoeden van een stille of lymfocyttaire thyreoïditis;²⁹
- vervolgens jaarlijks bij stabiele waarden;
- bij klachten of instabiele waarden, dan vindt de controle eerder plaats.

Verwijzen

De huisarts verwijst patiënten met een hypothyreoïdie naar de internist:

- bij een centrale oorzaak [**stroomsche-ma**];
- bij ernstige cardiale problemen, in ieder geval bij hartfalen en stabiele angina pectoris met klachten in de klasse III-IV van de NYHA (zie de NHG-Standaard Hartfalen en Stabiele Angina Pectoris voor uitleg NYHA-classificatie).³⁰

In de volgende gevallen vindt de behandeling plaats in overleg met de internist:

- bij verschijnselen van een ernstige, langdurig onbehandelde hypothyreoïdie. Bij ouderen geeft dit een verhoogde kans op myxoedeem coma, een levensbedreigende aandoening.³¹ Tevens is de patiënt gevoeliger voor levothyroxine en ontstaan er eerder bijwerkingen;
- bij een moeilijk instelbare diabetes mellitus type 1.³²

Subklinische hypothyreoïdie

Een subklinische hypothyreoïdie verklaart zelden de mogelijke klachten van de patiënt. Indien er klachten bestaan, dient er naar een andere verklaring te worden gezocht; in veel gevallen normaliseert het TSH spontaan. De kans op normalisatie is omgekeerd evenredig met de hoogte van het TSH. Bij een TSH kleiner dan 6 mU/l is de kans op klinische hypothyreoïdie niet verhoogd ten opzichte van euthyreoïdie en is de kans

groot dat deze spontaan normaliseert.³³ Is het TSH tussen de 6 mU/l en 10 mU/l, dan is de kans om klinische hypothyreoïdie te krijgen licht verhoogd maar de kans op spontane normalisatie van het TSH is groter. Is het TSH hoger dan 10 mU/l, dan is het risico op een klinische hypothyreoïdie iets hoger dan de kans op normalisatie. Bij een TSH < 6 mU/l is er een expectatief beleid. Het beleid bij een subklinische hypothyreoïdie met TSH > 6 mU/l is als volgt:

- leg de patiënt uit dat er vaak geen relatie is met eventuele klachten en dat de waarden vaak spontaan normaliseren;
- herhaal na 3 maanden het TSH en vrije T_4 ; na 2 keer een afwijkende TSH is er sprake van een subklinische hypothyreoïdie;
- staak de controles bij normalisatie van het TSH;
- bepaal jaarlijks het TSH bij persisteren van het TSH > 6 mU/l;
- staak de controle na enkele jaren bij stabiele waarden;
- herhaal controle van het TSH bij klachten die wijzen op een hypothyreoïdie.

Behandeling met levothyroxine bij subklinische hypothyreoïdie wordt in het algemeen niet aanbevolen; er zijn geen aanwijzingen dat deze leidt tot verbetering van de klachten.^{34,35} Indien de huisarts toch een proefbehandeling met levothyroxine overweegt, alleen indien de patiënt dit wenst, jonger is dan 85 jaar, een TSH hoger dan 6 mU/l heeft en persisterende klachten of symptomen die niet anders verklaard kunnen worden, dan volgt hij het stappenplan zoals bij patiënten met hypothyreoïdie ouder dan 60 jaar. De huisarts controleert elke 6 weken het TSH en vrije T_4 en de klachten (bijvoorbeeld via een klachtendagboek). Als 6 maanden na het bereiken van een normale TSH geen verbetering van de klachten is opgetreden, staakt de huisarts de behandeling.

RICHTLIJNEN BELEID BIJ HYPERTHYREOÏDIE

Deze paragraaf beschrijft alleen het beleid bij een hyperthyreoïdie op basis van de ziekte van Graves, stille of pijnloze lymfocyttaire thyreoïditis, subacute thy-

reïditis en een multinodulair struma zonder dominante nodus. Bij een hyperthyreoïdie is zelden acuut ingrijpen noodzakelijk, behalve in geval van een levensbedreigende thyreotoxische storm; de symptomen zijn naast een hyperthyreoïdie, koorts, hartritmestoornissen, psychose en daling van het bewustzijn.

Voorlichting

De huisarts geeft de patiënt voorlichting over het ziektebeeld en legt uit dat veel verschillende klachten hiermee kunnen samenhangen. In aansluiting aan de mondelinge voorlichting kan de huisarts de NHG-Patiëntenbrief over hyperthyreoïdie meegeven en wijst hij op het bestaan van www.thuisarts.nl en patiëntenverenigingen.²⁰ De huisarts adviseert aan vrouwen met een kinderwens een zwangerschap uit te stellen totdat de hyperthyreoïdie goed gereguleerd is, vanwege de gevaren voor de foetus. De huisarts instrueert vrouwen met de ziekte van Graves met een toekomstige kinderwens zich bij een wens tot zwangerschap te melden voor de bepaling van de TSH-R-antistoffen (zie *Zwangerschap en post-partumperiode*).

Bij de stille of pijnloze lymfocyttaire thyreïditis en de subacute thyreïditis is er geen indicatie voor medicamenteuze remming van de schildklier. Bij klachten zoals hartkloppingen schrijft de huisarts een bètablokker voor; zie *Medicamenteuze behandeling*.

Zowel de ziekte van Graves als het (multi)nodulair struma kunnen op verschillende manieren worden behandeld. De huisarts bespreekt de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties [tabel 2] en betreft de patiënt bij de besluitvorming en gaat daarbij na hoe de patiënt denkt over een eventueel levenslange medicamenteuze behandeling. Meestal worden patiënten met de ziekte van Graves behandeld met medicatie; de overige twee behandelingsmogelijkheden zijn even gelijkwaardig. Bij een recidief na staken van de medicatie zijn de drie therapeutische mogelijkheden weer gelijkwaardige keuzes.³⁷ Omdat

Tabel 2 Behandelopties bij hyperthyreoïdie op basis van de ziekte van Graves of een multinodulair struma

	Voordeel	Nadeel
Thyreostaticum	Bij de ziekte van Graves 40 tot 50% kans op een langdurige remissie na staken van de behandeling na 12 maanden, zonder risico op het ontstaan van hypothyreoïdie.	Langdurige behandeling met frequente controles; 50% kans op een recidief na staken bij de ziekte van Graves en vrijwel 100% bij (multi)nodulair struma. Bij een groot diffuus struma is langdurige remissie door medicamenteuze behandeling onwaarschijnlijk. Bijwerking: agranulocytose.
Radioactief jodium	Snel resultaat. Veilig en effectief. Geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten ten gevolge van een struma.	Na 1 jaar 30 tot 60% kans op hypothyreoïdie bij de ziekte van Graves en na 10 jaar 50 tot 80%. ³⁶ De kans is afhankelijk van de dosis. Mag niet worden gebruikt in de zwangerschap en in de 6 maanden voorafgaand aan een zwangerschap.
Hemithyreïdectomie	Snel resultaat; geeft bij een groot struma cosmetisch een beter resultaat en geeft verbetering bij obstructie en compressieklachten.	Kans op hypothyreoïdie: 3% na een jaar en 30 tot 50% na 10 tot 20 jaar. Operatief risico, waaronder een laesie van de nervus recurrens.

bij hyperthyreoïdie als gevolg van een multinodulair struma levenslange medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, kan de keuze in dit geval eerder op een behandeling met radioactief jodium vallen. De huisarts wijst rokende patiënten met de ziekte van Graves er op dat roken de kans op het ontstaan en verergeren van de oftalmopathie vergroot.¹⁰

Medicamenteuze behandeling (facultatief)

Gezien de lage incidentie van hyperthyreoïdie in de huisartsenpraktijk is de behandeling hiervan door de huisarts facultatief. Met de patiënt wordt besproken waar de behandeling zal plaatsvinden, in de eerste of tweede lijn.

Hyperthyreoïdie kan medicamenteus worden behandeld volgens de combinatie- of de titratiemethode. Bij de combinatiemethode wordt de schildklier eerst volledig stilgelegd met een thyreostaticum, waarna levothyroxine wordt bijgevoerd. Bij de titratiemethode wordt de schildklier partieel geremd met een thyreostaticum. Deze titratiemethode wordt in Nederland vooral toegepast tijdens de zwangerschap (of bij een zwangerschapswens) en de borstvoedingsperiode en wordt hier verder niet besproken. De combinatiemethode is gemakkelijker uitvoerbaar.

- Geef een thyreostaticum, bij voorkeur thiamazol 30 mg 1 maal daags 1 tablet en handhaaf deze dosering van het thyreostaticum gedurende de gehele behandeling.
- Voeg een bètablokker toe gedurende

de eerste 6 weken indien er veel klachten bestaan, totdat het effect van het thyreostaticum merkbaar is door een duidelijke afname van de klachten bij de patiënt. Bouw vervolgens de bètablokker af.³⁸ Houd bij de keuze van een bètablokker rekening met de comorbiditeit. De voorkeur gaat uit naar metoprolol met vertraagde afgifte, startdosering 1 maal daags 100 mg.

- Controleer na 6 weken of het vrije T_4 normaal is; het TSH hoeft niet te worden bepaald, deze is pas na 12 weken na aanvang van de behandeling genormaliseerd.³⁹ Herhaal de bepaling na 6 weken indien de vrije- T_4 -waarde te hoog is.
- Start als het vrije T_4 genormaliseerd is met levothyroxine in een dosis van 1,6 microg per kilogram lichaamsgewicht per dag; voor een volwassene komt dit meestal neer op 100 tot 125 microg levothyroxine 1 maal daags, in te nemen op een nuchtere maag en elke dag op hetzelfde tijdstip.
- Controleer na 6 weken opnieuw: laat 1 week eerder het TSH en vrije T_4 bepalen en stel de dosering levothyroxine bij op geleide van het TSH en vrije T_4 .
- Ga bij een goede instelling over op driemaandelijke controles gedurende het eerste jaar.
- Zet bij een (multi)nodulair struma de behandeling levenslang voort.
- Staak bij de ziekte van Graves de medicatie (thyreostaticum en levothyroxine) in 1 keer 1 jaar na het bereiken van euthyreïdie. Controleer 6 weken na staken van de medicatie het TSH en vrije T_4 .

Bijwerkingen en interacties van thyreostatica
Bij 1 tot 5% van de patiënten ontstaat exantheem, koorts, misselijkheid, paresthesiën, gewrichtspijn of voorbijgaan-de leukopenie. Huidreacties verdwijnen soms spontaan bij het voortzetten van de behandeling. In de helft van de gevallen komt kruisovergevoeligheid tussen de verschillende thyreostatica voor.⁴⁰ In de eerste 3 maanden van de behandeling ontstaat bij 0,2 tot 0,5% van de patiënten agranulocytose. De huisarts instrueert elke patiënt om symptomen van agranulocytose (koorts en keelpijn) te herkennen en adviseert dan direct contact op te nemen met de (dienstdoende) arts voor een citobepaling van het bloedbeeld. Routinematig bloedonderzoek is niet zinvol omdat agranulocytose zeer plotseling kan optreden. Na staken van de therapie treedt vrijwel altijd binnen enkele weken herstel op. De werking van cumarinederivaten neemt af bij het instellen op thyreostatica. De trombo-sedienst moet over het gebruik van thyreostatica worden ingelicht.

Controles

Na staken van de behandeling van de ziekte van Graves is gedurende het eerste jaar driemaandelijks controle van het TSH en bij een afwijkende waarde is controle van het vrije T_4 nodig. Na een jaar voldoet jaarlijkse controle van het TSH, of bij klachten eerder. Bij een recidief beoordeelt de huisarts opnieuw de drie verschillende behandelopties en overleg deze met de patiënt. De huisarts spreekt met patiënten die medicamenteus worden behandeld in verband met een multinodulair struma levenslang een jaarlijkse controle af, inclusief een bepaling van het TSH en vrije T_4 . Bij klachten vinden de controles eerder plaats.

Verwijzen

De huisarts die patiënten met hyperthyreoïdie niet zelf behandelt verwijst hen hiervoor naar een internist. Afhankelijk van de klachten start de huisarts eventueel in overleg met een internist alvast een behandeling met een bèta-blokker of thyreostaticum.

Verwijs naar internist-endocrinoloog in ieder geval patiënten:

- met spoed bij wie een vermoeden bestaat van een thyreotoxische storm;
- met oftalmopathie;⁴¹
- met de ziekte van Graves en een palpabele nodus;
- met een kinderwens;
- met een centrale oorzaak van de schildklierfunctiestoornis [**stroomschema**];
- met cardiale problemen, in het bijzonder hartfalen, atriumfibrilleren en angina pectoris;
- met een toxisch adenoom of dominante nodus bij een multinodulair struma;
- die kiezen voor een behandeling met radioactief jodium of voor een chirurgische behandeling;
- die amiodaron gebruiken.⁹

Subklinische hyperthyreoïdie

Bij subklinische hyperthyreoïdie ontbreekt een duidelijke relatie met eventuele klachten. In het eerste jaar na ontdekking is het risico op het krijgen van hyperthyreoïdie licht verhoogd, maar het gebeurt vaker dat de schildklierwaarden spontaan normaliseren.⁴² Bij een patiënt met een subklinische hyperthyreoïdie is wel eerst nader onderzoek nodig naar een onderliggende oorzaak conform de diagnostiek bij een hyperthyreoïdie [**stroomschema**]. Bij een positieve bevinding is er mogelijk sprake van een beginstadium van een van de aandoeningen die hyperthyreoïdie geven en kan al in een vroeg stadium de ziekte worden vastgesteld. Indien het nader onderzoek niet afwijkend is, dient naar een andere verklaring van de eventuele klachten worden gezocht.

Het beleid bij een subklinische hyperthyreoïdie is als volgt:

- verwijst patiënten met atriumfibrilleren naar de internist;⁴³
- licht de patiënt voor dat er geen duidelijke relatie is tussen de bevindingen en eventuele klachten en dat de waarden vaak spontaan normaliseren;
- voer de diagnostiek conform hyperthyreoïdie uit [**stroomschema**];
- controleer daarnaast, ongeacht de uitkomst van de diagnostiek, het TSH en vrije T_4 1 jaar lang elke 3 maanden;

- controleer na 1 jaar bij een persistente subklinische hyperthyreoïdie jaarlijks;
- instrueer de patiënt om bij klachten, specifiek bij oftalmopathie, op het spreekuur te komen.

Behandeling wordt in het algemeen niet aanbevolen; er zijn geen aanwijzingen dat deze leidt tot verbetering van de klachten.⁴⁴ Indien de huisarts een proefbehandeling overweegt, verwijst de huisarts of stelt hij in overleg met een internist een aangepaste behandeling in (bijvoorbeeld een lagere dosering thyreostatica). De behandeling hangt af van de onderliggende oorzaak (ziekte van Graves of (multi)nodulair struma) en de ernst van de laboratoriumafwijkingen.

SCHILDKLIERAANDOENINGEN TIJDENS ZWANGERSCHAP EN POST-PARTUMPERIODE

Achtergrond

Hypothyreoïdie

Tijdens de zwangerschap neemt de behoefte aan schildklierhormoon toe. Gezonde zwangeren kunnen aan deze extra behoefte voldoen door meer schildklierhormoon te produceren. Bij een maternale hypothyreoïdie lukt dat niet. Hierdoor is een hogere dosering levothyroxine nodig om ervoor te zorgen dat de zwangere euthyreoot blijft. Euthyreoidie is noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van het embryo. On(der)behandelde hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap verhoogt het risico op zwangerschapscomplicaties, zoals miskraam, zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie, abruptio placentae, anemie en bloedverlies post partum, en geeft een verminderde cognitieve ontwikkeling van de foetus.

Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie geeft een verhoogd risico op een thyreotoxische storm bij de moeder, vooral rond de baring en kraambed. Daarnaast is er een verhoogd risico op intra-uteriene groeivertraging en op vroeggeboorte. Bij de ziekte van Graves zijn TSH-R-antistoffen de oorzaak van de hyperthyreoïdie. Na een succesvolle behandeling van de ziekte kunnen TSH-

R-antistoffen soms langdurig aanwezig blijven. Tijdens de zwangerschap geven TSH-R-antistoffen een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties, ook als er geen klachten en/of hyperthyreoïdie aanwezig zijn. De antistoffen passeren de placenta en kunnen een foetale hyperthyreoïdie veroorzaken.

Post-partumthyreoïditis

Post-partumthyreoïditis is een spontaan genezende ontsteking van de schildklier die optreedt binnen het eerste jaar na de bevalling bij ongeveer 7% van de bevallen vrouwen.⁴⁵ Er zijn 3 vormen. De eerste vorm betreft een voorbijgaande hyperthyreoïdie gevolgd door een voorbijgaande hypothyreoïdie waarna herstel van de schildklierwaarden optreedt. Bij de tweede vorm is er alleen een hyperthyreoïdie gevolgd door herstel. De derde vorm is een hypothyreoïdie gevolgd door herstel. De aandoening herstelt vrijwel altijd spontaan binnen een half jaar. In principe behoeft deze aandoening geen behandeling. Bij 25 tot 50% van de vrouwen die een post-partumthyreoïditis hebben doorgemaakt ontstaat in de jaren daarna een hypothyreoïdie.

Richtlijnen diagnostiek en evaluatie

Diagnostiek

De diagnostiek staat beschreven onder *Richtlijnen diagnostiek*.

Evaluatie

Het vaststellen van de diagnose post-partumthyreoïditis staat beschreven bij *Richtlijnen evaluatie*.

Richtlijnen beleid

Bestaande hypothyreoïdie

De huisarts bepaalt bij aanvang van de zwangerschap de TSH-R-antistoffen, indien aanwezig verwijst deze de patiënt naar de internist-endocrinoloog.⁴⁶ Indien er geen TSH-R-antistoffen aanwezig zijn, kan de huisarts ervoor kiezen om de patiënt zelf te begeleiden tijdens de zwangerschap. Bij verwijzing naar de internist-endocrinoloog verhoogt de huisarts alvast de dosering levothyroxine met 25% om adequate maternale

schildklierwaardes te behouden.⁴⁷ Bij zwangere patiënten met hypothyreoïdie die de huisarts zelf behandelt is het volgende beleid van toepassing:

- verhoog de dosis levothyroxine met 25% zodra een zwangerschap is aange-toond;
- controleer bij zwangerschap 1 maal per 4 weken, het TSH en vrije T₄;
- streef naar een TSH tussen de 1 tot 2 mU/l;
- verhoog vervolgens de dosering levothyroxine op geleide van het TSH en vrije T₄; de uiteindelijke dosering is 25 tot 50% hoger dan de dosering voor de zwangerschap;
- verlaag direct na de bevalling de dosering naar de dosering van voor de zwangerschap;
- controleer vervolgens na 6 weken het TSH;
- verwijst de patiënt naar de internist-endocrinoloog indien het niet lukt om patiënt goed in te stellen.

Bij een hypothyreoïdie vastgesteld tijdens de zwangerschap overlegt de huisarts met de internist-endocrinoloog over de behandeling en verwijst de patiënt vervolgens indien gewenst naar de internist-endocrinoloog.

Tijdens borstvoeding is de behandeling met levothyroxine veilig en kan deze worden toegepast om fysiologische schildklierhormoonspiegels bij de moeder te bereiken.⁴⁸

Subklinische hypothyreoïdie

Subklinische hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties.⁴⁹ Behandeling van de subklinische hypothyreoïdie met levothyroxine is veilig tijdens de zwangerschap. Er is echter geen bewijs dat deze behandeling effectief is in het voorkomen van de zwangerschapscomplicaties.⁵⁰

- Bepaal bij aanvang van de zwangerschap opnieuw het TSH en vrije T₄, die als uitgangswaarde dienen voor het verdere beleid. Indien deze normaal zijn of normaliseren tijdens de zwangerschap, volstaat eenmalige controle na 3 maanden.
- Controleer bij persisteren van subkli-

nische hypothyreoïdie het TSH en vrije T₄ elke 4 weken gedurende de gehele zwangerschap.

- Indien een hypothyreoïdie ontstaat, behandel conform hypothyreoïdie tijdens de zwangerschap.

(Subklinische) hyperthyreoïdie

Maternale hyperthyreoïdie geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties. Verwijzing naar een internist-endocrinoloog is noodzakelijk. Ook een succesvol behandelde ziekte van Graves waarbij de TSH-R-antistoffen nog positief zijn, geeft een verhoogd risico op zwangerschapscomplicaties.⁵¹

Het beleid bij een zwangerschap is als volgt:

- bepaal het TSH, vrije T₄ en TSH-R-antistoffen bij zwangeren met in de voorgeschiedenis de ziekte van Graves;
- verwijst zwangeren naar de gynaecoloog en internist-endocrinoloog met:
 - een (subklinische) hyperthyreoïdie;
 - positieve TSH-R-antistoffen.

Post-partumthyreoïditis

Bij een vrouw die binnen een jaar na een bevalling hyperthyreoïdie dan wel hypothyreoïdie heeft, is het volgende beleid van toepassing:

- bepaal TSH-R-antistoffen om de ziekte van Graves uit te sluiten bij een hyperthyreoïdie;
- overweeg symptoombehandeling bij hinderlijke klachten, bijvoorbeeld met een bètablokker. Zie *Medicamenteuze behandeling hyperthyreoïdie* voor keuze bètablokker;
- controle van de schildklierwaarden elke zes weken volstaat. Indien de waardes tweemaal achtereenvolgens normaal zijn, kan de controle worden gestaakt;
- legt uit dat er een verhoogd risico is op het ontstaan van een permanente hypothyreoïdie en instrueer de patiënt contact op te nemen bij klachten die hierop kunnen wijzen.

Bij persisteren van de hypo- of hyperthyreoïdie langer dan een half jaar is er sprake van een andere onderliggende oorzaak dan een post-partumthyreoïditis.

Richtlijnen diagnostiek en beleid bij palpabele afwijkingen van de schildklier

De diagnostiek bij een vergrote schildklier richt zich op het aantonen dan wel uitsluiten van een nodus in een schildklierzwelling; bij een nodus is de kans op een maligniteit vergroot. Maximaal 5% van alle noduli in de huisartsenpraktijk betreft een maligniteit.⁵² Een vergrote schildklier kan bij palpatie diffuus of nodulair vergroot zijn. Een nodulaire vergroting kan bestaan uit een enkele nodus of uit verscheidene noduli: een multinodulair struma. Een solitaire schildkliernodus is meestal een goedaardige zwelling maar het kan ook een maligniteit betreffen. Een dominante nodus is een nodus groter dan 1 cm in een multinodulair struma. Het risico op een maligniteit bij een palpabele solitaire nodus en bij een palpabele dominante nodus in een multinodulair struma is voor beide aandoeningen even groot.

Een euthyreotisch multinodulair struma kan jarenlang onveranderd aanwezig blijven. Het is ook mogelijk dat het struma geleidelijk in grootte toeneemt. Wanneer het struma klachten veroorzaakt, is behandeling geïndiceerd. Een euthyreotisch multinodulair struma kan zich ontwikkelen tot een hyperthyreotisch multinodulair doordat autonoom functionerende noduli zich ontwikkelen (zie verder *Richtlijnen bij*

hyperthyreoïdie). Wanneer er tevens sprake is van een functiestoornis, bepaalt deze het beleid en worden de richtlijnen gevolgd zoals bij hypo- en hyperthyreoïdie zijn beschreven.

Diagnostiek

- Besteed aandacht aan de klachten: vraag sinds wanneer de zwelling bestaat en of de grootte ervan is veranderd. Ga na of een schildklierziekte in de voorgeschiedenis of in de familie voorkomt. Let op heesheid of andere alarmsymptomen.⁵²
- Palpeer vervolgens de schildklier door plaats te nemen achter de patiënt. Leg de handen losjes op de schildklier waarna de patiënt slikt.⁵³ Stel vast of er sprake is van een diffuse zwelling van de schildklier, van een solitaire nodus of van verscheidene noduli met of zonder dominante nodus. Palpeer tevens de cervicale lymfeklierstations.
- Bepaal bij een patiënt met een vergrote schildklier het TSH en als dat afwijkend is, het vrije T₄. Volg bij een schildklierfunctiestoornis het beleid zoals daar beschreven.

Echografie van de schildklier is geïndiceerd bij:

- twijfel of de afwijking inderdaad in de schildklier gelokaliseerd is;

- twijfel over de aard van de schildklierzwelling bij palpatie;
- een multinodulair struma, ongeacht de schildklierfunctie, tenzij bij palpatie een evidente dominante nodus gevonden wordt.

Echografie met een punctie wordt niet aanbevolen in de eerste lijn.⁵²

Evaluatie

Maak onderscheid tussen een diffuus vergrote schildklier, een multinodulair struma met of zonder dominante nodus en een solitaire nodus.

Beleid

Zie [tabel 3] voor een overzicht van het beleid.

- Controleer de patiënt met een (multinodulair) struma bij toename van de grootte van de zwelling of bij klachten. Bespreek de klachten en beoordeel de schildklier. Bepaal zo nodig opnieuw het TSH. Overleg met de patiënt of behandeling gewenst is.
- Verwijs een patiënt met een solitaire nodus of met een dominante nodus in een multinodulair struma naar de internist voor nadere diagnostiek (naar een eventuele maligniteit).

Tabel 3 Beleid bij een palpabele afwijking in de schildklier

Palpabele afwijking *	Beleid
Solitaire nodus	Verwijzing naar de internist
Diffuus struma	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma zonder dominante nodus	Behandeling bij klachten
Multinodulair struma met dominante nodus	Verwijzing naar de internist

*vastgesteld bij lichamelijk onderzoek en op indicatie echografie

De gevolgde zoekstrategie voor de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard (zie www.nhg.org).

NOTEN EN LITERATUUR

Zie voor de noten en de literatuur www.henw.org, rubriek NHG-Standaard.

Totstandkoming

In maart 2012 startte een werkgroep met de NHG-Standaard Schildklieraandoeningen. De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. J. van Lieshout, huisarts te Arnhem en als onderzoeker verbonden aan het Scientific Institute for Quality of Healthcare, Universitair Medisch Centrum Nijmegen; dr. B. Felix-Schollaart, huisarts te Vught, tevens lid van de klankbordgroep NIV-richtlijn Schildklierfunctiestoornis; E.J.M. Bolsius, huisarts te Den Haag en A.M. Boer, huisarts te Krimpen aan den IJssel. Er werd geen belangenverstrengeling gemeld. De begeleiding van de werkgroep en de eindredactie berustte bij M. Sijbom, huisarts en wetenschappelijk medewerker. Dr. M. Bouma, huisarts en M.M. Verduijn, apotheker, waren betrokken als senior wetenschappelijk medewerker, allen van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. L. Koch, huisarts, was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie van het NHG.

De patiëntenvereniging Schildklier Organisatie Nederland was betrokken bij de herziening.

Op 10 december 2012 werd de conceptstandaard besproken in een focusgroep bijgewoond door 9 huisartsen. In november 2012 werd de ontwerpstan-

daard voor commentaar verstuurd naar 50 aselect gekozen huisartsen uit het NHG-ledenbestand. Er werden 17 commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd de ontwerpstandaard voor commentaar aan een aantal referenten gestuurd. Er werd commentaar ontvangen van prof.dr. A. Hermus, internist-endocrinoloog namens de NIV; prof.dr. E. Fliers, internist-endocrinoloog; prof.dr. A. van der Lugt, radioloog namens de NVVR; dr. M.A.M. Frasa, klinisch chemicus namens de NVKC; H.F. Boleij namens de Schildklier Organisatie Nederland; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur Huisarts & Wetenschap; J. Oltvoort namens Nefarma; E.M. de Vogel, W.J.M. Kwee-Zuiderwijk, dr. T. Schalekamp en D. Dost, allen apotheker namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; dr. J.J. Duvekot, gynaecoloog namens de NVOG en M. Avonts, huisarts namens de Domus Medica België, de Vlaamse vereniging van huisartsen.

Vermelding als referent betekent overigens niet dat iedere referent de standaard inhoudelijk op elk detail onderschrijft. S. van Vliet en M. Lunter, beiden huisarts, hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de door de NAS gestelde vragen.

Variatie in therapietrouw tussen apotheken

Geneesmiddelen innemen, iedere dag weer, is niet voor iedereen even eenvoudig. Dit heeft verschillende oorzaken. Sommige mensen vergeten het. Anderen willen liever geen geneesmiddelen gebruiken, omdat de bijwerkingen hen afschrikken. Daarom is het niet altijd zo dat de patiënt inneemt wat de arts voorschrijft. Wij beschrijven in deze bijdrage de variatie in therapietrouw tussen apotheken van een aantal groepen van geneesmiddelen die veel worden voorgeschreven in de huisartsenpraktijk.

OPHAALGEDRAG

We richten ons hierbij op het ophaalgedrag van gebruikers van chronische medicatie en gebruiken cijfers op patiëntniveau over 2011 van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Ongeveer 95% van alle openbare apotheken is bij SFK aangesloten. De therapietrouwratio is berekend door de afgeleverde hoeveelheid van het geneesmiddel, uitgedrukt in 'afgedekte dagen', te relateren aan het aantal gebruiksdagen in een kalenderjaar. Iemand wordt als therapietrouw beschouwd als hij een therapietrouwratio heeft van minimaal 80%. Mensen die starten en/of stoppen met het middel in het betreffende jaar zijn niet meegenomen in deze berekening.

GROTE VARIATIE BIJ MEDICATIE ASTMA/COPD

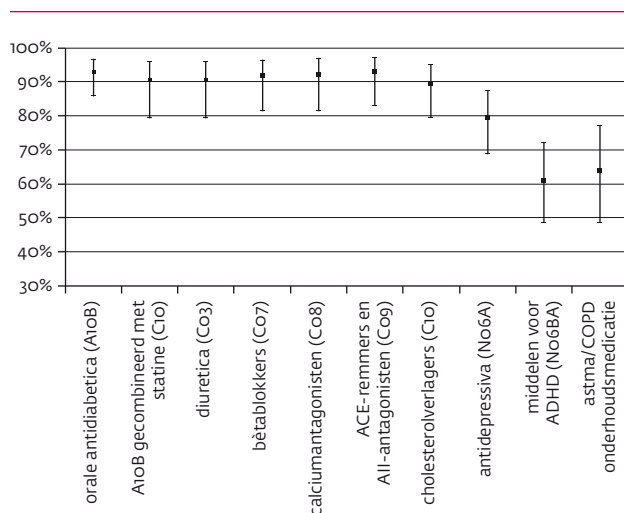
Er zijn verschillen tussen apotheken in de mate waarin hun patiënten therapietrouw zijn. De [figuur] laat deze spreiding per geneesmiddelengroep zien. Voor de meeste middelen geldt dat het verschil tussen apotheken ongeveer 11 (bij orale antidiabetica) tot 19% (bij antidepressiva) is. Dit is af te lezen aan het

verschil tussen de boven- en ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van de betreffende geneesmiddelgroep. Dit verschil is duidelijk groter bij ADHD-medicatie (24%) en bij onderhoudsmedicatie voor astma/COPD (29%). De variatie tussen apotheken kan niet worden toegeschreven aan verschillen in leeftijd en geslacht van patiënten, noch aan verschillen tussen regio's; op regionaal niveau (bekeken op tweecijferig postcodegebied) zijn de verschillen in therapietrouw kleiner. Dit wordt bevestigd door eerder onderzoek van Van Dijk e.a. waarin werd aangetoond dat variatie in therapietrouw niet door verschillen in de huisartspraktijkpopulatie of urbanisatiegraad worden veroorzaakt.

TOT SLOT

De therapietrouw, gebaseerd op het ophaalgedrag van patiënten, bij geneesmiddelen voor chronische aandoeningen die vaak in de huisartsenpraktijk worden voorgeschreven, verschilt duidelijk tussen apotheken, vooral bij psychofarmaca en medicatie voor astma/COPD. Het is belangrijk het geneesmiddelengebruik van de patiënt regelmatig te monitoren. Dit kan zowel door de apotheek als door de huisarts worden gedaan. Als er een terugkoppeling bestaat tussen de apotheek en de huisartsenpraktijk over of patiënten hun geneesmiddelen (tijdig) komen ophalen, heeft behalve de apotheker ook de huisarts zicht op het ophaalgedrag van patiënten. Deze informatie kan de huisarts gebruiken in het consult met de patiënt om de oorzaken van therapieontrouw te achterhalen en samen naar een oplossing te zoeken. Uit onderzoek is bekend dat een goede arts-patiëntcommunicatie belangrijk is voor therapietrouw. Verschillen in deze communicatie liggen wellicht ook ten grondslag aan de variatie in therapietrouw tussen zorgverleners. ■

Figuur Variatie in het percentage therapietrouwe patiënten (gemiddelde met 95%-betrouwbaarheidsinterval) tussen apotheken (n = 1700) per geneesmiddelgroep in 2011



De resultaten zijn gebaseerd op data van 1700 apotheken van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). De cijfers zijn ook te vinden op de Therapietrouw Monitor (www.therapietrouwmonitor.nl). Dit is een website met cijfers over (de zorg rondom) geneesmiddelgebruik door patiënten met een chronische aandoening, veelal gemeten vanuit het perspectief van de patiënt.

Tekenbeet: dilemma's in de huisartsenpraktijk

INLEIDING

Lymeziekte is vernoemd naar de plaats Lyme in Connecticut in de Verenigde Staten, waar in 1975 een epidemie optrad.¹ In Nederland is de eerste patiënt met lymeziekte in 1984 beschreven.² Lymeziekte is een multisysteemziekte (huid, zenuwstelsel, hart, gewrichten), veroorzaakt door een spirocheet, een spiraalvormige bacterie, die behoort tot de groep van de *Borrelia burgdorferi sensu lato*.³ In Nederland wordt de spirocheet naar mensen overgedragen door de *Ixodes ricinus*, de schapenteek.⁴⁻⁶ Bij een tekenbeet luidt het advies de teek zo snel mogelijk, liefst binnen 24 uur, te verwijderen en de daaropvolgende weken tot maanden de plaats van de tekenbeet in de gaten te houden. Bij het optreden van erythema migrans (EM) en/of bij eventuele ziekteverschijnselen als koorts, moeheid, hoofdpijn, myalgieën of artralgieën moet men opnieuw een arts raadplegen. In dat geval krijgt de patiënt een behandeling met antibiotica.^{5,6}

Maar wat te doen als er geen duidelijke EM ontstaat of men niet weet wat de duur van de aanhechting van de teek is? Is er een rol weggelegd voor uitgebreide diagnostiek van lymeziekte? Is er een plaats voor profylactische behandeling met antibiotica?

Samenvatting

Brouwer ML, Rietmeijer-Mentink M, Sprong H, Van der Wouden JC, Bindels PJE. Tekenbeet: dilemma's in de huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2013;56(7):...

Tekenbeten komen geregeld voor en naar schatting bezoekt een op de vijftien mensen die een tekenbeet hebben opgelopen hun huisarts. In 2009 betrof het in Nederland 93.000 consulten, hetgeen een verdrievoudiging is ten opzichte van 1994. Ongeveer 10% van de teken in Nederland is besmet met de bacterie *Borrelia burgdorferi*, die de ziekte van Lyme veroorzaakt. In sommige gebieden komt een hogere prevalentie van besmetting voor. Het risico op het ontstaan van de ziekte van Lyme is klein als men de teek binnen 24 uur verwijdert. Erythema migrans, het klassieke eerste stadium van de ziekte van Lyme, behandelt men op grond van het klinisch beeld met antibiotica. Een huidreactie die binnen een paar dagen ontstaat, kleiner is dan 5 centimeter en ook snel weer verdwijnt, is een hypersensitieve reactie die niet door de ziekte van Lyme veroorzaakt wordt. Serologisch onderzoek is alleen nodig bij een onduidelijk huidbeeld en heeft pas na 6 weken voldoende sensitiviteit om een infectie uit te sluiten. Postexpositieprofylaxe is niet nodig na elke tekenbeet, maar kan men wel geven als de teek langer dan 24 uur heeft vastgezet. Een eenmalige gift antibiotica verkleint het risico op het ontstaan van de ziekte van Lyme.

De richtlijnen voor behandeling zijn onlangs herzien in de CBO-conceptrichtlijn, waarop deze nascholing mede is gebaseerd. In deze nascholing zullen we de hierboven geformuleerde vragen aan de hand van een casus proberen te beantwoorden.

EPIDEMIOLOGIE

Men schat dat in 2006 tot 2007 ongeveer 1,1 miljoen mensen in Nederland een of meer tekenbeten hebben gehad. Een op de 15 personen met een tekenbeet heeft hiervoor de huisarts geconsulteerd. De incidentie van consulten voor een tekenbeet is verdrievoudigd, van 191 per 100.000 inwoners in 1994 naar 564 per 100.000 inwoners in 2009. In 2009 zagen alle Nederlandse huisartsen samen ongeveer 93.000 mensen met een tekenbeet [figuur 1].⁷

In heel Nederland komt de schapenteek voor, vooral in natuurgebieden. De variatie in besmettingsgraad en daarmee het risico op infectie wisselt per gebied en is in bepaalde gebieden mogelijk toegenomen.⁴ De gemiddelde proportie met *Borrelia* besmette teken is ongeveer 10% (spreiding 3,3-60%) in de periode van mei tot september.^{4,5,7} De meeste tekenbeten vinden plaats in bossen (38%), tuinen (36%) en in mindere mate in duinen (10%).^{7,8} De kans op lymeziekte is groter in gebieden waar veel teken voorkomen (duinen, bosrijke gebieden, (stads)parken en heidegebieden).⁹

In Europa komen verschillende *Borrelia*-soorten voor bij schapentekken, meest voorkomend de *B. afzelii* en *B. garinii*, minder vaak de *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. bavariensis*, *B. spielmanii*,¹⁰ *B. valaisiana* en de *B. lusitanae*.¹¹

Van invloed op het risico van een tekenbeet zijn de teken-dichtheid, de besmettingsgraad van teken, de tekenactiviteit en het gedrag van mensen in de natuur.⁶

De kern

- Het aantal huisartsconsulten voor tekenbeten en erythema migrans neemt toe.
- Verwijder de teek zo snel mogelijk, liefst binnen 24 uur, om de infectiekans zo klein mogelijk te laten zijn.
- Indien erythema migrans ontstaat: behandel met antibiotica.
- Laat de patiënt bij een onduidelijk huidbeeld na een tot twee weken terugkomen voor herbeoordeling.
- Er is sprake van een hypersensitieve reactie indien de huidafwijking < 5 cm is, binnen twee dagen ontstaat en na twee dagen weer verdwijnt.
- Serologisch onderzoek is niet noodzakelijk, maar kan men wel inzetten om bij een onduidelijk huidbeeld na enkele weken een acute infectie aan te tonen.
- Het is niet noodzakelijk om na iedere tekenbeet antibiotica-profylaxe te geven. Indien een teek langer dan 24 uur heeft vastgezet, verkleint een eenmalige antibioticaprofylaxe de kans op het optreden van de ziekte van Lyme.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam: M.L. Brouwer, huisarts; M. Rietmeijer-Mentink, huisarts; prof.dr. P.J.E. Bindels, hoogleraar huisartsgeneeskunde. VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde: dr. J.C. van der Wouden, universitair hoofddocent. RIVM, laboratorium voor zoonosen en omgevingsmicrobiologie: dr. H. Sprong, onderzoeker • Correspondentie: M.L.Brouwer@hotmail.com • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

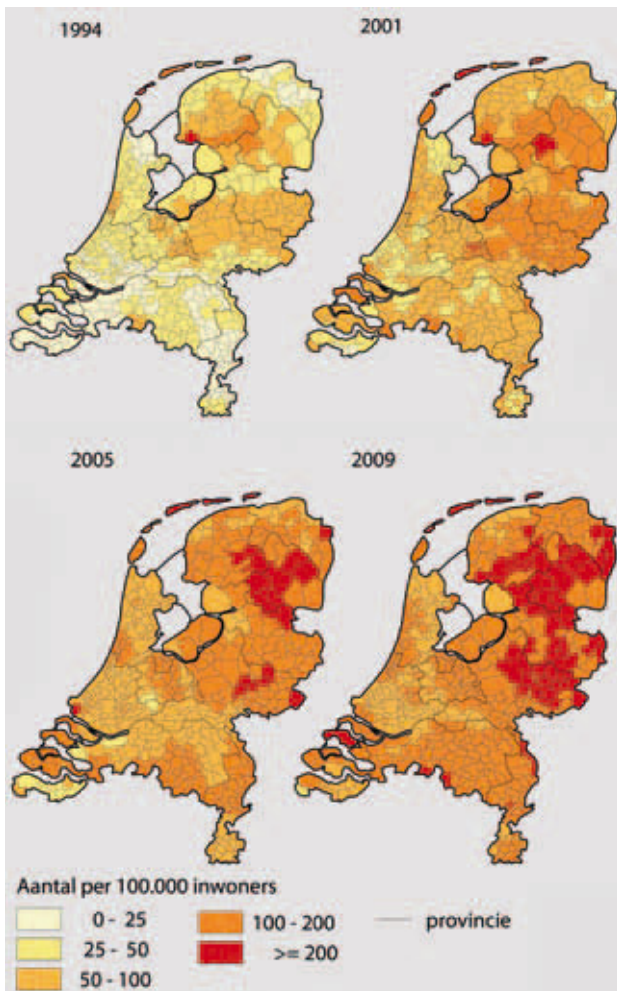
Casus

Een man van zestig jaar met een blanco voorgeschiedenis bezoekt in september 2011 de huisarts. Hij heeft de week daarvoor doorgebracht met snoeiwerkzaamheden in een landelijke omgeving achter zijn huis in het duingebied van een van de Zuid-Hollandse eilanden. Hij denkt zich vier dagen geleden aan zijn onderarm bezeerd te hebben aan een roestige spijker. Maar hij twijfelt of er niet sprake kan zijn van een tekenbeet.

Bij lichamelijk onderzoek ziet de huisarts een homogene paars-rode ovaalvormige, matig scherp begrensde macula met een doorsnede van 2 x 4 cm op zijn onderarm, met daarinbinnen een korstje. Deze afwijking zit er nu twee dagen, voor zover de man bekend is, en lijkt groter te worden. De huisarts denkt meer aan een tekenbeet dan aan een roestige spijker, met daarbij mogelijk een specifiek beeld van EM. De patiënt heeft echter geen tekenbeet bemerkt en is verder niet ziek. Ook in het verleden is de patiënt voor zover hij weet nooit eerder in aanraking met teken geweest. Gezien de werkzaamheden van de man is de kans op een tekenbeet verhoogd. De man heeft zichzelf niet gecontroleerd op een tekenbeet.

Nu de huisarts een vermoeden op lymeziekte heeft geuit, wil de patiënt graag weten of hij het heeft, of er aanvullend onderzoek gedaan moet worden en of er antibiotica nodig is.

Figuur 1 De geografische verspreiding van huisartsconsulten voor erythema migrans in Nederland in 1994, 2001, 2005 en 2009.⁷ Bron: RIVM



ONDUIDELIJK HUIDBEELD

Bij de patiënt in bovengenoemde casus is geen klassiek EM aanwezig. Klassiek voor lymeziekte stadium I is het EM, een rode ring op de huid rondom de steekplaats van de teek met een diameter van minimaal 5 cm tot maximaal 60 centimeter, die na 3 dagen tot 3 maanden ontstaat (meestal 7-16 dagen¹²). EM is soms pijnlijk, kan branden, jeuken en warm zijn bij aanraking. Het breidt zich langzaam uit in dagen tot weken, vaak met centrale opheldering na de eerste paar dagen. Het erytheem verdwijnt na enkele weken tot een jaar.¹³ Predelictieplaatsen zijn de oksel, riemstreek, lies en knieholte. Laesies die kleiner zijn dan 5 cm en die binnen 2 dagen na loslaten van de teek beginnen zijn meestal een hypersensitieve reactie, die in de regel na een tot twee dagen weer verdwijnt.¹⁴

EM is bij ongeveer 80% van de patiënten met vroeg gelokaliseerde lymeziekte de meest voorkomende klinische manifestatie.^{15,16} Van de patiënten met vroege lymeziekte heeft 10 tot 50% echter zelf nooit een EM opgemerkt.¹⁷ In 2 tot 3% van de gevallen ontwikkelt zich een *Borrelia*-lymfocytom.¹⁶

Er zijn aanwijzingen dat de verschillende *Borrelia*-soorten in Europa verschillende beelden van EM laten zien.^{5,18-21} Onderzoek in de Verenigde Staten, waar een andere soort predomineert dan in Europa, laat zien dat minder dan 35%¹² tot 50%¹⁷ van de patiënten centrale opheldering heeft bij EM.

Daarnaast komen koorts, malaise, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgieën en artralgieën voor,¹³ met of zonder EM. Dit duidt mogelijk op uitbreiding van de infectie.⁵ De precieze incidentie van het viraalachtige beeld zonder EM is onbekend. Disseminatie treedt minder veelvuldig op door toenemend bewustzijn over EM bij de bevolking.²² Bij een vroeg gedissemineerde lymeziekte kunnen de volgende manifestaties voorkomen: multipale EM, vroege neuroborreliose, lymeartritis en (myo)carditis met (partiële) atroventriculaire blocks (precieze incidenties voor Nederland onbekend).¹⁶

Abstract

Brouwer ML, Rietmeijer-Mentink M, Sprong H, Van der Wouden JC, Bindels PJE. Tick bites: a dilemma in general practice. *Huisarts Wet* 2013;56(7):..

Tick bites are common, and an estimated 1 in 15 individuals bitten by a tick consult their general practitioner. In 2009, there were 93,000 consultations for tick bites in the Netherlands, a threefold increase compared with 1994. About 10% of ticks in the Netherlands are infected with *Borrelia burgdorferi*, which causes Lyme's disease, but the prevalence of infected ticks may be higher in certain areas. The risk of Lyme's disease is small if the tick is removed within 24 hours. Erythema migrans, the classical first stage of Lyme's disease, is treated with antibiotics depending on the clinical symptoms. A skin reaction that develops within a few days, that is smaller than 5 cm, and which disappears rapidly is a hypersensitivity reaction that is not caused by Lyme's disease. Serological investigations are only necessary if skin signs are unclear but tests are only sensitive enough to prove/disprove infection after 6 weeks. Post-exposure prophylaxis is not necessary after every tick bite but can be given if the tick has been attached for longer than 24 hours. Once-only administration of antibiotics reduces the risk of Lyme's disease.

Vervolg casus

De huidafwijking bij deze man is niet specifiek voor EM. De afwijking is kleiner dan 5 cm en mogelijk al na twee tot vier dagen na de veronderstelde tekenbeet opgekomen. De plek wordt wel groter. In overleg met de patiënt besluit de huisarts hem te vervolgen en over zeven dagen terug te zien. Dan zal hij de huidafwijking opnieuw beoordelen, mede omdat de tekenbeet in het seizoen heeft plaatsgevonden. De huisarts vraagt de patiënt te letten op ziekteverschijnselen, zoals koorts, hoofdpijn, moeheid en artralgieën.

AANVULLEND ONDERZOEK

Het is niet zinvol om aanvullend bloedonderzoek aan te vragen als er een lage verdenking is op Lymeziekte na een tekenbeet.⁶ Een lage verdenking bestaat indien geen EM of specifieke klinische symptomen aanwezig zijn. Daarbij speelt dat bij afwezigheid van EM of specifieke klinische symptomen de aanwezigheid van anti-*Borrelia*-antilichamen niet per se duidt op een actieve *Borrelia*-infectie. Bij de West-Europese bevolking zijn er detecteerbare antilichamen meetbaar die waarschijnlijk duiden op een (asymptomatische) *Borrelia*-infectie in het verleden.²³ Tevens sluit seronegativiteit de diagnose in een vroeg stadium niet uit.⁶

Serologie na een EM heeft een lage voorspellende waarde voor de ontwikkeling van Lymeziekte. Bij mensen met EM konden bij 20% serologisch bewijs vinden voor een vroege infectie.²⁴ In aanwezigheid van EM is de sensitiviteit van serologie (IgM en IgG) bij testen binnen 6 weken 80%,²⁵ indien de test na 6 weken plaatsvindt is de sensitiviteit van serologie (IgG) 100%.²⁶ De specificiteit is 92-96%, veroorzaakt door de aanwezigheid van antilichamen in de algemene bevolking.²⁴ Het is dan ook niet nodig om bij een overduidelijk EM serologisch onderzoek te laten plaatsvinden.

Bij een twijfelachtige huidafwijking of als er verdenking is op een volgend stadium van Lymeziekte²⁷ is er wel plaats voor serologisch onderzoek, in de vorm van een stapsgewijze benadering: ter screening een Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) en bevestiging door middel van een westernblot. In enkele gevallen is de ELISA-test (IgM en IgG) negatief, terwijl de westernblot positief is. Daarnaast kan bij vroegtijdig starten van antibiotica seroconversie uitblijven. Men moet op de aanvraag aangeven welke symptomen er aanwezig zijn en de ziekteduur vermelden.⁶

Indien na enkele weken opnieuw serologisch onderzoek plaatsvindt en er sprake blijkt van een seroconversie of een duidelijke titerstijging van IgM en/of IgG,^{5,6} is een infectie aangetoond. In Europa mogen we gezien het bestaan van verschillende *Borrelia*-soorten meer discrepante uitslagen in de serologie verwachten.

In de casus is een verdenking op Lymeziekte in de vorm van beginnend EM mogelijk. Het is in ieder geval belangrijk dat men het huidbeeld verder vervolgt en zo nodig serologie inzet volgens de stapsgewijze benadering.

Wanneer er op basis van de klinische verschijnselen en de uitslag van het serologisch onderzoek twijfel blijft bestaan over de diagnose Lymeziekte van de huid kan men een Polymerase Chain Reaction (PCR) op een huidbiopt verrichten.²⁸

Een positieve uitslag van de PCR geeft enig houvast, maar de sensitiviteit van de PCR is beperkt, zodat uitsluiten van de diagnose op problemen stuit.

BELANG VAN DUUR VASTZITTEN TEEK

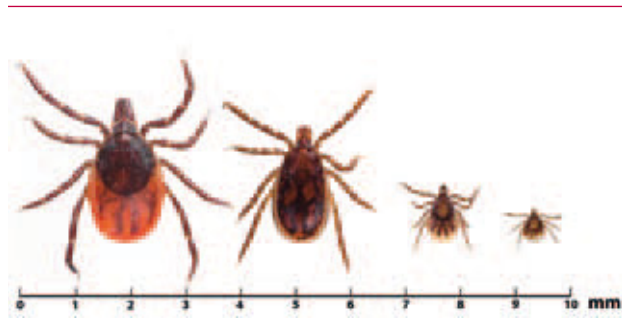
In de casus heeft de teek mogelijk een aantal dagen vastgehecht gezeten. De kans op besmetting met de *Borrelia*-bacterie is hiermee groter, dan wanneer de teek snel gezien en binnen 24 uur verwijderd zou zijn. Een teek voedt zich tot verzadiging (4-5 dagen) en valt dan van het lichaam af. Efficiënte transmissie van *Borrelia* van teek naar mens lijkt 36 tot 48 uur nodig te hebben.^{12,13} Deze bewering is echter gebaseerd op retrospectieve onderzoeken.

In Amerikaanse onderzoeken blijkt dat de *Borrelia* bij de *Ixodes scapularis* (de Amerikaanse teek) zelden in de eerste 48 uur van de tekenbeet wordt overgebracht.^{29,30} De biologische verklaring hiervoor is dat de *Borrelia*-bacterie zich in de darmen van de teek bevindt. Door een bloedmaaltijd wordt de spirocheet geactiveerd, waarna deze zich gaat vermenigvuldigen. Hij migreert vervolgens naar de speekselklieren, om zo te kunnen worden 'uitgespuugd'.³¹ Dat hele proces neemt vele uren in beslag. Als veilige grenswaarde wordt 24 uur aangehouden.^{5,6} Er is hiervoor echter nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs: recente Amerikaanse case-reports suggereren dat transmissie ook binnen 24 uur na een beet mogelijk is.³²

Ongeveer 25% van de patiënten met EM³³ en minder dan 50% van alle Lymeziektepatiënten herinnert zich een tekenbeet.¹⁷ Dit betekent waarschijnlijk een onderschatting van het aantal tekenbeten. Precieze cijfers voor Nederland ontbreken.

In Europa is de gemiddelde prevalentie van *Borrelia*-infectie in de schapenteek 10%-20% in nimfen en in volwassen teken.^{34,35} Tussen landen is er echter een grote variatie. Het nimfenstadium geeft de grootste kans op een tekenbeet, omdat ze in grotere aantallen bestaan en verantwoordelijk zijn voor 80% van de tekenbeten.³⁴ Volwassen teken hebben een iets hogere besmettingsgraad van *Borrelia* dan nimfen. In de (huisartsen) praktijk is het echter niet mogelijk om onderscheid te maken naar levensstadium van de teek [figuur 2].

Figuur 2 Schapenteek (*Ixodes ricinus*): respectievelijk van links naar rechts: volwassen mannetje, volwassen vrouwtje, nimf en larve.³⁶ Bron: RIVM



POSTEXPOSITIEPROFYLAXE

Gezien de huidige prevalentie van besmette teken in Nederland is het niet noodzakelijk om na iedere tekenbeet een antibioticaprofylaxe te geven.

Er bestaat onduidelijkheid over het mechanisme van antibioticaprofylaxe. Toediening van antibiotica bij EM zou seroconversie kunnen voorkomen. In dat geval is de ziekte succesvol behandeld en zullen de symptomen verdwijnen.³⁷ Anderen hebben aangetoond dat antibioticaprofylaxe de infectie kan maskeren en daarmee de diagnose en de behandeling kan vertragen. Door profylaxe zou het verschijnen van antilichamen gemaskeerd kunnen worden. Dit zou kunnen betekenen dat er wel degelijk Lymeziekte bestaat, terwijl er sprake is van seronegativiteit in het bloed.³⁸

Ook is niet duidelijk in hoeverre een vroege behandeling daadwerkelijk latere stadia voorkomt. De mogelijkheid bestaat dat vroege behandeling een EM blokkeert, maar dat deze wel degelijk in een volgend stadium kan optreden.

Asymptomatische infectie en verschillende uitingen van EM door de verschillende *Borrelia*-soorten lijken in Europa meer voor te komen dan in de Verenigde Staten,³⁹ wat mogelijk zou pleiten voor antibioticaprofylaxe voordat zich een EM heeft ontwikkeld. Verder onderzoek is nodig om deze vraag te beantwoorden.

Wel is aangetoond dat het zinvol is om volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar antibioticaprofylaxe te geven in de vorm van doxycycline 200 mg eenmalig (bij zwangeren eenmalig azitromycine 500 mg) en bij kinderen tussen 6 maanden en 8 jaar azitromycine 10 mg/kg binnen 72 uur na het verwijderen van een teek die langer dan 24 uur heeft vastgezet. Het risico op Lymeziekte wordt daarmee kleiner.^{6,29}

Vervolg casus

De huisarts besluit geen aanvullend serologisch onderzoek aan te vragen.

Verder heeft de patiënt de teek niet opgemerkt en ook de eventuele duur van aanhechting is onduidelijk. Daarom is het niet raadzaam antibioticaprofylaxe toe te dienen. De huisarts besluit het huidbeeld van de patiënt te vervolgen.

BEHANDELING

De aanwezigheid van een klassiek EM maakt de voorafkansen op Lymeziekte 'zeer waarschijnlijk of zeker' en rechtvaardigt behandeling met antibiotica.

De aanwezigheid van een mogelijke EM en/of klinische symptomen die met Lymeziekte geassocieerd kunnen zijn (artritis, carditis, neurologische afwijkingen) maakt de voorafkansen op Lymeziekte 'mogelijk' en rechtvaardigt aanvullend

serologisch onderzoek. Indien dit positief is, moet men op behandeling overgaan. Wanneer de voorafkansen 'mogelijk' is, maar de duur tussen de (mogelijke) tekenbeet en de observatie van de ziekteduur langer dan 8 weken is en de serologie bij herhaling negatief blijft, dan behandelt men niet.⁶

Zie [tabel] voor het behandelingschema van EM met antibiotica bij volwassenen en kinderen jonger dan 9 jaar.

Bij patiënten met een klassiek EM zorgt behandeling in een vroeg stadium voor een complete genezing van de ziekte in 88-100% van de patiënten.⁴⁰

Om vast te stellen of de behandeling aanslaat moet men 3 maanden uittrekken. Bij 0-9% zal EM persisteren of na antibiotica recidiveren.⁴⁰⁻⁴² In het vroege stadium van EM verdwijnen de klachten sneller dan in een later stadium. Voortgaande klachten als moeheid, spier- en gewrichtspijnen zijn 1 jaar na behandeling van EM in Europa (2,6% na meer dan 6 maanden) even frequent aan te tonen als in een controlegroep die nooit Lymeziekte heeft gehad. De klachten zijn wel ernstiger na EM.⁴⁰ Indien er aanhoudende klachten zijn met klinische waarschijnlijkheid op Lymeziekte, valt te overwegen de patiënt eenmalig naar de internist/infectioloog te sturen.

Na behandeling dalen de antistoffen. Ze kunnen ook verdwijnen, maar er is geen relatie met het wel of niet hebben van blijvende symptomen of het opnieuw krijgen van symptomen na infectie.⁴³ Daarom is het niet nodig om het effect van de antibiotica met behulp van serologie te vervolgen.

Vervolg casus

Het huidbeeld laat een week later een homogene rode ovaalvormige, matig scherp begrensde macula met een doorsnede van 5 x 7 cm zien, nu verdacht voor een (klassieke) EM. Omdat er mogelijk een tekenbeet heeft plaatsgevonden, omdat de teek daarmee mogelijk langer dan 24 uur heeft vastgehecht gezeten en gezien de periode waarin de tekenbeet heeft plaatsgevonden, is er een grotere kans op besmetting. De huisarts besluit nu een doxycyclinekuur te geven, 2 keer daags 100 mg gedurende 10 dagen. Drie maanden na de behandeling heeft de patiënt geen (huid)klachten meer en wordt hij als genezen beschouwd.

De patiënt krijgt het advies om zich in het vervolg aan het einde van een werkdag in de natuur grondig te controleren op teken.

CONCLUSIES

Het aantal huisartsenconsulten voor tekenbeten en EM neemt toe in Nederland. Het is belangrijk om de teek binnen 24 uur te verwijderen, zo mogelijk eerder, om de infectiekansen zo klein mogelijk te maken.

Indien er een klassiek EM ontstaat, behandel deze dan met antibiotica. Wanneer er een onduidelijk huidbeeld te zien is, vervolg dan de patiënt door het huidbeeld een tot twee weken later nogmaals te beoordelen. Houd rekening met de hyper-

Tabel Behandeling van EM bij volwassenen en kinderen < 9 jaar met antibiotica⁶

Behandeling EM	Eerste keus	Tweede keus
Volwassenen	Doxycycline 2 keer daags 100 mg gedurende 10 dagen	Amoxicilline 3 keer daags 500 mg gedurende 14 dagen Bij penicillineallergie: azitromycine 1 keer daags 500 mg gedurende 5 dagen
Kinderen < 9 jaar	Amoxicilline 50 mg/kg lichaamsgewicht/dag in 3 doses (maximaal 3 keer daags 500 mg) gedurende 14 dagen	Bij penicillineallergie: azitromycine 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag in 1 dosis (maximaal 1 keer daags 500 mg) gedurende 5 dagen

sensitieve reactie die plaatsvindt als de huidafwijking kleiner dan 5 cm is en de reactie na 2 dagen weer verdwijnt.

Aanvullend serologisch onderzoek is niet nodig als er geen EM is en er geen sprake is van specifieke klinische symptomen (koorts, malaise, vermoeidheid, hoofdpijn, myalgieën en artralgieën). Indien er na een tot twee weken twijfel bestaat over het huidbeeld, dan is het aan te raden serum te verzamelen voor ELISA-onderzoek en vervolgens een western blot uit te laten voeren om seroconversie voor een (acute) infectie met Lymeziekte te kunnen aantonen en eventueel te behandelen.

Gezien de huidige besmettingsgraad is het niet noodzakelijk om na iedere tekenbeet antibioticaprofylaxe te geven. Wel is het mogelijk om binnen 72 uur na het verwijderen van de teek die langer dan 24 uur heeft vastgezeten antibioticaprofylaxe te geven om het risico op Lymeziekte te verkleinen. Belangrijker is de huid goed in de gaten te houden.

DANKWOORD

De auteurs danken dr. J.E. van Steenberghe, RIVM, en drs. J.J.W.M. Jacobs, huisarts, voor hun reacties en bijdragen. We zijn dr. A. Hofhuis, RIVM, en dr. F. Gassner, RIVM, erkentelijk voor het beschikbaar stellen van de figuren. ■

LITERATUUR

- 1 Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7-17.
- 2 Houwerzijl J, Root JJ, Hoogkamp-Korstanje JA. A case of Lyme diseases with cardiac involvement in the Netherlands. *Infection* 1984;12:338.
- 3 Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SE, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a thick – borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317-19.
- 4 Gassner F, Van Vliet AJH, Burgers SLGE, Jacobs F, Verbaarschot P, Hovius EKE, et al. Geographic and temporal variations in population dynamics of *Ixodes ricinus* and associated *Borrelia* infections in The Netherlands. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:523-32.
- 5 LCI/RIVM richtlijn infectieziekten Lyme Borreliose mei 2005 (laatst gewijzigd februari 2009). Bilthoven: RIVM.
- 6 CBO Conceptrichtlijn Lymeziekte. Utrecht, versie oktober; 2011:1-186.
- 7 Hofhuis A, Harms MG, Van der Giessen JWB, Sprong H, Notermans DW, Van Pelt W. Ziekte van Lyme in Nederland 1994-2009. Aantal huisartsconsulten blijft toenemen. Is voorlichting en curatief beleid genoeg? *Infectieziekten Bull* 2010;21:84-7.
- 8 Takken W, Van Vliet AJH, Van Overbeek L, Gassner F, Jacobs F, Bron WA, et al. Tekenen, tekenbeten en *Borrelia* infecties in Nederland deel II. Wageningen: Wageningen UR, 2008.
- 9 Wielinga PR, Gaasenbeek C, Fonville M, De Boer A, Dimmers W, et al. Longitudinal analysis of tick densities and *Borrelia*, *Anaplasma*, and *Ehrlichia* infections of *Ixodes ricinus* ticks in different habitat areas in the Netherlands. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:7594-601.
- 10 Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, et al. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol* 2008;298:279-90.
- 11 Van Dam AP. Diversity of *Ixodes*-borne *Borrelia* species – clinical, pathogenetic, and diagnostic implications and impact on vaccine development. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:249-54.
- 12 Marques AR. Lyme disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:13-20.
- 13 Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83:566-71.
- 14 Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:327-39.
- 15 Steere AC, Sikand VK. The presenting manifestations of Lyme disease and the outcomes of treatment. *N Engl J Med* 2003;348:2472-4.
- 16 Berglund J, Eitrem R, Ornstein K, Lindberg A, Ringer A, Elmud H, et al. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *N Engl J Med* 1995;333:1319-27.
- 17 ILADS. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Review of Anti-infective therapy. 2004;2:1 suppl Future Drugs Ltd.
- 18 Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, Nyman D, Wahlberg P. Characteristics of erythema migrans in *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* infections. *Scand J Inf Dis* 2003;35:31-3.
- 19 Strle F, Ruzic-Sabljic E, Logar M, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Cimprman J, et al. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia garinii*. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:1253-8.
- 20 Bennet L, Fraenkel CJ, Garpino U, Halling A, Ingman M, Ornstein K, et al. Clinical appearance of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*-effect of the patient's sex. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:531-7.
- 21 Carrie D, Tibbles MD, Jonathan A. Edlow MD. Does this patient have erythema migrans? *JAMA* 2007;297:2617-27.
- 22 Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-25.
- 23 Gutierrez J, Guerrero M, Nunez F, Soto MJ, Pedrola G, Maroto MC. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* in European populations. *J Clin Lab Anal* 2000;14:20-6.
- 24 Hofhuis A, Van Pelt W, Van der Giessen JWB, Herremans MMP, Notermans DW, Sprong H. Epidemiologie van tekenbeten en erythema migrans. *Infectieziekten Bull* 2011;22:6-7.
- 25 Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain* 1992;115:399-423.
- 26 Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schrieffer ME, Gilmore RD Jr, Philipp MT, Steere AC, et al. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. *J Infect Dis* 2003;187:1187-99.
- 27 Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, Van der Giessen J, Sprong H, Porter SR, et al. A clear and present danger: tick-borne disease in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:33-50.
- 28 Van Dam AP. Recent advances in the diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:413-27.
- 29 Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med* 2001;345:79-84.
- 30 Des Vignes F, Piesman J, Heffernan R, Schulze TL, Stafford KC 3rd, Fish D. Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *J Infect Dis* 2001;183:773-8.
- 31 De Silva AM, Fikrig E. Growth and migration of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks during blood feeding. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:397-404.
- 32 Hynote ED, Mervine PC, Stricker RB. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;72:188-92.
- 33 Nadelman RB, Nowakowski J, Forseter C, Goldberg NS, Bittker S, Cooper D, et al. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *Am J Med* 1996;100:502-8.
- 34 Murray TS, Shapiro ED. Lyme disease. *Clin Lab Med* 2010;30:311-28.
- 35 Rauter C, Hartung T. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a meta-analysis. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:7203-16.
- 36 http://toolkits.loketgezondleven.nl/infectieziekten/?page_id=87, geraadpleegd 29 januari 2012.
- 37 Agüero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol* 1996;34:1-9.
- 38 Volkman DJ. Comment on efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2271-73.
- 39 Hovius JWR, Van Dam AP, Fikrig E. Late manifestations of Lyme borreliosis. In: Frattamico PM, Smith JL, Brogden KA (eds). *Sequela and long-term consequences of infectious diseases*. Washington DC: ASM Press, 2009.
- 40 Cerar D, Cerar T, Ruzic-Sabljic E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*. 2010;123:661-7.
- 41 Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med* 2003;115:91-6.
- 42 Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Ma K, et al. Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans like skin lesions *Clin Infect Dis* 2005;41:958-65.
- 43 Feder HM, Gerber MA, Luger SW, Ryan RW. Persistence of serum antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients treated for Lyme disease. *Clin Infect Dis* 1992;15:788-93.

Nieuwe orale anticoagulantia

INLEIDING

Al decennialang zijn patiënten voor de behandeling van veneuze trombose of voor het voorkomen van een herseninfarct bij hartritmestoornissen voornamelijk aangewezen op vitamine K-antagonisten (VKA). In Nederland gebruiken circa 400.000 patiënten VKA, voor het merendeel vanwege atriumfibrilleren.¹ Voorbeelden van VKA zijn acenocoumarol (sintrom) en fenprocoumon (marcoumar). De vroegere monopoliepositie is opmerkelijk want VKA zijn lastig hanteerbaar. Multiële interacties met voeding en medicatie, en erfelijke verschillen in metabolisme leiden tot een onvoorspelbaar antistollend effect van VKA. Daardoor is er de noodzaak tot geregelde controle van de INR (international normalized ratio) en dosisaanpassingen.² Ondanks die regelmatige controle door de trombosedienst ligt het aantal patiënten dat langdurig VKA en adequate antistollingstherapie krijgt in Nederland tussen de 70 en 80%.³ VKA kunnen daarbij de nodige (bloedings)complicaties geven. Onderzoek toonde aan dat onder 65-plussers warfarine (een VKA) boosdoener nummer 1 is als het gaat om eerstehulpbezoeken ten gevolge van medicatiegebruik.⁴

De nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) zijn ontwikkeld om routinematige controle van antistolling overbodig te maken. Deze medicijnen veroorzaken geen grote schommelingen in het bloedverdünnend effect, waardoor frequente bloedafname en verandering van de dosering niet nodig zijn.⁵ Sommige patiënten zullen dit als een belangrijk voordeel ervaren. VKA hebben als voordeel dat er decennialange ervaring is met het gebruik van deze middelen. Aangezien NOAC's vooral in klinische onderzoeken met relatief gezonde patiëntenpopulaties zijn getest, is de informatie over hun werkingsmecha-

nisme bij kwetsbare patiënten beperkt. Inherent aan nieuwe medicijnen is dat mogelijke nadelige langetermijneffecten nog niet bekend zijn. Na diverse grote klinische trials mogen artsen op dit moment drie NOAC's in Europa voorschrijven: dabigatran, rivaroxaban en apixaban.¹

In deze nascholing beschrijven we de werking van deze drie medicijnen, de meest relevante resultaten uit de belangrijkste fase II- en III-trials, medische indicaties waarvoor deze middelen geregistreerd zijn en wel of niet vergoed worden, en belangrijke informatie voor de dagelijkse praktijk.

De artikelen zijn verzameld via PubMed, aan de hand van de MeshTermen *dabigatran*, *rivaroxaban*, *apixaban* en de limits *clinical trial*, *randomized controlled trial* en/of *systematic review*, en met behulp van de literatuurlijsten van de gevonden artikelen.

WERKINGSMECHANISMEN

VKA remmen stollingsfactoren door de lever (II, VII, IX en X). Deze antistollende werking is pas optimaal na enkele dagen, waardoor men bij behandeling van veneuze trombose initieel (laagmoleculairgewicht)sheparine (LMWH) aan de behandeling moet toevoegen. De werking van VKA is daarbij erg instabiel, aangezien deze onder invloed staat van allerlei factoren, zoals voeding en comedatie.² NOAC's grijpen aan op

De kern

■ In Nederland zijn de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's) geregistreerd en worden ze vergoed voor tromboseprofylaxe na orthopedische ingrepen en voor de preventie van herseninfarcten en systemische embolie bij atriumfibrilleren. Voor andere klinische indicaties volgt in de nabije toekomst mogelijk registratie en/of vergoeding.

■ NOAC's zijn even effectief en veilig als de gevestigde orale anticoagulantia, de vitamine K-antagonisten, maar hebben het voordeel dat men ze in een vaste dosering kan toedienen, waardoor regelmatige controle van het bloedverdünnend effect overbodig is.

■ Er is onvoldoende informatie beschikbaar over patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de onderzoeken waarin NOAC's zijn getest, om deze medicijnen aan iedere patiënt voor te kunnen schrijven.

■ Er zijn geen patiëntenonderzoeken verricht naar de manier waarop men het bloedverdünnende effect bij een ernstige bloeding of een spoedingreep kan couperen.

Samenvatting

Eerenberg ES, Middeldorp S. Nieuwe orale anticoagulantia. *Huisarts Wet* 2013;56(7):337-41.

Het afgelopen decennium is er een nieuwe generatie orale antistollingsmiddelen aangetreden, NOAC's (nieuwe orale anticoagulantia) genaamd. Deze middelen zijn vooral ontwikkeld om patiënten met (een risico op) trombose te ontslaan van frequente controle bij de Nederlandse trombosediensten. Want terwijl gebruik van hun voorgangers, de vitamine K-antagonisten (VKA), verplicht tot regelmatige bepaling van het antistollende effect, werken NOAC's stabiel en is routinematige controle overbodig. Inmiddels zijn er enkele NOAC's in Europa geregistreerd voor een aantal klinische indicaties. NOAC's zijn nog niet voor alle indicaties van VKA goedgekeurd, en worden ook nog niet voor alle geregistreerde indicaties vergoed. De werking van NOAC's zou bovendien kunnen afwijken bij patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de wetenschappelijke onderzoeken. Verder is er geen informatie uit patiëntenonderzoek beschikbaar over wat te doen bij bloedingen of welke laboratoriumtests in te zetten wanneer men het bloedverdünnend effect wel moet bepalen.

AMC Amsterdam, afdeling Vasculaire Geneeskunde F4-276, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam: E.S. Eerenberg, arts-onderzoeker; prof.dr. S. Middeldorp: internist • Correspondentie: s.middeldorp@amc.uva.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: het AMC ontving financiële vergoedingen van Sanofi, GSK, Meda Pharma, Boehringer Ingelheim, Bayer en Pfizer/Bristol Meyers Squibb voor het geven van lezingen, voor het ontwikkelen van onderwijspresentaties en voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek door prof.dr. S. Middeldorp.

Tabel 1 Belangrijkste eigenschappen van de nieuwe orale anticoagulantia⁵⁻⁹

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Aangrijpingspunt	Trombine (factor IIa)	Factor Xa	Factor Xa
Piekconcentratie	2-4 uur	2-4 uur	2-4 uur
Halfwaardetijd	14-17 uur	5-9 uur jonge patiënten 9-13 uur bejaarde patiënten	12 uur
Excretie	80% urine, het overgebleven deel feces	65% urine, het overgebleven deel feces	50-70% via feces, het overgebleven deel urine
Medicatie-interacties algemene adviezen	Verhoogd bloedingsrisico bij: NSAID's; trombocytenagregatieremmers; ongefractioneerde heparine, LMWH, vitamine K-antagonisten, trombolitica		
Medicatie-interacties per NOAC	P-glycoproteïne-inducerende middelen Proteaseremmers Rifampicine; gebruik > 4 dagen Amiodaron Ketoconazol Kinidine Verapamil Itraconazol Ciclosporine Tacrolimus	Proteaseremmers Posaconazol	Rifampicine Diltiazem Ketoconazol Naproxen
Laboratoriumtests	Hemoclot* aPTT ECT	Anti-fXa PT	Anti-fXa PT
Couperen	PCC gaf herstel van bloedverlies, maar niet van stollingstests (proefdieronderzoek, onderzoek met gezonde vrijwilligers)	PCC gaf herstel van stollingstests (onderzoek met gezonde vrijwilligers)	rFVIIa en PCC gaven herstel van stollingstests, maar geen herstel van bloedverlies (proefdieronderzoek)

*De hemoclot is een verdunde trombinetijd (*dilute thrombin time*)

LMWH = laagmoleculair gewichts heparine, aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd, ECT = ecarinestolling (clotting) tijd, anti-fXa = antifactor Xa-bepaling, PT = pro- trombinetijd, PCC = protrombinecomplex concentraat, rFVIIa = recombinant factor VIIa.

één specifieke stollingsfactor en door directe remming hiervan leveren zij een voorspelbaar stabiel, antistollend effect. Daarbij treedt de werking snel in gang, waardoor aanvullende initiële behandeling met LMWH niet altijd nodig is, of maar kort hoeft te worden gegeven.⁵ Rivaroxaban en apixaban zijn directe stollingsfactor (f) Xa-remmers (wat de xa in de naam verklaart), dabigatran is een directe trombine (fIIa)-remmer (*tran*: trombinereceptorantagonist). Zie [tabel 1] voor een overzicht van de belangrijkste eigenschappen met betrekking tot het werkingsmechanisme van deze NOAC's.⁵⁻⁹

KLINISCHE INDICATIES

Drie NOAC's zijn in Nederland goedgekeurd voor de preventie van veneuze trombose na electieve knie- of heupoperaties, namelijk dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Deze klinische indicatie wordt vergoed vanuit het basispakket. De NOAC's zijn hiervoor geregistreerd in de volgende doseringen: dabigatran 220 mg 1 maal daags (1 dd), rivaroxaban 10 mg 1 dd en apixaban 2,5 mg 1 dd.¹ De negende ACCP-richtlijnen raden aan om rondom electieve ingrepen van de knie of heup tromboseprofylaxe te geven, gedurende minimaal 10 tot 14 dagen, en het liefst tot 35 dagen.¹⁰

In Nederland worden dabigatran en rivaroxaban sinds 1 december 2012, en apixaban sinds 1 juni 2013 vergoed voor de indicatie preventie van herseninfarcten en systemische embolie bij atriumfibrilleren (dosering dabigatran 150 mg 2 dd, rivaroxaban 20 mg 1 dd, apixaban 2 dd 5 mg). Ten slotte is rivaroxaban in Europa geregistreerd voor de behandeling van diep veneuze trombose (DVT) (15 mg 2 dd gedurende de eerste 3 weken, gevolgd door 20 mg 1 dd). Voor deze indicatie heeft het college van zorgverzekeringen (CVZ) echter nog geen goedkeuring voor vergoeding verleend.^{1,11}

De resultaten van de klinische onderzoeken met NOAC's zijn samengevat in [tabel 2].^{1,6,12,13}

Uit deze grote klinische trials komt naar voren dat NOAC's over het algemeen even veilig en effectief zijn als VKA in het voorkomen of behandelen van trombose en het risico op bloedingen. Een belangrijk verschil is dat NOAC's statistisch significant minder hersenbloedingen geven in vergelijking met VKA (jaarlijks risico op intracranieële bloedingen 0,7-0,8% versus 0,3%, 0,5% en 0,3% voor respectievelijk dabigatran, rivaroxaban en apixaban).¹⁴⁻¹⁶ Belangrijke bijwerkingen van dabigatran zijn dyspepsie (in 11-12% van de gevallen) en een mogelijk verhoogd risico op hartinfarcten, hoewel die verdenking niet hard is gemaakt.¹⁴ Na een aanvullende analyse met nieuwe gegevens hield deze bevinding echter geen stand.¹⁷ Hoewel een meta-analyse met in totaal meer dan 30.000 patiënten wederom een verhoogd risico op ischemische hartziekte vond, bleek dit resultaat vooral te worden bepaald door de originele RE-LY-gegevens, aangezien dit patiëntenaantal meer dan de helft van het totale aantal patiënten in de meta-analyse bedroeg.^{14,17,18} Er zijn tot nu toe geen noemenswaardige bijwerkingen van rivaroxaban en apixaban aangetoond.

Er zijn geen huisartsgeneeskundige trials verricht naar de werking van de NOAC's.

Abstract

Eerenberg ES, Middeldorp S. New oral anticoagulants. *Huisarts Wet* 2013;56(7):337-41.

A new generation of oral anticoagulants has been developed over the last 10 years, the so-called new oral anticoagulants (NOACs). These agents were developed to remove the necessity for frequent monitoring of patients at risk of thrombosis. While the use of vitamin K antagonists required regular monitoring of the anticoagulant effect, NOACs have stable pharmacokinetics, which makes regular monitoring unnecessary. The European Commission has approved some NOACs for a number of clinical indications. However, this does not mean that these drugs are appropriate for all patients, because NOACs are not yet available for all the indications covered by vitamin K antagonists. Moreover, health insurance schemes do not currently reimburse the treatment costs of all approved indications. NOACs might have a different effect in patients who do not meet the inclusion/exclusion criteria of clinical trials. In addition, there is no information from patient research about what should be done in the case of bleeding or which laboratory tests should be used to monitor the blood thinning effect.

Tabel 2 Resultaten uit fase II- en fase III-trials met nieuwe orale anticoagulantia^{6, 12, 13}

Indicatie	Primair eindpunt	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban	
		Primair eindpunt	Ernstige bloedingen	Primair eindpunt	Ernstige bloedingen	Primair eindpunt	Ernstige bloedingen
THP	Veneuze trombo-embolie en mortaliteit	6,0% vs *6,7% p < 0,001 (non-inferioriteit)	2,0% vs *1,6% p = 0,44	1,1% vs *3,7% p < 0,001	0,3% vs *0,1% p = 0,18	1,4% vs *3,9% RR 0,36, 95%-BI 0,22-0,54	0,8% vs *0,7% p = 0,54
TKP		36,4% vs *37,7% p < 0,001 (non-inferioriteit)	1,5% vs *1,3% p = 0,82	9,6% vs *18,9% p < 0,001 (non-inferioriteit)	0,6% vs *0,5% p = 0,77	15,1% vs *24,4% RR 0,62, 95%-BI 0,51-0,74	0,3% vs *0,6% p = 0,17
Diep veneuze trombose [†]	Recidief veneuze trombo-embolie	2,4% vs *2,1% HR 1,10, 95%-BI 0,65-1,84	1,6% vs *1,9% HR 0,82; 95%-BI 0,45-1,48	2,1% vs *3,0% HR 0,68, 95%-BI 0,44-1,04	8,1% voor beide groepen (HR 0,97, 95%-BI 0,76-1,22)	Amplify-onderzoek loopt op dit moment, resultaten volgen	
Longembolie [†]	Recidief veneuze trombo-embolie			2,1% vs 1,8% HR 1,12, 95%-BI 0,75-1,68	1,1% vs 2,2% HR 0,49, 95%-BI 0,31-0,79		
AF [†]	Herseninfarcten en/ of systemische trombose	1,1% vs *1,7% RR 0,66, 95%-BI 0,53-0,82	3,1% vs *3,4% RR 0,93, 95%-BI 0,81-1,07	2,1% vs *2,4% HR 0,88, 95%-BI 0,96-1,11	3,6% vs *3,5% p = 0,58	1,3% vs *1,6% HR 0,79, 95%-BI 0,66-0,95	2,1% vs *3,1% HR 0,69, 95%-BI 0,60- 0,80

THP: totale heupprothese; TKP: totale knieprothese

De geregistreerde doseringen van de NOAC's staan vermeld in de corresponderende tekst.

De medicamenten zijn vergeleken versus enoxaparin 40 mg eenmaal daags (1 d)^{*} en versus LMWH/VKA (streefwaarde INR 2-3)[†]

LABORATORIUM MONITOREN

Een voordeel van NOAC's is dat er geen reguliere laboratoriumbepalingen en dosisaanpassingen nodig zijn, zoals bij VKA. Er zijn echter situaties waarin het wel nodig kan zijn het bloedverdunnend effect te bepalen. Ervaring met een ander anticoagulantium dat in standaarddoseringen wordt toegediend, laagmoleculair gewichts heparine, heeft geleerd dat bepaalde patiëteigenschappen het nodig maken om het bloedverdunnend effect te monitoren. Voorbeelden daarvan zijn ernstig over- of ondergewicht, nierfalen, recidiverende trombose onder antistollingstherapie en een verhoogd risico op bloedingen.^{19,20} Voordat men laboratoriumdiagnostiek toepast is het echter nodig te weten wat de wat de zogeheten 'klinische referentiewaarden' zijn. Met andere woorden, is er een bovengrens van een test waarbij een patiënt een substantieel risico op bloedingen heeft? En is er een ondergrens waarbij het risico op recidief trombose te hoog wordt? Bij een afwijkend testresultaat kan men dan de dosis aanpassen. Naar zowel klinische referentiewaarden als benodigde dosisaanpassingen is nog geen patiëntenonderzoek gedaan.

Het monitoren van het antistollend effect is op dit moment relevant in situaties waarin men moet aantonen of er nog enig antistollend effect is. Bijvoorbeeld wanneer een patiënt een (acute) ingreep moet ondergaan en men moet bepalen of het antistollende effect uitgewerkt is. Of bij verdenking op een overdosering of bij bloedingen, wanneer men mogelijk moet couperen. [Tabel 1] bevat een overzicht van de meest betrouwbare tests per NOAC.

BLOEDINGEN

Bij alle anticoagulantia moet men rekening houden met een risico op bloedingen. Op dit moment is er nog geen gevalideerd beleid voor de aanpak van bloedingen bij gebruik van

NOAC's. Uit eerder patiëntenonderzoek met VKA en de nieuwe subcutane bloedverdunner idrabiotaparinux is bekend dat een relatief klein percentage patiënten (1-3%) daadwerkelijk aanvullende maatregelen nodig heeft bij het optreden van een bloeding. Redenen hiervoor zijn dat een bloeding al fatale gevolgen heeft nog voor de patiënt het ziekenhuis bereikt; dat een bloeding juist al spontaan gestopt is; of dat standaardmaatregelen in de vorm van (endoscopische/chirurgische) interventies en bloedtransfusies al afdoende zijn.^{21,22} Hoewel gebaseerd op resultaten uit klinische trials, kunnen we hier de conclusie uit trekken dat couperen in de praktijk waarschijnlijk niet vaak nodig is.

Interventies behoren tot de belangrijkste redenen voor het couperen van anticoagulantia.^{21,22} Bij ongeveer 10% van alle patiënten die orale anticoagulantia gebruiken moet men jaarlijks de antistollingstherapie onderbreken vanwege (chirurgische) ingrepen.²³ Van dabigatran is al bekend dat ze bij tijdelijke onderbreking vanwege een ingreep evenveel bloedingcomplicaties geeft als VKA.²⁴ De Orde van Medisch Specialisten heeft een advies opgesteld ten aanzien van het wel of niet staken van NOAC's rondom ingrepen.⁹

Wanneer couperen noodzakelijk is, in het geval van een levensbedreigende bloeding of een spoedingreep die men niet kan uitstellen, is het verstandig algemene strategieën toe te passen, zoals toediening van actieve kool (alleen relevant vlak na inname van het medicijn) en toepassing van dialyse. Bij rivaroxaban is dialyse niet zinvol, aangezien het middel voor 95% plasma-eiwitgebonden is. Ook bij dabigatran en apixaban zal dit niet volledig werken, omdat beide medicijnen deels plasma-eiwitgebonden zijn.^{6,7} Wat specifieke maatregelen betreft, is er nog geen patiëntgebonden onderzoek verricht naar de aanpak van bloedingen bij gebruik van NOAC's. De enige informatie over dit onderwerp is afkomstig uit proefdierenon-

derzoeken en onderzoek met gezonde vrijwilligers.^{6,25-28,6,25-27,21} In een van de onderzoeken met vrijwilligers heeft men gebruikgemaakt van protrombinecomplex concentraat (PCC, cofact).²⁷ Cofact is een plasmaproduct dat vier stollingsfactoren bevat (II, VII, IX en X) en wordt al geruime tijd voorgeschreven voor het acuut couperen van VKA. Cofact wordt intraveneus toegediend en treedt na inspuiten onmiddellijk in werking. Een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met twaalf gezonde mannelijke vrijwilligers liet zien dat cofact rivaroxaban kan couperen, maar vond geen bewijs voor hetzelfde bij dabigatran.²⁷ Primaire uitkomstmaat van het onderzoek was echter het herstel van stollingstests. Aangezien men nog geen onderzoek heeft verricht naar het toedienen van cofact of andere PCC's bij patiënten met bloedingen, is dit resultaat nog niet in de kliniek bevestigd. Een ander mogelijk middel om antistollingstherapie te remmen is recombinant factor VIIa (rFVIIa). rFVIIa was effectief bij een vergelijkbaar onderzoek met vrijwilligers in het remmen van nieuwe subcutane anticoagulantia (indirecte factor Xa-remmers), maar was niet in staat tot het couperen van de trombineremmer melagatran, een voorloper van dabigatran.²⁸⁻³⁰ Het is echter nog niet bij mensen met de op dit moment geregistreerde NOAC's onderzocht. Daarbij zijn er aanwijzingen voor een toegenomen risico op arteriële trombose bij rFVIIa-gebruik.³¹

De verschillende proefdieronderzoeken die men heeft verricht naar het neutraliseren van nieuwe anticoagulantia laten wisselende en soms tegenstrijdige resultaten zien, wat zou kunnen komen doordat men middelen, zoals PCC's, in verschillende samenstellingen en doseringen toepast, maar mogelijk ook omdat proefdiermodellen de werkelijke kliniek onvoldoende benaderen.³²⁻³³ In [tabel 1] staan mogelijke interventies bij bloedingen onder gebruik van NOAC's beschreven.

TOEPASBAARHEID VAN NOAC'S

Hoewel NOAC's bewezen veilig en effectief zijn, betekent dit nog niet dat men ze aan iedere patiënt kan voorschrijven. Klinische onderzoeken naar deze medicijnen hebben gebruikgemaakt van strikte in- en exclusiecriteria. Algemene eisen die bij alle onderzoeken terugkwamen, waren een leeftijd van minimaal 18 jaar en afwezigheid van een verhoogde bloedingsneiging, ernstig leverfalen of nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min), gebruik van medicatie die tot geneesmiddeleninteracties leidt [tabel 1] en (potentiële) zwangerschap of lactatie. Op dit moment is er onvoldoende informatie beschikbaar over de vraag welke dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten die niet voldoen aan de in- en exclusiecriteria van de grote klinische onderzoeken. Daarom is het van belang om voor het voorschrijven van een van de NOAC's uit te sluiten of bij patiënten sprake is van een van deze exclusiecriteria. Daarnaast dient men te blijven controleren of patiënten na verloop van tijd voor een van deze criteria in aanmerking komen. Vooral de nierfunctie en comedatie behoeven aandacht.

Dit betekent echter niet dat deze patiëntenpopulatie nooit een van de NOAC's kan gaan gebruiken. Deze patiënten zouden immers eigenschappen kunnen bezitten die ze niet alleen

kwetsbaarder maken voor behandeling met NOAC's, maar ook voor die met alle andere anticoagulantia. Van eerder onderzoek met VKA is bekend dat patiënten die niet aan de criteria voor onderzoeksdeelname voldoen, in werkelijkheid een groter risico op bloedingen hebben dan de gemiddelde onderzookspatiënt.³⁴ Een vooraf gespecificeerde secundaire analyse in het ROCKET-AF-onderzoek toonde aan dat patiënten met boezemfibrilleren en een verminderde creatinineklaring (30-49 mL/min) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie op zich een groter risico hebben op zowel herseninfarcten of systemische embolie, als op ernstige en klinisch relevante bloedingen. Een aangepaste dosering rivaroxaban (15 mg) was echter even effectief en veilig als warfarine.³⁵

De vraag is of NOAC's ook geschikt zijn voor patiënten bij wie sprake is van therapieontrouw. Omdat NOAC's al na enkele dagen hun therapeutische effect bereiken, hoeft een patiënt maar een paar dagen medicatie in te nemen en zullen laboratoriumtests al snel een volledig bloedverdunnend effect aantonen, ook wanneer deze patiënt de weken daarvoor geen anticoagulantia heeft gebruikt.⁶ Hoewel therapietrouw bij VKA ook niet verzekerd is, zal laboratoriummonitoring bij patiënten die hun VKA onvoldoende innemen, wel aantonen of zij onderbehandeld worden.

NOAC'S IN DE HUISARTSENPRAKTIJK

De werkgroep NOAC's van de Orde van Medisch Specialisten heeft in opdracht van het ministerie van volksgezondheid een Leidraad opgesteld voor het voorschrijven van nieuwe orale anticoagulantia.⁹ Dit document is ook nuttig voor huisartsen. Naar verwachting zullen weliswaar in eerste instantie vooral medisch specialisten NOAC-therapie initiëren, maar huisartsen kunnen op diverse manieren met deze middelen te maken krijgen. Zo starten ze bij sommige patiënten met atriumfibrilleren met anticoagulante behandeling, als verwijzing naar een cardioloog volgens de NHG-Standaard niet nodig is.³⁶ Daarnaast kunnen ze ook zorg dragen voor patiënten bij wie een medisch specialist een NOAC heeft voorgeschreven. In zo'n situatie zijn huisartsen ook betrokken bij de beoordeling of NOAC-therapie verantwoord is voor kwetsbare patiënten, bijvoorbeeld patiënten op leeftijd; met polyfarmacie; met comorbiditeit; of met (een risico op) nierfunctieverlies of dehydratie [tabel 1]. Ten slotte kunnen patiënten die VKA gebruiken huisartsen consulteren en vragen stellen over de mogelijkheid om over te stappen op een NOAC.

De belangrijkste aanbeveling uit de Leidraad⁹ is dat ziekenhuizen, apothekers en huisartsen binnen elke regio afspraken moeten maken over de verantwoordelijkheden rond het voorschrijven; de uitgifte van medicatie; de beoordeling van de therapietrouw; de controle van de nierfunctie; en spoedeisende situaties. De Leidraad onderstreept daarbij dat men NOAC's niet zou moeten voorschrijven als deze zaken niet geregeld zijn. Voor een veilig gebruik van NOAC's is het farmacotherapeutisch overleg tussen huisartsen en apothekers bij uitstek de gelegenheid om eerstelijnsafspraken op elkaar af te stemmen [tabel 1]. Daarnaast dient een voorschrijvende

huisarts zich ervan te verzekeren dat er in ziekenhuizen in de regio een protocol voor calamiteiten beschikbaar is.

CONCLUSIE

Voor patiënten met een (risico op) veneuze trombose en atriumfibrilleren was er lange tijd geen andere orale antistollingstherapie voorhanden dan VKA. VKA zorgen voor de nodige belasting bij patiënten, aangezien ze regelmatige laboratoriumcontrole van de trombosedienst vereisen. NOAC's zijn patiëntvriendelijker dan VKA omdat men ze door hun stabiele werking in een vaste dosering kan voorschrijven, zonder dat men routinematig het bloedverdunnend effect hoeft te bepalen. Drie van deze medicijnen zijn geregistreerd in Nederland: dabigatran, rivaroxaban en apixaban. Kennis over deze medicijnen is afkomstig uit grote onderzoeken met relatief gezonde patiëntenpopulaties en informatie over langetermijneffecten is nog niet voorhanden. Er is daardoor nog onvoldoende bekend om deze medicijnen aan ieder patiënt voor te kunnen schrijven. Naast een gebrek aan kennis over laboratoriumdiagnostiek ontbreekt er verder nog informatie uit patiëntenonderzoek over de vraag hoe men moet handelen bij bloedingen. Wat het laatste betreft blijkt echter dat het risico op een bloeding die om aanvullende maatregelen vraagt in klinische onderzoeken (met weliswaar zorgvuldig geselecteerde patiënten) relatief klein is.

DANKWOORD

Wij danken A.J.R. Prins (apotheker KNMP) voor het raadplegen van zijn expertise betreffende medicijninteracties van de NOAC's dabigatran, rivaroxaban en apixaban. ■

LITERATUUR

- De Gezondheidsraad. Nieuwe antistollingsmiddelen: een gedoseerde introductie. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201207/antistollingsmiddelen.pdf>. 2012
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:160-98.
- Federatie van Nederlandse Trombosediensten. Samenvatting medische jaarverslagen. 2010. http://www.fnt.nl/media/docs/jaarverslagen/Jaarverslag_FNT_Medisch_2010.pdf. 2011
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
- Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Buller HR. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *J Thromb Haemost* 2011;9 Suppl 1:265-74.
- Eerenberg ES, Van Es J, Sijpkens MK, Buller HR, Kamphuisen PW. New anticoagulants: moving on from scientific results to clinical implementation. *Ann Med* 2011;43:606-16.
- Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:479-87.
- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.
- Orde van Medisch Specialisten. Leidraad begeleiding introductie nieuwe orale antistollingsmiddelen. www.orde.nl. 2012.
- Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
- Rijksoverheid. Nieuwe middelen tegen trombose door onderhandelingsminister Schippers tientallen miljoenen goedkoper. www.rijksoverheid.nl. 2012
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98.
- Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010;375:807-15.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Varrone J, Wang S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012;125:669-76.
- Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:397-402.
- Boneu B, De Moerloose P. How and when to monitor a patient treated with low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:519-22.
- Mismetti P, Laporte S. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring. *J Thromb Haemost* 2010;8:621-6.
- Haverkamp D, Hutten BA, Buller HR, Gallus AS, Lensing AW, Prins MH. The use of specific antidotes as a response to bleeding complications during anticoagulation therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:69-73.
- Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007;357:1094-104.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared to warfarin: results from the RE-LY randomized trial. *Circulation* 2012;126:343-8.
- Lambourne MD, Eltringham-Smith LJ, Gataiense S, Arnold DM, Crowther MA, Sheffield WP. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *J Thromb Haemost* 2012;10:1830-40.
- Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
- Bijsterveld NR, Vink R, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, et al. Recombinant factor VIIa reverses the anticoagulant effect of the long-acting pentasaccharide idraparinux in healthy volunteers. *Br J Haematol* 2004;124:653-8.
- Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, et al. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002;106:2550-4.
- Wolzt M, Levi M, Sarich TC, Bostrom SL, Eriksson UG, Eriksson-Lepkowska M, et al. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004;91:1090-6.
- Levi M, Levy JH, Andersen HF, Truloff D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N Engl J Med* 2010;363:1791-800.
- Pragst I, Zeitler SH, Doerr B, Kaspereit FJ, Herzog E, Dickneite G, et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 2012;10:1841-8.
- Martin A, Le-Bonniec B, Lecompte T, Fischer AM, Emmerich J, Samama CM, et al. Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model (presented at the ACC 2012 meeting as an oral presentation). *JACC* 2012;59:13s1.E573.
- Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471-6.
- Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
- NHG. NHG-Standaard Atriumfibrilleren. nhg.artsennet.nl. 2009.

Late gevolgen van kankerbehandeling: gedeelde zorg

INLEIDING

Overlevenden van kanker vormen een groeiende groep.^{1,2} Dit komt door een toename van het aantal patiënten met kanker in een vergrijzende bevolking, en door vroegtijdige opsporing en betere en agressievere behandelingen. De ziekte en vooral de behandeling kunnen echter een aanzienlijke negatieve invloed hebben op het leven van de 'genezen' patiënt. In de afgelopen jaren is hiervoor meer aandacht gekomen. Het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) bracht in 2005 een rapport uit met aanbevelingen voor de zorg voor overlevenden van kanker: *From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition*.^{3,4} De commissie achter dit rapport beschouwt de periode na de kankerbehandeling als een aparte fase in de zorgverlening die speciale aandacht verdient, en pleit ervoor meer onderzoek te doen naar de (late) gevolgen van kankerbehandelingen.

Dit onderzoek is, voor zover het de volwassenenoncologie betreft, tot op heden met name verricht bij patiënten die zijn behandeld met chemotherapie en radiotherapie voor mammacarcinoom, testiscarcinoom en ziekte van Hodgkin.^{5,6} Binnen de kinderoncologie is er al veel onderzoek gedaan naar de late effecten van kanker op de kinderleeftijd.^{7,8} Onderbelicht daarentegen zijn de late effecten waar overlevenden van onder meer prostaat- en colorectale carcinomen tegenaan lopen.⁹ Ook is er nog niet veel bekend over de late effecten van relatief nieuwe middelen zoals de *targeted agents*, die de groei van kankercellen remmen door het blokkeren van specifieke moleculen of receptoren. Een voorbeeld is trastuzumab, dat de humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2) remt en vooral wordt toegepast bij mammacarcinoom.

Samenvatting

Nuver J, Boer H, Bunschoek S, Siesling S, Berendsen AJ, Gietema JA. Late gevolgen van kankerbehandeling: gedeelde zorg. *Huisarts Wet* 2013;56(7):342-5. Veel nadelige effecten van behandelingen van kanker treden pas na jaren op. Voorbeelden zijn cardiotoxiciteit, metabool syndroom en osteoporose. Deze late effecten kunnen soms gunstig worden beïnvloed of worden voorkomen, als ze tijdig worden opgespoord. Patiënt en huisarts dienen betrokken te worden bij de zorg om deze potentiële late toxiciteit, door het ontwikkelen van een duidelijk nazorgplan voor elke overlever, waarin patiënt, huisarts en oncoloog ieder een eigen rol hebben. De huisarts is een belangrijke en logische speler in deze zogeheten *shared care*, gezien zijn generalistische achtergrond en zijn kennis van multimorbiditeit. Voor het slagen van *shared care* zijn wel betere richtlijnen nodig en is meer onderzoek vereist naar nut en frequentie van screening op de diverse late effecten.

BELANGRIJKE LATE EFFECTEN VAN BEHANDELING

Er is een scala aan late effecten van kankerbehandelingen [tabel], van relatief milde tot zeer ernstige. Chirurgische ingrepen kunnen late effecten hebben, zoals lymfoedeem na okselklierdissectie, of urine-incontinentie en impotentie na prostatectomie. Late effecten van radiotherapie zijn vaak lokaal zoals oesofagusstrictuur door fibrose of een tweede maligniteit in eerder bestraald gebied. Systemische therapieën, waaronder chemotherapie, hormoontherapie en *targeted therapies*, kunnen leiden tot gegeneraliseerde late effecten zoals langdurige moeheid, infertiliteit, osteoporose, verhoogd cardiovasculair risico en metabool syndroom.

Hieronder gaan wij in op drie belangrijke late effecten die actueel zijn binnen het onderzoek. Zij staan in de belangstelling omdat zij, mits vroegtijdig opgespoord of herkend, gunstig kunnen worden beïnvloed en eventueel zelfs voorkómen.

CARDIOVASCULAIRE EN METABOLE TOXICITEIT

Hartfalen

Cardiotoxiciteit ten gevolge van antracyclines (zoals doxorubicine en epirubicine) is gerelateerd aan de toegevoegde cumulatieve dosis. Een significante daling van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) door behandeling wordt vaak gedefinieerd als een afname van de LVEF met 10% ten opzichte van de uitgangswaarde, dan wel een daling van de LVEF onder 50%. Het is nog niet gelukt een goede marker te vinden waarmee de systolische disfunctie in een vroeg stadium, dus voor het manifest worden van hartfalen, kan worden vastgesteld. De biomarker troponine I en bevindingen bij echocardiografie, zoals *strain*, zijn in dit verband onderzocht, maar hebben onvoldoende voorspellende waarde.

Cardiotoxiciteit ten gevolge van chemotherapie wordt niet altijd adequaat behandeld. Er zijn richtlijnen voor de behandeling van hartfalen bij asymptomatische patiënten met

De kern

- Overlevenden van kanker kunnen na jaren nog te maken krijgen met langetermijneffecten van de ziekte en de behandeling.
- Sommige van deze late effecten, zoals cardiotoxiciteit, metabool syndroom en osteoporose, zijn vaak nog wel te behandelen en soms zelfs te voorkomen, mits vroegtijdig opgespoord.
- *Shared care* (gedeelde zorg) biedt een model voor nazorg en follow-up, met gelijkwaardige inbreng van patiënt, huisarts en oncoloog.
- Om een bruikbare basis te bieden voor individuele nazorgplannen moeten de huidige richtlijnen meer aandacht gaan besteden aan late effecten. Meer onderzoek is nodig om de screening op late effecten, en de interventies, evidence-based te maken.

RUG/UMC Groningen, afdeling Medische Oncologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen: dr. J. Nuver, medisch oncoloog; H. Boer, arts-onderzoeker; S. Bunschoek, verpleegkundig specialist; prof. dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog. Integraal Kankercentrum Nederland, Enschede: dr. S. Siesling, hoofd onderzoek. UMC Groningen, afdeling Huisartsgeneeskunde: dr. A.J. Berendsen, huisarts • Correspondentie: j.a.gietema@umcg.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: de auteurs ontvingen financiële ondersteuning van KWF-Alpe d'HuZes (2011-5267).

Tabel Late somatische toxiciteit na kankerbehandeling

Late toxiciteit	Behandeling
Secundaire maligniteit:	
■ leukemie	alkylerende middelen (cyclofosfamide, busulfan), topo-isomerase-II-remmers (etoposide), platinaderivaten, radiotherapie
■ solide tumoren	radiotherapie, alkylerende middelen
Cardiotoxiciteit:	
■ hartfalen	antracyclines, trastuzumab, radiotherapie
■ coronariaalijden	platinaderivaten, anti-androgene therapie, radiotherapie
Metabool syndroom	anti-androgene therapie, platinaderivaten
Neurotoxiciteit	platinaderivaten, taxanen, vinca-alkaloiden, methotrexaat, stikstofmoterdanalogen
Ototoxiciteit	platinaderivaten
Osteoporose	aromataseremmers, anti-androgene therapie
Nefrotoxiciteit	cisplatine
Fertiliteitsstoornissen	chirurgie (impotentie, retrograde ejaculatie), hormonale therapie (tamoxifen, aromataseremmers, anti-androgene therapie), chemotherapie (afhankelijk van dosis, schema en leeftijd)
Endocriene stoornissen (hypogonadisme, hypothyreoïdie)	radiotherapie, anti-androgene therapie, chemotherapie
Pulmonale toxiciteit	bleomycine, stamceltransplantatie, radiotherapie
Vermoeidheid	chemotherapie, radiotherapie
Lokale schade	radiotherapie (fibrose en strictuurvorming), chirurgie (lymfedeem, colostoma)

een LVEF < 55% die zijn behandeld met antracyclines.¹⁰ In een onderzoek bleek dat nog niet de helft van deze patiënten de geïndiceerde ACE-remmer of bètablokker kreeg, of werd doorverwezen naar de cardioloog. Het onderzoek in kwestie bevestigt dat het belangrijk is de cardiotoxiciteit vroeg op te sporen en te behandelen: de respons op hartfalenmedicatie (dat wil zeggen een stijging van de LVEF tot > 50%) nam significant af naarmate het langer duurde voordat deze startte.¹¹ De onderzoekers konden niet aantonen dat het tijdig instellen van hartfalenmedicatie ook de langetermijnuitskomst verbetert. Dit is wel een belangrijk argument voor prospectief onderzoek.

Trastuzumab, een antilichaam gericht tegen de HER2-receptor, wordt toegepast bij vrouwen met een HER2-positief mammacarcinoom (circa 20% van de borstkankerpatiënten). De patiënten krijgen het middel als adjuvante behandeling gedurende 1 jaar, nadat de primaire operatie en chemotherapie zijn afgerond. Trastuzumab kan een acute daling van de LVEF veroorzaken, maar over de cardiotoxiciteit op lange termijn is nog relatief weinig bekend hoewel het middel al sinds 2000 in gebruik is. In 2012 verschenen de resultaten van een onderzoek met een follow-up van 7 jaar betreffende de hartfunctie van vrouwen die antracyclinebevattende chemotherapie hadden ondergaan, met (n = 944) of zonder (n = 743) adjuvant trastuzumab.¹² In die 7 jaar ontwikkelden 37 (4%) vrouwen in de trastuzumabarm (51% jonger dan 50 jaar bij aanvang van de

behandeling) hartfalen, versus 10 (1,3%) in de controlearm. Een half jaar na de diagnose waren de hartfalenklachten verdwenen bij 33 vrouwen (89%), maar gebruikten er 21 (57%) nog wel cardiale medicatie en hadden er 15 (41%) nog steeds een LVEF < 50%. Overigens waren de criteria voor de diagnose hartfalen niet in ieder deelnemend ziekenhuis dezelfde: dyspneu bij inspanning of in rust én een daling in de LVEF van > 10% ten opzichte van de uitgangswaarde tot < 55%, dan wel een daling van > 5% onder de ondergrens van normaal.

Bij de meeste vrouwen (95%) in dit onderzoek ontwikkelde hartfalen zich binnen 2 jaar na het starten met trastuzumab. Een follow-up van 7 jaar is echter relatief kort, want bekend is dat sommige late effecten zich pas duidelijk manifesteren na een follow-up van meer dan 10 jaar. Zie bijvoorbeeld de cardiale toxiciteit van radiotherapie vanwege mammacarcinoom en ziekte van Hodgkin, waarvan de omvang pas duidelijk werd na een follow-up van 10-15 jaar.^{5,13} Langdurige bewaking van de hartfunctie bij ex-kankerpatiënten blijft dus belangrijk!

Coronaire hartziekte en metabool syndroom

Na cisplatinebevattende chemotherapie wegens een gemeentastaseerd testiscarcinoom, en na adjuvante anti-androgene therapie wegens een prostaatacarcinoom, hebben mannen een verhoogd risico op een coronaire hartziekte ten opzichte van de algemene bevolking.^{6,14-16} In een follow-up van 20 jaar bleek het cumulatieve risico op angina pectoris en myocardinfarct na de cisplatinebehandeling 10%, ongeveer tweemaal zo hoog als in de algemene bevolking en dat in een gemiddeld jongere populatie.⁶ Anti-androgene therapie bij mannen met een prostaatacarcinoom verhoogt de kans op een coronaire hartziekte of myocardinfarct al vanaf zes maanden behandeling.¹⁶

Hoe een systemische therapie precies leidt tot het ontstaan van coronaire hartziekten is onbekend. Mogelijk leidt een verstoorde endotheelfunctie tot versnelde atherosclerose. Hiervan zijn tekenen gevonden bij overlevenden van testiscarcinoom.^{17,18} De versnelde veroudering kan een direct effect zijn van de chemotherapie, of een indirect gevolg via de invloed op cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met tes-

Abstract

Nuver J, Boer H, Bunschoek S, Siesling S, Berendsen AJ, Gietema JA. Late effects of cancer treatment: shared care. *Huisarts Wet* 2013;56(7):342-5.

Many adverse effects of cancer treatment develop years after treatment completion. Late effects such as cardiotoxicity, metabolic syndrome, and osteoporosis can sometimes be prevented or reduced if they are detected early. This makes it important to continue to monitor patients after they have been discharged from secondary care. Shared care means that patients, general practitioners, and oncologists are jointly involved in the management of these late effects. To this end, a personalized care plan should be prepared that clearly describes each person's role and which provides recommendations for screening and, if necessary, interventions. It would seem logical that general practitioners have a pivotal role in this because of their broad background and experience with multimorbidity and chronic illnesses. A precondition for successful shared care is the availability of better and more consistent aftercare protocols for various types of cancer treatment and better scientific support for the relevance of screening for late effects.

tiscarcinoom die chemotherapie hebben gehad, ontwikkelen vaker hypertensie, hypercholesterolemie, microalbuminurie, een hogere BMI en een metabool syndroom dan patiënten die alleen een orchidectomie hebben ondergaan.¹⁹

Er bestaan verschillende definities van het metabool syndroom, maar gemeenschappelijke elementen zijn het gelijktijdig voorkomen van insulineresistentie, dyslipidemie (hoog triglyceridgehalte, laag HDL-cholesterol), centrale adipositas en hypertensie. Het metabool syndroom komt voor bij circa 30% van de testiscarcinoompatiënten na chemotherapie,²⁰ en bij meer dan 50% van de patiënten die anti-androgene therapie krijgen vanwege een prostaatkarcinoom.²¹ Ook anti-androgene therapie leidt (al na enkele maanden) tot verlaagde insulinegevoeligheid, dyslipidemie, toegenomen vetmassa, verhoogd fibrinogeen en toename van de arteriële stijfheid.^{21,22} De ontwikkeling van het metabool syndroom hangt in beide groepen patiënten voor een deel samen met een verlaagd testosterongehalte.¹⁹

Omdat de precieze pathogenese van hart- en vaatziekten bij overlevenden van kanker niet bekend is, is onduidelijk of de richtlijnen en risicoschattingen voor hart- en vaatziekten die gelden voor de algemene bevolking ook opgaan voor deze groep patiënten. De richtlijnen voor de cardiovasculaire follow-up van ex-kankerpatiënten zijn op dit moment nog niet evidence-based, maar vooral gebaseerd op consensus.

Osteoporose

Hypogonadisme is een potentieel laat effect bij volwassenen die een chemotherapie hebben ondergaan vanwege een maligne lymfoom of testiscarcinoom. Lage oestrogeen- of testosteronspiegels komen daarnaast voor bij mannen tijdens hormoontherapie vanwege prostaatkanker (GnRH-agonisten of anti-androgene therapie), en bij vrouwen na een behandeling met aromataseremmers (zoals letrozol en anastrozol) tegen mammacarcinoom, na chemotherapie-geïnduceerd ovarieel falen of na een bilaterale salpingo-oöforectomie. Lage oestrogeen- of testosteronspiegels hebben een negatieve invloed op de seksualiteit en op het cardiovasculaire risicoprofiel, maar ook op de botdichtheid en dus op het risico van fractures.^{23,24} Andere factoren die bij overlevenden van kanker tot osteoporose kunnen leiden, zijn het chronisch gebruik van corticosteroïden en langdurige immobilisatie, naast algemene risicofactoren zoals roken.

Van de kankerbehandelingen die het risico op osteoporose verhogen, veroorzaken GnRH-agonisten en chemotherapie-geïnduceerd ovarieel falen de grootste afname van de botdichtheid en opzichte van de normale afname door veroudering.²³ Ook anti-androgene therapie heeft nog een extra nadelig effect op de botdichtheid, terwijl de incidentie van osteoporose onder mannen met prostaatkanker toch al hoger is dan in de algemene bevolking.²⁴ Het nadelige effect van deze therapie treedt al binnen een jaar op en is blijvend. Verder zijn aromataseremmers bij mammacarcinoom geassocieerd met een verhoogde kans op fractures, maar dit risico neemt weer af na het staken van deze adjuvante therapie, die volgens

de huidige richtlijnen gedurende 3-5 jaar wordt gegeven aan postmenopauzale vrouwen.

Voor zover er in de richtlijnen sprake is van screening en behandeling van osteoporose, heeft dat voornamelijk betrekking op postmenopauzale vrouwen na een behandeling met aromataseremmers wegens mammacarcinoom. De richtlijnen voor andere maligniteiten, waaronder prostaatkarcinoom, bevatten geen duidelijke instructies met betrekking tot osteoporose. Maar zelfs in de richtlijnen voor mammacarcinoom is er geen consensus over de frequentie van botdichtheidsmetingen, de impact van andere risicofactoren en het moment waarop behandeling wordt geadviseerd. De Fracture Assessment Tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) wordt gebruikt voor het schatten van het risico op een osteoporotische fractuur binnen 10 jaar bij postmenopauzale vrouwen en mannen ouder dan 50 jaar. Maar dit instrument is ontwikkeld voor gebruik in de algemene bevolking en onderschat dus mogelijk het risico bij ex-kankerpatiënten. Verder is onduidelijk of men bij deze patiënten dezelfde criteria voor het starten van osteoporosemedicatie kan aanhouden als in de algemene bevolking. En tot slot zorgt osteoporosemedicatie weliswaar voor grotere botdichtheid, maar heeft men bij ex-kankerpatiënten geen klinisch relevant effect op de fractures kunnen aantonen, doordat de onderzoeken in het algemeen te klein zijn en de follow-up te kort.

AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

Zowel in Nederland als daarbuiten is de nazorg voor patiënten die een kankerbehandeling hebben ondergaan in ontwikkeling. In de eerste plaats wil men aan de patiënt een actievere rol toebedelen tijdens de follow-up. Het IOM stelde al voor om de patiënt na het afronden van de primaire behandeling een uitgebreide samenvatting van deze behandeling mee te geven, plus een nazorgplan.³ Dit zogeheten *survivorship care plan* geeft de patiënt overzicht over zijn nazorg en draagt bij aan diens *patient empowerment*. Een tweede tendens is dat de nazorg verschuift van het ziekenhuis naar de eerste lijn. Eén reden is het beheersbaar houden van de patiëntenstroom, maar er zijn ook andere argumenten. Doordat de huisarts de regie weer in handen neemt, kan deze het contact met de patiënt hervatten na een intensief behandeltraject elders. Er is een groot scala aan late effecten die tot ontwikkeling kunnen komen in de jaren nadat de follow-up in het ziekenhuis beëindigd is [tabel]. De huisarts lijkt, met zijn generalistische achtergrond, de aangewezen persoon om die te signaleren en aante pakken. Huisartsen hebben al ruime ervaring in het samenwerken met specialisten bij het management van complexe en chronische ziekten zoals diabetes en COPD.

Informatie via websites

Internet speelt een steeds grotere rol in de informatievoorziening aan patiënten. Twee Nederlandse initiatieven zijn <http://www.beternahodgkin.nl>, over late effecten na de ziekte van Hodgkin, en <http://www.skion.nl>, opgezet door de Stichting Kinderoncologie Nederland in samenwerking

met de landelijke projectgroep LATER (LAnge TERmijn effecten na kinderkanker). Beide initiatieven gaan uit van *shared care*, want om de websites nuttig te kunnen gebruiken moet de patiënt weten waaruit zijn of haar behandeling destijds heeft bestaan. Hier kan het *survivorship care plan* een rol spelen.

Shared care bij testiscarcinoom

De follow-up na een behandeling voor testiscarcinoom is gericht op het tijdig opsporen van een recidief én op het eventueel ontstaan van cardiovasculaire risicofactoren. Deze follow-up vindt plaats in een beperkt aantal oncologische centra. Binnenkort start het UMC Groningen met een prospectief cohortonderzoek onder testiscarcinoompatiënten die in remissie zijn na chemotherapie, om na te gaan of gedeelde zorg door oncoloog en huisarts uitvoerbaar en veilig is. Het concept van *shared care* is succesvol gebleken in de nazorg voor kanker op de kinderleeftijd. Hier had de huisarts de regie over de follow-up, aan de hand van een nazorgplan dat voor alle betrokkenen toegankelijk was via een beveiligde website en op papier.²⁵ Als patiënt en huisarts hierin toestemmen, willen de onderzoekers ook voor de testiscarcinoompatiënten een deel van de follow-up bij de huisarts laten plaatsvinden. Patiënt, huisarts en oncoloog ontvangen een *survivorship care plan* (op papier) met informatie over de details van de kankerbehandeling en de eventuele complicaties daarvan, plus een nazorgplan met adviezen betreffende de controle op recidief en het cardiovasculair risicomanagement. De patiënt kan bovendien alle actuele informatie oproepen via een *Survivor care app* op de mobiele telefoon, die beveiligd is door een persoonlijke QR-code. Als deze *shared care* uitvoerbaar en veilig blijkt te zijn en voldoende draagvlak krijgt onder patiënten en huisartsen, kan een soortgelijk model misschien ook worden ontwikkeld voor de nazorg bij andere vormen van kanker op volwassen leeftijd, zoals mamma- en prostaatacarcinoom.

CONCLUSIES

De nazorg voor patiënten die kanker hebben gehad, kan en moet beter, vooral door de rol van de patiënt en de huisarts te versterken. Veel nadelige effecten van de behandeling treden pas laat op. *Shared care* biedt de mogelijkheid patiënt, huisarts en oncoloog ieder een eigen, duidelijk omschreven rol te geven in een nazorgplan. De huisarts is een logische speler in dit geheel, gezien zijn generalistische achtergrond, zijn kennis van multimorbiditeit en zijn ervaring in het management van complexe chronische ziekten. Om *shared care* tot een succes te maken, moet echter wel voldaan worden aan een aantal voorwaarden. Allereerst moeten bestaande richtlijnen beter ontwikkeld en onderbouwd worden. Meer onderzoek is nodig naar het nut en de frequentie van screening op de diverse late effecten, en naar mogelijke interventies. Daarbij lijkt onderzoek op harde eindpunten, zoals het voorkomen van of overlijden aan cardiovasculaire events, niet haalbaar, dus men zal moeten kijken naar intermediaire eindpunten zoals het al dan niet ontwikkelen van een metabool syndroom of parameters voor subklinische schade. Een laatste voorwaarde moeten de lijnen naar kenniscentra met *survivor expertise* kort zijn. Aan

de organisatie van dergelijke kenniscentra zal de komende jaren hard moeten worden gewerkt. ■

Dit nascholingsartikel is een aflevering in de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

- Knottnerus J, Wijffels J. Nazorg bij kanker: De rol van de eerste lijn. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2011.
- Meulepas J, Kiemeny L. Kanker in Nederland tot 2020: Trends en prognoses. Amsterdam: KWF Kankerbestrijding, 2011.
- Hewitt M, Greenfield S, Stovall E. From cancer patient to cancer survivor: Lost in transition. Washington (DC): The National Academies Press, 2005.
- Earle CC, Ganz PA. Cancer survivorship care: don't let the perfect be the enemy of the good. *J Clin Oncol* 2012;30:3764-8.
- Aleman BM, Van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van 't Veer MB, Bartelink H, Van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003;21:3431-9.
- Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, De Wit R, Gietema JA, Ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467-75.
- Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney JG, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2003;290:1583-92.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
- Harrop JP, Dean JA, Paskett ED. Cancer survivorship research: a review of the literature and summary of current NCI-designated cancer center projects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2042-7.
- Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1644-50.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20.
- Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Jr, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31. A randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792-9.
- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.
- Meinardi MT, Gietema JA, Van der Graaf WT, Van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725-32.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, Van Gessel AI, Van Roon AM, Van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:701-6.
- Nuver J, Smit AJ, Van der Meer J, Van den Berg MP, Van der Graaf WT, Meinardi MT, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130-9137.
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3718-25.
- De Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJ, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2013;24:749-55.
- Collier A, Ghosh S, McGlynn B, Hollins G. Prostate cancer, androgen deprivation therapy, obesity, the metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: A review. *Am J Clin Oncol* 2012;35:504-9.
- Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:195-201.
- Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012;30:3665-74.
- VanderWalde A, Hurria A. Aging and osteoporosis in breast and prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2011;61:139-56.
- Blaauwbroek R, Barf HA, Groenier KH, Kremer LC, Van der Meer K, Tissing WJ, et al. Family doctor-driven follow-up for adult childhood cancer survivors supported by a web-based survivor care plan. *J Cancer Surviv* 2012;6:163-71.

Dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem

INLEIDING

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische, recidiverende inflammatoire huidaandoening, die men klinisch karakteriseert door jeuk, erythemateuze papels en plaques, schilfering, excoriaties en lichenificatie. Bij de meeste patiënten met CE is er sprake van een droge huid en een verstoorde huidbarrièrefunctie. In de geïndustrialiseerde landen is de prevalentie van constitutioneel eczeem de afgelopen 30 jaar verdubbeld tot verdrievoudigd – volgens schattingen 15-30% bij kinderen en 2-10% bij volwassenen. Bij ongeveer 85% van de patiënten begint het eczeem voor het vijfde levensjaar. Spontane remissie van constitutioneel eczeem zien we bij 70% van de patiënten vóór de adolescentie.¹ Door zijn prevalentie, kosten en invloed op de kwaliteit van leven vormt eczeem een volksgezondheidsprobleem.²

Samenvatting

Stewart SM, Pasmans SGMA, De Bruin-Weller MS. Dermatocorticosteroiden bij constitutioneel eczeem. *Huisarts Wet* 2013;56(7):346-50.

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische, recidiverende en veel voorkomende huidaandoening, die een volksgezondheidsprobleem vormt door zijn prevalentie, kosten en invloed op de kwaliteit van leven. Dermatocorticosteroiden vormen de belangrijkste peiler van de behandeling van CE. Dermatocorticosteroiden zijn ingedeeld in vier sterkteklassen; er zijn aanbevelingen voor maximaal aan te brengen hoeveelheden per klasse. Voor het toepassen van de adequate hoeveelheid dermatocorticosteroid kan men het beste gebruikmaken van de vingertopeenheid. Tijdens een exacerbatie van CE luidt het advies om tweemaal per dag te smeren om het eczeem zo snel mogelijk onder controle te krijgen. Bij een goede respons kan men overgaan op een onderhoudsschema, waarbij men het dermatocorticosteroid intermitterend gebruikt. In de remissiefase kan een preventief smeerschema tot een langere eczeemvrije periode leiden. Helaas bestaat er een wijdverbreide angst voor het gebruik van dermatocorticosteroiden onder patiënten, verzorgers van patiënten, maar ook onder professionals en andere hulpverleners. Inconsequente informatie door professionals over het gebruik van dermatocorticosteroiden kan de corticofobie bij patiënten of verzorgers van patiënten vergroten. Vooral angst voor een dunne huid is aanwezig, maar onomkeerbare atrofie blijkt in de praktijk bij correct gebruik van het dermatocorticosteroid zelden voor te komen. Bij gebruik van (zeer) potente dermatocorticosteroiden blijkt onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras plaats te vinden. Onderzoek heeft aangetoond dat de kans op systemische bijwerkingen klein is bij fluticasonpropionaat en mometasonfuroaat.

De hoeksteen van de behandeling van CE is de lokale therapie. Dermatocorticosteroiden vormen daarbij de belangrijkste peiler bij de behandeling van CE. Ofschoon behandeling met dermatocorticosteroiden zeer effectief is, bestaat er geregeld angst voor de bijwerkingen van het gebruik van dermatocorticosteroiden; 60-73% van de patiënten of verzorgers van patiënten met CE geeft aan in meer of mindere mate angst voor bijwerkingen te hebben.³ Opmerkelijk is dat er zowel bij patiënten, verzorgers als betrokken professionals naar verhouding minder weerzin lijkt te bestaan tegen de toepassing van orale corticosteroiden. Bij de behandeling van CE is het van groot belang om veel aandacht te besteden aan de therapietrouw en de eventuele angst voor bijwerkingen van (dermato)corticosteroiden.

In dit artikel bespreken wij de toepassing van dermatocorticosteroiden, de therapietrouw en angst voor eventuele bijwerkingen.

KLASSEN DERMATOCORTICOSTEROÏDEN

De sterkte in werkingseffect van dermatocorticosteroiden, uitgedrukt in klasse, meet men door middel van de zogenaamde vasoconstrictietest, die penetratie van het dermatocorticosteroid door de huid relateert aan de mate van vasoconstrictie die men afmeet aan de mate waarin de huid verbleekt. Een Europese classificatie deelt de dermatocorticosteroiden in vier klassen in [tabel 1], waarbij klasse 4 het sterkst en klasse 1 het zwakst werkzaam is.³ De grenzen tussen de klassen zijn niet scherp en er zijn twijfels over de nauwkeurigheid van de indeling voor preparaten van klasse 2 en 3. In de indeling hebben we niet de invloeden van het vehiculum op de werking van het preparaat en de systemische biologische beschikbaarheid verwerkt.⁴

PRAKTISCHE TOEPASSING

De meeste dermatocorticosteroiden zijn verkrijgbaar als zalf, crème of lotion. Een zalf is een samenstelling van veel vet en weinig tot geen water, een crème bestaat uit vet en veel water. De keuze van de basis moet men afstemmen op de conditie van de huid. Men adviseert op een droge huid een zalf aan te brengen en op nattende laesies, bij neiging tot folliculitis en bij warm weer een crème als vehiculum te gebruiken. Over het algemeen zijn dermatocorticosteroidzalven effectiever dan -crèmes doordat de zalf een afsluitend effect heeft en daarmee penetratie bevordert.^{3,5} Patiënten vinden zalven soms niet prettig smeren en geven ook om cosmetische redenen vaak de voorkeur aan een crème.

Een penetratiebevorderende stof (ureum, salicylzuur en propyleenglycol) of afdekking van de te behandelen huidgedeelten met dun plasticfolie of hydrocolloïden kan penetratie van het dermatocorticosteroid in de huid bevorderen. Is echter een sterker effect gewenst, dan luidt het advies een dermatocorticosteroid uit een hogere klasse voor te schrijven.³ De loca-

Tabel 1 Indeling dermatocorticosteroiden naar sterkteklasse.⁴

Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3	Klasse 4
Hydrocortisonacetaat 1%	Alclometason 0,05%	Bètamethasonpropionaat 0,05%	Clobetasolpropionaat 0,05%
	Clobetasolbutyraat 0,05%	Bètamethasonvaleraat 0,1%	Bètamethasonpropionaat 0,05% met propyleenglycol
	Flumetasonpivalaat 0,02%	Budesonide 0,025%	
	Fluocinoloonacetonide 0,01% en 0,025%	Desoximetason 0,25%	
	Fluocortolon 0,5%	Diflucortolonvaleraat 0,1%	
	Fluprednideenacetaat 0,1%	Fluocinonide 0,05%	
	Hydrocortisonbutyraat 0,1%	Fluticasonpropionaat 0,005% (zalf) en 0,05% (crème) ^a	
	Triamcinolonacetonide 0,1%	Momethasonfuroaat 0,1% ^a	
		Halometason 0,05%	

^a Dermatocorticosteroiden met een minimale systemische biologische beschikbaarheid

tie waar men het dermatocorticosteroid aanbrengt zal mede het therapeutisch resultaat bepalen. Regionale verschillen in percutane absorptie staan in [tabel 2].

Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat een dermatocorticosteroidzalf volgens de fabrikant 60 minuten moet intrekken, voordat men er een emolliens overheen mag smeren.

Doordat de hoornlaag een reservoir vormt van waaruit het dermatocorticosteroid gedurende 24 tot 36 uur wordt afgegeven aan de onderliggende huidlagen, is het voldoende om het middel eenmaal per dag aan te brengen.³ Uit onderzoek is gebleken dat tweemaal daags aanbrengen van een klasse 2- of 3-dermatocorticosteroid niet beter is dan eenmaal daags. Desondanks kan de arts in een acute fase of bij behandeling van een exacerbatie tijdelijk beslissen tweemaal daagse applicatie te adviseren, om zo het eczeem snel onder controle te krijgen.^{3,4,6} Klinische ervaring geeft een onderbouwing van deze gedachte.

In de acute fase van CE heeft het de voorkeur te starten met dagelijks een hogere klasse dermatocorticosteroid in een

een- tot tweemaal daagse applicatie. Het is aan te raden zo snel mogelijk over te gaan op een eenmaal daags schema in de onderhoudsfase van de behandeling, waarbij men bij voorkeur gedurende enkele aaneengesloten dagen per week smeert met het dermatocorticosteroid en de rest van de week met emolliens [tabel 3].

Voor dermatocorticosteroiden met een minimale systemische biologische beschikbaarheid (fluticasonpropionaat en mometasonfuroaat) lijkt het logischer dat in de onderhoudsfase toepassing om de dag tot een beter therapeutisch effect leidt. Dit is niet onderzocht, maar berust op klinische ervaring.

DE VINGERTOPEENHEID

Als maat voor de aan te brengen hoeveelheid dermatocorticosteroid gebruikt men de vingertopeenheid (VTE) [figuur 1]. Een VTE is de uitgeknepen hoeveelheid dermatocorticosteroid, uit een tube met een standaardmondstuk van 5 mm diameter, uitgesmeerd over de distale falanx van de wijsvinger van een volwassene. Gemiddeld weegt het dermatocorticosteroid op een vingertop van een volwassen man 0,5 gram en bij

Tabel 2 Regionale verschillen van de percutane absorptie door de huid (procenten van de totaal geabsorbeerde dosis)⁷

Voetzool	0,14 procent
Handpalm	0,83 procent
Arm	1 procent
Behaarde hoofd	3,5 procent
Voorhoofd	6 procent
Kaak	13 procent
Genitalia	42 procent

Tabel 3 Standaard afbouwschema dermatocorticosteroiden⁸

	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7
zaterdag	d d	d e	e e	e e	e e	e e	e e
zondag	d d	d e	e e	e e	e e	e e	e e
maandag	d d	d e	d e	e e	e e	e e	e e
dinsdag	d d	d e	d e	d e	e e	e e	e e
woensdag	d d	d e	d e	d e	d e	e e	e e
donderdag	d d	d e	d e	d e	d e	d e	d e
vrijdag	d d	d e	d e	d e	d e	d e	d e

d = wel dermatocorticosteroid smeren

e = geen dermatocorticosteroid smeren, wel emolliens smeren

Abstract

Stewart SM, Pasmans SGMA, De Bruin-Weller MS. Topical corticosteroids for atopic dermatitis. *Huisarts Wet* 2013;56(7):346-50.

Atopic dermatitis (constitutional eczema) is a chronic, relapsing, and common skin disorder that is a public health problem because of its prevalence, cost, and influence on the quality of life. Topical corticosteroids are the main treatment. These drugs are divided into four potency classes, with recommendations regarding the maximal amount (expressed in finger-tip units) to be applied per class. During exacerbations, topical corticosteroids should be applied twice daily, to bring the dermatitis under control as quickly as possible. If the response to treatment is good, then a maintenance dose can be used, with intermittent application of the topical corticosteroid. During remission, preventive use of topical corticosteroids can lead to a longer dermatitis-free interval. Unfortunately, patients, carers, and health professionals are reluctant to use topical corticosteroids, and the provision of inconsistent information by health professionals can further increase patients' and carers' concerns about using these agents. The main concern is thinning of the skin, but irreversible atrophy is rare if topical corticosteroids are used correctly. Suppression of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis can occur with highly potent topical corticosteroids. Research has shown that the risk of systemic side effects is low with fluticasone propionate and mometasone furoate.

een volwassen vrouw 0,4 gram.⁹ In de praktijk maakt dit verschil niet veel uit. Patiënten begrijpen een dergelijke maat, waarmee over- of onderdosering is te voorkomen. Tevens kan de arts er hierdoor voor zorgen dat hij voldoende dermatocorticosteroiden voorschrijft. Men past de VTE voor alle dermatocorticosteroiden toe, ongeacht de klasse. Het aantal aan te brengen VTE hangt onder andere af van de leeftijd van de patiënt [tabel 4]. Daarnaast adviseert men afhankelijk van de sterkteklasse per week een maximaal aantal grammen aan te brengen [tabel 5].

Het advies omtrent maximaal aan te brengen hoeveelheden dermatocorticosteroid is niet absoluut, berust veelal op klinische ervaring en is in zekere zin willekeurig, omdat het ontstaan van bijwerkingen van verschillende factoren afhangt.^{3,4} Dit heeft er waarschijnlijk toe geleid dat de aanbevolen maximale hoeveelheden naar leeftijd van de patiënt en naar sterkteklasse dermatocorticosteroid per bronvermelding verschillen. De NHG-Standaard Constitutioneel eczeem geeft tevens aan dat de aanbevolen hoeveelheden voor langdurig gebruik gelden.¹⁰ Bij behandeling van de acute fase bij tweemaal daags aanbrengen en bij behandeling van de onderhoudsfase overschrijdt men in sommige gevallen de maximaal aanbevolen hoeveelheden. Voor kortdurende toepassing van een klasse 1 en 2 dermatocorticosteroid, en voor dermatocorticosteroiden met een minimale systemische biologische beschikbaarheid (fluticasonpropionaat en mometasonfuoraat) achten wij deze overschrijding verantwoord. Bij toepassing van een andere klasse 3 of klasse 4 dermatocorticosteroid is enige waakzaamheid geboden. Wij adviseren tweemaal daags aanbrengen in de acute fase, maximaal één tot twee weken aan te houden. Om de kans op complicaties te verkleinen hanteren wij bij chronisch gebruik van een klasse 3 of 4 dermatocorticosteroid (met uitzondering van mometasonfuoraat en fluticasonpropionaat) het volgende. Indien het niet

Figuur Eén vingertopeenheid (VTE) is ongeveer gelijk aan 0,5 gram zalf



lukt om het CE gedurende een periode van drie maanden met gemiddeld tot circa 100 gram per week met een klasse 3 of 50 gram per week met een klasse 4 dermatocorticosteroid onder controle te houden, is dat een indicatie om systemische immunosuppressieve therapie te starten. Deze therapie kan men, afhankelijk van het gekozen middel, naast het dermatocorticosteroid toepassen.

BEHANDELSTRATEGIEËN

Bij behandeling van chronisch CE kan de arts twee behandelopties overwegen: snel behandelen van exacerbaties en/of pogen het aantal exacerbaties te beperken door een preventief smeerschema te hanteren. Het is van belang bij de behandeling van exacerbaties steeds meteen het smeerschema zoals getoond in [tabel 3] toe te passen. Een preventief smeerschema houdt in dat men na een periode van intensieve behan-

Tabel 4 Gecalculeerd aantal volwassen vingertopeenheden voor de behandeling met dermatocorticosteroiden bij kinderen (gebaseerd op de 50ste percentiel voor lengte en gewicht) voor de leeftijd van 3 maanden (mn) tot 12 jaar (jr) en volwassenen^{11,12}

	3 mn	6 mn	12 mn	18 mn	2 jr	3 jr	4 jr	5 jr	7 jr	10 jr	12 jr	volwassen
Gelaat en nek	1	1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,75	2	2	2,5	2,5	2,5
Arm (inclusief hand)	1	1	1,25	1,5	1,5	1,75	2	2	2,5	3	4	4
Romp (één zijde)	1	1,5	1,75	2	2	2,5	2,75	3	3,5	4	5	7
Billen	0,5	0,5	0,5	0,75	1	1	1	1	1,5	1,5	2	7 (billen en rug)
Been (inclusief voet)	1,25	1,5	2	2	2	2,5	3,5	3,5	4,5	6	7	8
Hele lichaam	8	9,5	12	13,25	13,5	16	19,25	20	24,5	30	36,5	40
Wekelijks aanbrengen in grammen (bij 1 d smeren)	28	33,2	42	46,3	47,2	56	67,3	70	85,7	105	127,7	140

Tabel 5 Aanbevolen maximaal toe te passen dermatocorticosteroiden, ingedeeld naar sterkteklasse dermatocorticosteroid per week, in grammen respectievelijk bij kinderen < 2 jaar, kinderen > 2 jaar en volwassenen^{3,4,10}

Bron	1	2	3	4
NHG-Standaard Constitutioneel eczeem, 2006	30; 60; geen beperking	30; 60; 100	Uitsluitend als crisismanagement; 50; 100	
Farmacotherapeutisch kompas	30; 30-60; niet vermeld	30; 30-60; 60	Uitsluitend als crisismanagement; uitsluitend als crisismanagement; 60	
Groninger formularium, 1998	30; 30-60; 100	30; 30-60; 100	Uitsluitend als crisismanagement; uitsluitend als crisismanagement; 100	

deling van de acute fase, waarbij de laesies zijn verdwenen, intermitterend een lage dosis van anti-inflammatoire dermatocorticosteroïd aanbrengt op de laatst actieve huid (voorkeursplaatsen) en emolliëns op de niet-laesionale huid.¹³ De rechtvaardiging voor deze behandeling is gestoeld op het feit dat normaal uitzijende huid bij patiënten met CE niet normaal is door de verstoorde barrièrefunctie, een subklinisch inflammatoir infiltraat en verhoogde expressie van de IgE-receptor op de langerhanscel in de huid. Gerandomiseerd dubbelblind onderzoek toont aan dat als men gedurende zestien weken tweewekelijks 0,05% fluticasonpropionaatcrème aanbrengt, dat dit relatief gezien in een 7,7 tot 5,8 langere exacerbatievrije periode resulteerde ten opzichte van emolliëns.^{14,15} Ook preventieve behandeling met 0,1% tacrolimuszalf, tweemaal per week gedurende 12 maanden, resulteerde in uitstel van exacerbaties (142 dagen ten opzichte van 15 dagen voor placebo) en vermindering van het aantal exacerbaties ten opzichte van placebo.¹⁶ Waarschijnlijk leidt een dergelijk smeerschema uiteindelijk tot een vermindering van de hoeveelheid gebruikte dermatocorticosteroïden, omdat er minder intensieve behandelingen nodig zijn door afname van het aantal exacerbaties.¹³

Bij mild tot matig CE waarbij langdurige behandeling nodig zal zijn, raden we aan het gebruik van corticosteroïdparende middelen te overwegen, te weten de calcineurine-inhibitoren (pimecrolimus en tacrolimus). Deze moet men echter niet in de acute fase van het eczeem gebruiken, omdat dat klachten kan verergeren door irritatie, roodheid en branderigheid. Combinatietherapie van intermitterend gebruik van dermatocorticosteroïden en calcineurine-inhibitoren kan uitkomst bieden. We weten echter nog niet wat de langetermijneffecten van calcineurine-inhibitoren zijn.

Kortdurende orale immunosuppressieve behandeling van een exacerbatie kan plaatsvinden met orale corticosteroïden. Deze therapie kan men gedurende twee tot vier dagen inzetten als een pulstherapie of in een afbouwschema gedurende twee tot vier weken.¹⁷ Langdurige systemische behandeling met orale corticosteroïden is niet aan te raden. Voor langdurige behandeling met een oraal immunosuppressivum is onder andere ciclosporine A veilig en effectief gebleken voor gebruik bij ernstig CE bij volwassenen en kinderen ouder dan twee jaar.^{6,17} We adviseren systemische immuunsuppressiva zoals ciclosporine A alleen binnen de gespecialiseerde centra voor te schrijven.

BIJWERKINGEN VAN DERMATOCORTICOSTEROÏDEN

Toepassing van dermatocorticosteroïden kan leiden tot lokale en systemische bijwerkingen. De kans op bijwerkingen wordt onder andere bepaald door de gebruikte klasse van het dermatocorticosteroïd, het toegepaste vehiculum, het gebruik van penetratiebevorderende stoffen, het toepassen van occlusie, de aangebrachte hoeveelheid en plaats, de mate van verstoorde huidbarrièrefunctie (lees: de ernst van het eczeem) en de duur van de behandeling. Bij kinderen spelen de leeftijd, het gewicht en de lengte ook een rol.

Lokale bijwerkingen

Lokale bijwerkingen zijn atrofie van de huid, optreden van teleangiectasiën in de huid, striae, maskering van schimmelinfecties, periorale en periorbitale dermatitis. Andere voorkomende lokale bijwerkingen zijn steroïdegeïnduceerde rosacea of acne, hypopigmentatie, hypertrichose, purpura, verergering van huidinfecties, vertraagde wondgenezing, contactallergie en gluteale granulomen bij luierdermatitis. Patiënten vrezen vaak atrofie van de huid, maar in de praktijk blijkt dat niet vaak voor te komen. Een cross-sectioneel observationeel onderzoek vergeleek de huid van zeventig kinderen, die langdurig dermatocorticosteroïden gebruikten uit de klasse 1 tot en met 3, met die van een controlegroep en keek naar het voorkomen van atrofie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 3,2 jaar en ze gebruikten gemiddeld 10,6 maanden dermatocorticosteroïden. De huid van de ingesmeerde kinderen was niet dunner, ook al gebruikten zij genoeg dermatocorticosteroïden om continu eczeemvrij te blijven.¹⁸ Bij een klinische trial, een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek en safety trial heeft men aangetoond dat fluticasonpropionaat noch bij kinderen, noch bij volwassenen huidatrofie veroorzaakt. Folliculitis en pustels zag men wel vaker (8,5%). Het tweemaal daags aanbrengen van 0,1% bètamethasonvaleraatcrème en 0,1% hydrocortisonbutyraatcrème veroorzaakt een gemiddelde daling van dikte van de huid van respectievelijk 15-16% en 13%.¹⁹

Risico op systemische bijwerkingen

Bij sterke absorptie van dermatocorticosteroïden kunnen systemische bijwerkingen optreden.⁴ De huid van kinderen is niet dunner dan die van volwassenen, maar kinderen hebben een grotere kans op systemische bijwerkingen door hun relatief grote lichaamsoppervlak, waardoor er een ongunstige verhouding ontstaat tussen het lichaamsoppervlak en gewicht.^{3,4}

De kans op systemische bijwerkingen is het grootst in de acute fase van de behandeling, waarbij er vaak sprake is van een verminderde huidbarrièrefunctie.

Uit een observationeel onderzoek bij volwassenen bleek dat vooral bij patiënten met ernstig CE in de acute fase van de behandeling door de gestoorde huidbarrièrefunctie suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras kan optreden bij aanbrengen van 20-30 gram 0,05% clobetasolpropionaatzalf of 20-30 gram 0,1% bètamethasonvaleraatzalf.²⁰ Dat bij gebruik van 0,05% clobetasolpropionaatzalf suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras kan optreden, heeft men reeds eerder beschreven. In de onderhoudsfase van de behandeling ziet men doorgaans geen suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras bij gebruik van minder dan 50 gram 0,05% clobetasolpropionaatzalf per week of minder dan 100 gram 0,1% bètamethasonvaleraatzalf per week.²¹⁻²⁴

In de acute fase van de behandeling bleek er overigens geen suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras op te treden tijdens het gebruik van 0,005% fluticasonpropionaatzalf.²⁰ Dit zien we ook bij andere onderzoeken.^{19,25} Een mogelijke verklaring vinden we in de systemische biologische beschikbaarheid na toepassing op de huid van fluticasonpropionaatzalf

of -crème, die zeer laag is door de beperkte absorptie door de huid en vanwege het uitgebreide *first-pass*-metabolisme in de lever. Voor mometasonfuroaatzalf geldt ook dat de systemische biologische beschikbaarheid o nadert.^{5,26-29}

In de literatuur vinden we geen aanwijzingen voor omkeerbare afwijkingen van de hypothalamus-hypofyse-bijneras bij normaal gebruik van dermatocorticosteroiden.⁶ Wij adviseren om bij kinderen geen klasse 4-dermatocorticosteroiden voor te schrijven.

CORTICOFOBIE EN COMPLIANCE

Corticofobie, in het bijzonder voor dermatocorticosteroiden, komt bij 60-73% van patiënten met CE of verzorgers van patiënten voor.^{2,30} Nederlandse cijfers zijn niet bekend – hier doet men op dit moment onderzoek naar. In een Brits onderzoek geeft 72,5% van de patiënten of hun verzorgers aan zich zorgen te maken over het gebruik van dermatocorticosteroiden, hetgeen bij 24% leidt tot staken van de therapie. Angst voor een dunne huid was de meest voorkomende oorzaak voor de corticofobie. Tevens waren patiënten of hun verzorgers vaak niet in staat een dermatocorticosteroid in de juiste sterkteklasse in te delen. Zo classificeerde bijvoorbeeld 31% van de patiënten die hydrocortison gebruikten dit als sterk of matig sterk, of als onbekende klasse.³⁰ Onderzoek toonde aan dat patiënten minder therapietrouw zijn bij het gebruik van dermatocorticosteroiden, dan bij gebruik van orale corticosteroiden bij de behandeling van handeczeem. Na 3 weken bleek 78% van de patiënten de dermatocorticosteroiden volgens voorschrift te gebruiken, tegen 94% bij gebruik van orale corticosteroiden. Na 12 weken gebruik van de dermatocorticosteroiden was dit percentage gedaald naar 42%. De patiënten rapporteerden zelf echter een therapietrouw van meer dan 90%.³¹ De onderzoekers geven geen verklaring voor de slechte therapietrouw.

Als er onder de verzorgers sprake is van corticofobie, worden kinderen met CE vaak onderbehandeld.¹⁸ De verzorgers zijn vooral bang dat de huid dunner wordt.

Angst voor dermatocorticosteroiden blijkt samen te hangen met de hoeveelheid informatie die patiënten van professionals krijgen.² Een gebrek aan informatie vertoont een directe correlatie met corticofobie. Vooral inconsequente informatie over de te gebruiken hoeveelheid, de te behandelen gebieden en de duur van de behandeling veroorzaakt veel onrust. Mogelijk ligt corticofobie onder professionals ten grondslag aan de inconsequente informatievoorziening. Daarnaast blijken patiënten met CE vaak te worden beïnvloed door negatieve adviezen van familieleden, vrienden en kennissen, waarbij misvattingen over dermatocorticosteroiden een belangrijk rol spelen. Men dient zich te realiseren dat zorgen over het gebruik van dermatocorticosteroiden ook kunnen voorkomen bij patiënten die therapietrouw zijn. Dit kan zich uiten in een (te) snelle afbouw van de therapie. Het is daarom aan te bevelen om de zorgen en angsten over de behandeling te bespreken.² De VTE en uitleg over afbouwschema's kunnen zowel voor de patiënt en zijn verzorgers, als de betrokken professionals effectieve hulpmiddelen zijn. ■

Dit nascholingsartikel is de eerste aflevering van de serie Dermatologie.

LITERATUUR

- 1 Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94.
- 2 Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenay AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011;165:808-14.
- 3 Farmacotherapeutisch Kompas. Dermatocorticosteroiden. www.fk.cvz.nl. Pagina bezocht op 21-2-2012.
- 4 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn Dermatocorticosteroiden. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2000.
- 5 Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology. Volume Two*. Jackson S, Nesbitt L Jr (Eds.). Glucocorticosteroids. China: Elsevier; 2012:2075-87.
- 6 Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. Richtlijn constitutioneel eczeem. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg, 2006.
- 7 UpToDate. General principles of dermatologic therapy and topical corticosteroid use. www.uptodate.com. Pagina bezocht op 21-2-2012
- 8 UMC Utrecht Digitaal Eczeem Centrum <http://www.umcutrecht.nl/sub-site/Eczeem-kinderen/eczeem/Behandeling/Behandeling+van+eczeem/Afbouwschema's/Basis-schema.htm>
- 9 Finlay AY, Edwards PH, Harding KG. 'Fingertip unit' in dermatology. *Lancet* 1989;2:155.
- 10 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Constitutioneel Eczeem. www.nhg.artsennet.nl. Pagina bezocht op 15-3-2012. Utrecht: NHG, 2006.
- 11 Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998;138:293-6.
- 12 Long CC, Finlay AY. The finger-tip unit – a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16:444-7.
- 13 Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-8.
- 14 Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367.
- 15 Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:528-37.
- 16 Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008;63:742-50.
- 17 Bussmann C, Bieber T, Novak N. Systemic therapeutic options for severe atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:205-19.
- 18 Hong E, Smith S, Fischer G. Evaluation of the atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients. *Pediatr Dermatol* 2011;28:393-6.
- 19 Korting HC, Schollmann C. Topical fluticasone propionate: intervention and maintenance treatment options of atopic dermatitis based on a high therapeutic index. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:133-40.
- 20 Van Velsen SG, Haec IM, Bruijnzeel-Koomen CA. Percutaneous absorption of potent topical corticosteroids in patients with severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:911-3.
- 21 Allenby CF, Main RA, Marsden RA, Sparkes CG. Effect on adrenal function of topically applied clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J* 1975;4:619-21.
- 22 Carruthers JA, August PJ, Staughton RC. Observations on the systemic effect of topical clobetasol propionate (Dermovate). *Br Med J* 1975;4:203-4.
- 23 Cornell RC, Staughton RB. Six-month controlled study of effect of desoximetasone and betamethasone 17-valerate on the pituitary-adrenal axis. *Br J Dermatol* 1981;105:91-5.
- 24 Wilson L, Williams DI, Marsh SD. Plasma corticosteroid levels in outpatients treated with topical steroids. *Br J Dermatol* 1973;88:373-80.
- 25 Chu AC, Munn S. Fluticasone propionate in the treatment of inflammatory dermatoses. *Br J Clin Pract* 1995;49:131-3.
- 26 CBG-MEB. Samenvatting van de productkenmerken. Cutivate. www.cbg-meb.nl; CBGMeb, 2009. Pagina bezocht op 15-3-2012.
- 27 CBG-MEB. Samenvatting van de productkenmerken. Mometasonfuroaat. www.cbg-meb.nl; CBGMeb, 2012. Pagina bezocht op 15-3-2012.
- 28 Farmacotherapeutisch Kompas. Glucocorticoiden. www.fk.cvz.nl. Pagina bezocht op 21-2-2012.
- 29 Farmacotherapeutisch Kompas. Corticosteroiden. www.fk.cvz.nl. Pagina bezocht op 21-2-2012.
- 30 Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000;142:931-6.
- 31 Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, Carroll CL, Johnson K, Manuel J, et al. Adherence with topical treatment is poor compared with adherence with oral agents: implications for effective clinical use of topical agents. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S235-S236.

Zwemmersjeuk, souvenir uit sloot en plas

Casus

Simone, 53 jaar, zwemt elke zomer in de zwembijver in haar tuin. Halverwege juni kreeg ze 's ochtends opeens heftige jeuk over het hele lijf. Het duurde niet lang of haar hele lichaam, uitgezonderd het hoofdhalsgebied, zat onder de rode, hier en daar confluierende, papels. De jeuk bleef nog twee weken op sterkte, nam in de derde week af en verdween vervolgens, evenals de dermatitis. Nu heeft de dermatitis af en toe nog een kleine opleving. Het is dan een veel kleiner gelokaliseerd gebied, altijd op een plek waar haar badpak de huid afdekt. De diagnose was aanvankelijk niet bekend bij de patiënte en huisarts.

Barend, een gezonde huisarts van 38 jaar, besloot eind augustus riet te ruimen in de sloot langs zijn tuin. Gewapend met liesbroek en riek stapte hij de sloot in. Bij het poltrekken raakten zijn blote armen regelmatig tot aan zijn oksels in het slootwater. Na het werk merkte hij dat zijn armen prikten. Er verschenen rode puntjes op zijn armen. Die avond ontstonden er grote groepen papels. Het werden grote plakaten van samenvloeiende, heftig jeukende urticaria. Die nacht nam hij een antihistaminicum en smeerde zijn armen in met mentholgel. Het mocht niet baten. De jeuk teisterde onafgebroken zijn armen. Ten einde raad nam hij 30 mg prednison. Ook dit hielp niet. De heftige jeuk bleef nog drie dagen. Daarna werden de papels wat stugger en veranderden in blaasjes. Na een week verdween de jeuk definitief. De blaasjes bleven nog bijna drie weken aanwezig en zelfs na twee maanden waren er hier en daar nog rode plekkjes te zien.

Beide verhalen maken de diagnose zwemmersjeuk zeer waarschijnlijk



rietsnijders en fuikvissers. Er ontstaat een immunologische reactie op de parasiet en die gaat gepaard met roodheid, rode vlekjes, papels, vesikels en vaak ondraaglijke jeuk. Kwallencreme (octyl methoxycinnamaat en zinkoxide) zou beschermen tegen cercariën.

Zwemmersjeuk komt geleidelijk meer voor in Nederland. De diagnose is gemakkelijk te stellen. Een zorgvuldige anamnese staat daarbij centraal. Symptoombestrijding lijkt, met name bij de ernstige gevallen, niet al te veel soelaas te bieden. Preventie lijkt een betere optie. ■

LITERATUUR

- 1 Kolarova L, Horak P, Skirnisson K, Mareckova H, Doenhoff M. Cercarial dermatitis, a neglected allergic disease. Clin Rev Allergy Immunol 2012; aug 23 (Epub ahead of print).
- 2 Schets FM, Lodder WJ, de Roda Husman AM. Onderzoek van slakken en recreatiewater vullen elkaar aan bij problemen met zwemmersjeuk. Infectie Bulletin 2009 20 2025.
- 3 Schets FM, Lodder WJ, van Duynhoven YTHP, de Roda Husman AM. Cercarial dermatitis in the Netherlands caused by Trichobilharzia spp. J Water Health 2007;101:91-7.
- 4 Wulff C, Haeberlein S, Haas W. Cream formulations protecting against cercarial dermatitis by Trichobilharzia. Parasitol Res 200n 10;91-7.
- 5 Van Donk E, Collé C. Cercariën-dermatitis, een mogelijke complicatie bij toepassing van actief biologisch beheer in zwemwater. H₂O 1988;24:696-9.
- 6 Kijk voor patiënteninformatie over zwemmersjeuk op www.thuisarts.nl/zwemmersjeuk.

BESCHOUWING

Zwemmersjeuk komt in Europa steeds meer voor. De heftig jeukende dermatitis wordt veroorzaakt door cercariën, de larven van een in watervogels levende platworm. De larve kruipt de huid van zwemmers binnen en veroorzaakt daar een allergische reactie. De diagnose is gemakkelijk te stellen op symptomen (heftig jeukende dermatitis) en zorgvuldige anamnese (zwemmers, rietsnijders, vissers). Bij huiduitslag in het late voorjaar of de vroege herfst vraagt u wellicht niet altijd of iemand recent nog heeft gezwommen. Deze casus is een pleidooi voor een zorgvuldige anamnese bij een apart dermatologisch fenomeen. De diagnose kan leiden tot preventie van andere gevallen.

Zwemmersjeuk is een parasitaire huidinfectie met de larve (cercarie) van de *Trichobilharzia ocellata*. De mens is voor de cercariën een niet-specifieke gastheer. De cercarie sterft direct nadat hij de menselijke huid is binnengedrongen. In 2003 en 2004 betrof 40% van de gemelde watergerelateerde gezondheidsklachten in Nederland huidproblemen. In 2005 ging het al om 59%. In dat jaar betrof 55% van alle watergerelateerde klachten zwemmersjeuk.

De eerste verschijnselen van de cercariën dermatitis ontstaan direct tot twee dagen na blootstelling aan besmet water. De huidafwijkingen lijken vooral op te treden op plaatsen waar natte zwemkleding langdurig tegen de huid heeft gezeten. De duur van de blootstelling speelt een rol. Denk aan

NHG, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht/Gezondheidscentra Maarssenbroek, Maarssen: R.P.H. Beijaert, huisarts/wetenschappelijk medewerker NHG • Correspondentie: r.beijaert@gcmbroek.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

'Je kunt van zelfmanagement bij COPD een krachtig wapen maken'

In januari promoveerde Erik Bischoff cum laude op zijn proefschrift *Self-management of COPD and its exacerbations*. In een interview vertelt hij over zijn onderzoeksbevindingen, de implementatie daarvan en het belang voor het werk van de huisarts.

Vrouw geen interesse, Bischoff wel

Gevraagd naar het voortraject van zijn onderzoek vertelt Bischoff: 'Ik had al gezondheidswetenschappen gestudeerd in Nijmegen en ben pas daarna geneeskunde gaan doen. Maar door die eerste studie bleef mijn belangstelling voor wetenschap bestaan. Mijn vrouw heeft dezelfde achtergrond, maar was wat verder in het traject dan ik. Het was dan ook aan haar dat de vraag werd voorgelegd of ze belangstelling had voor dit onderzoek. Zij had dat niet, maar ik wel! Allereerst omdat het de combinatie bood van huisartsgeneeskunde en wetenschappelijk onderzoek, maar ook omdat het onderwerp me aantrok. En dat laatste niet zo zeer omdat het COPD betrof, maar wel omdat het ging om een chronische ziek-

te. Hoe kun je de patiënt helpen bij de dagelijkse confrontatie met zijn klachten? Hoe versterk je diens eigen kunnen? Zo worden we hier in Nijmegen ook opgeleid: met de focus op wat de patiënt zelf belangrijk vindt en op *shared decision making*. Ik solliciteerde dus en kon eigenlijk meteen beginnen.'

Dalende prevalenties

Huisartsen krijgen natuurlijk heel vaak COPD in hun praktijk te zien, maar een opvallende constatering van Bischoff is toch dat de prevalenties van bij de huisarts bekende COPD en COPD-exacerbaties in de afgelopen decennia lijken te dalen (behalve bij vrouwen, die een 'in-haalslag' maken). Heeft Bischoff hiervoor een verklaring? 'Ik heb teruggekeken naar de huisartsengegevens uit een heel lange periode en het is dan lastig om verbanden te leggen. Maar het gegeven dat de prevalentie van door de huisarts gediagnosticeerde COPD daalt, terwijl die bij vrouwen juist stijgt, wijst in de richting van het rookgedrag. Zo'n veertig jaar geleden gingen veel meer vrouwen roken. Anderzijds nam in de afgelopen decennia het totale percentage rokers af. Overigens mag de prevalentie wel dalen, toch wordt nog steeds een piek verwacht: het aantal bij de huisartsen bekende COPD-patiënten is slechts het topje van de ijsberg. COPD zal over zo'n tien á twintig jaar een van de belangrijkste doodsoorzaken zijn in Nederland.'

Zelfmanagement uit Canada

De copromotoren hadden al een studiereis gepland naar Canada en Bischoff kon in het begin van zijn onderzoek meteen daarbij aanhaken. 'In Montreal was al heel veel gedaan met zelfmanagement en wij hebben hun programma *Living Well with COPD* hierheen gehaald en aan de Nederlandse situatie aangepast. Het onderzoek naar de effecten van dit zelfmanagementprogramma vormde de start en afsluiting van mijn promotietraject. In een experiment volgden we de patiënten twee jaar en omdat ik soms op resultaten moest wachten, heb ik tussendoor andere deelonderwerpen opgepakt.'

Bischoff heeft ook een poosje in Canada gewerkt. 'Daar heb ik de aanpak bij

het zelfmanagementprogramma geleerd in de tweede lijn, maar nu proberen zij het naar de eerste lijn te halen in navolging van ons.'

Veel exacerbaties onbekend

Een van de uitkomstmaten van het Nederlandse onderzoek naar de werkzaamheid van het Canadese zelfmanagementprogramma was het gedrag van patiënten tijdens COPD-exacerbaties. Bischoff: 'Maar hoe moesten we dat meten? We wisten dat we in huisartsendossiers niet de juiste aantallen exacerbaties zouden kunnen terugvinden. Patiënten weten namelijk vaak niet goed hoe ze de verergering van hun klachten moeten duiden. Dat kan heel geleidelijk gaan en dan niet goed worden opgemerkt. Of ze denken dat het vanzelf wel weer over zal gaan. Bovendien weten patiënten vaak niet wat ze moeten doen; het is kennelijk niet vanzelfsprekend dat ze naar de dokter moeten als hun klachten verergeren. Meer dan de helft van de exacerbaties is dan ook niet bekend bij de huisarts.'

Bellen met Texas

Om zicht te krijgen op het verloop van de klachten en de acties die patiënten ondernemen is een belsysteem ontwikkeld, 'TEXAS' genaamd. Bischoff: 'Elke twee weken vond een automatisch telefoontje plaats op een vast tijdstip dat de patiënt zelf kon kiezen. Het ging om maar een paar vraagjes en het kostte slechts een paar minuten. Maar die telefoontjes leverden meer gegevens op dan de gebruikelijke dagboekjes, die we tegelijkertijd ter controle lieten "meelopen". Bovendien bleken de gegevens heel betrouwbaar. Die gaven niet alleen zicht op de manier waarop de klachten veranderden, maar ook op de manier waarop de patiënt daarmee omging. Dat leverde belangrijke gegevens op voor het meten van het effect van zelfmanagement.'

Actieplan in stappen

Een belangrijk deel van het zelfmanagementprogramma is een actieplan bij exacerbaties. Stapsgewijs komt dit erop neer dat als de klachten verergeren, de patiënt eerst zijn luchtwegverwijder moet ophogen. Treedt daardoor niet bin-



nen een paar daar dagen verbetering op, dan moet worden overgegaan op prednisolon of – als er ook koorts of verkleurd sputum is – op antibiotica. Bischoff: ‘Zo’n actieplan is echter maatwerk, waarbij ook ademhalings- en kuchttechnieken en het vermijden van uitlokkende factoren kunnen horen. In Canada hadden de patiënten prednisolon en een antibioticum in huis. Je kunt ook met de patiënt afspreeken direct naar de huisarts te gaan als het ophogen van de luchtwegverwijder niet helpt. De huisarts beslist dan of moet worden overgegaan op andere middelen. Toch zou je een door de wol geveerde patiënt ook hier alle medicatie op voorhand kunnen geven.’

Bischoff heeft uiteraard gemeten wat het effect van dit actieplan was op de exacerbaties. ‘Deze duurden gemiddeld vijf dagen korter, dus dat was prachtig!’

Recente ontwikkelingen

Het onderzoek startte in 2005, dus voordat praktijkondersteuners op grote schaal de zorg rond COPD op zich hadden genomen. Denkt Bischoff dat dit van invloed is op zijn onderzoeksbevindingen? ‘Toen wij startten, begon de geprotocolleerde COPD-zorg nog maar net. Hierbij ziet de praktijkondersteuner een of twee keer per jaar de patiënt en volgt dan een vast protocol; in ons zelfmanagementprogramma heb je in het begin een paar intensieve contacten en laat je de patiënt daarna wat meer los. Beide vormen van zorg waren destijds voor de praktijkondersteuner nog onbekend. Er is heel wat veranderd. De zorgstandaard COPD kent aan zelfmanagement een belangrijke plek toe binnen de geprotocolleerde zorg en stelt de patiënt centraal, niet de ziekte. Want elke patiënt is uniek in het ervaren van en omgaan met de klachten. Vanuit die gedachte is de huidige gestructureerde invulling van de contacten met de praktijkondersteuner verloren tijd, want met het simpelweg afwerken van lijstjes red je het niet. Een depressieve patiënt kan bijvoorbeeld meer baat hebben bij verwijzing naar een psycholoog dan bij een optimale instelling op medicatie. Wellicht spelen acceptatie van de ziekte of het omgaan met de beperkingen daarvan bij deze patiënt een

rol. Een zelfmanagementprogramma kan een sterk wapen zijn om dit boven tafel te krijgen.’

Bischoff vervolgt: ‘Inmiddels is aangetoond dat zelfmanagement bij COPD meer effect heeft als het volledig is ingebed in de praktijkorganisatie, als alle zorgverleners erbij betrokken zijn, als richtlijnen het ondersteunen en als er een informatiesysteem is waarmee de patiënt kan worden gevolgd. Zo zien we dat de knelpunten waar wij tegenaan liepen tijdens ons onderzoek, in de ontwikkelingen om ons heen worden opgepakt. Ik denk dat het experiment uit mijn onderzoek daaraan een belangrijke bijdrage heeft geleverd.’

En nu de praktijk

Bischoff heeft niet stilgezeten als het gaat om de implementatie van zijn onderzoeksresultaten. ‘Drie jaar geleden is in de regio Arnhem de hele DBC volgens het chronische zorgmodel vormgegeven, met als rode draad ons zelfmanagementprogramma. Het *Living well*-programma* is geheel gedigitaliseerd en dus bereikbaar voor zowel de patiënt als de praktijkondersteuner. Het voordeel van die website is dat de patiënt thuis nog eens rustig kan nakijken wat is besproken. Vroeger werkten we met vier boekjes waarin heel veel informatie stond; nu kan de praktijkondersteuner een paar paginaatjes uitprinten en meegeven of naar de website verwijzen. De *usual care* van acht jaar geleden is daar nu dus eigenlijk geheel vervangen door de zorg zoals ik die voor ogen had. Ook andere regio’s hebben interesse voor deze aanpak, dus het is een olievlek die zich verspreidt.’

Maar er is meer. ‘De zorggroep in Nijmegen wilde ook iets doen met zelfmanagement, maar dan generiek. Dan gaat het dus niet alleen om COPD, maar ook om diabetes en cardiovasculaire aandoeningen. De aanpak is hier niet gericht op het implementeren van een specifiek zelfmanagementprogramma, maar op het klaarstomen van het gehele team van hulpverleners in het begeleiden van zelfmanagement. Dat alles gezien vanuit het perspectief van de patiënt. Die generieke aanpak vind ik terecht, want zelf-

management raakt aan elke chronische aandoening.’

Gedragsverandering kost tijd...

Bischoff geeft ook onderwijs over zelfmanagementondersteuning bij COPD. ‘Ik kwam er gaandeweg achter dat veel zorgverleners denken dat ze het wel kunnen. Maar wij vragen om de protocollen wat meer los te laten en dat blijkt soms lastig. Daarvoor is gedragsverandering nodig en dat vergt tijd, net als bij patiënten. Scholing is daarbij belangrijk, niet alleen voor praktijkondersteuners, maar ook voor huisartsen en andere zorgverleners. En die scholing moet na een tijdje worden herhaald om ervoor te zorgen dat het effect beklijft.’

Een goede begeleiding van praktijkondersteuners is hoe dan ook belangrijk. ‘We hebben in de regio Arnhem gekeken waarom sommige patiënten minder baat hebben bij zelfmanagementondersteuning en daarbij bleken praktijkondersteuners een belangrijke rol te hebben. We kunnen er niet zomaar van uitgaan dat zij het klakkeloos kunnen; daar is meer voor nodig.’

Na de promotie

Bischoff praktiseert nu twintig uur per week. ‘Daarnaast ben ik nog twaalf uur per week betrokken bij onderzoek. Mijn lijn is nu echt de COPD-zorg en dan vooral het zelfmanagement daarbij. Mijn nieuwste project is de ontwikkeling van een programmaatje waarbij de patiënt, al naar gelang de behoefte, dagelijks, wekelijks of tweewekelijks zijn klachten op een smartphone invoert. Het programmaatje berekent vervolgens de kans op exacerbaties en geeft gerichte behandelingsadviezen. Het is dus heel geschikt voor het ondersteunen van zelfmanagement. Bovendien is het gekoppeld aan de praktijk, dus de praktijkondersteuner kan de patiënt volgen en ingrijpen als iemand uit de bocht vliegt. Het bestuderen bij wie we op welke manier het best zelfmanagement kunnen ondersteunen, dat is de kant die het op zou moeten gaan.’ ■

Ans Stalenhoef

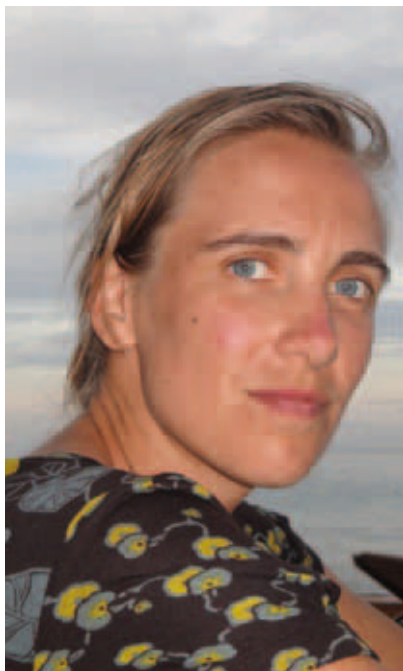
*zie: www.beterlevenmetcopd.nl



Screening

Van de week haalde ik een jonge vrouw met haar moeder uit de spreekkamer. Ze zagen er allebei gezond uit maar keken zorgelijk. De assistente had als reden van de afspraak 'klachten' genoemd. In de spreekkamer vertelde de dochter dat haar broer recent de diagnose Pfeiffer had gekregen. Daarnaast had hij nog een ander virus waarvan ze de naam was vergeten. Moeder en dochter wilden zich beiden op deze virussen laten testen. Ze maakten zich zorgen. Wie weet hadden zij het ook wel, want ze hadden klachten. Ze waren allebei erg moe de laatste tijd. En duizelig. Daarnaast wilde de moeder ook een totaal bloedonderzoek om te kijken of ze gezond was. 'Want je weet het maar nooit,' zei ze ongerust.

Nee, je weet het inderdaad nooit. Ook na de uitslag van het magische bloedonderzoek niet. Maar leg dat maar eens uit. De opvatting dat ook mensen eens in de zoveel tijd een APK-keuring moeten ondergaan, leeft bij veel patiënten. Voorkomen is beter dan genezen is de onderliggende gedachte. Dat een gezonde leefstijl veel meer ellende voorkomt



dan je onnodig begeven in de medische wereld is een boodschap die ik niet goed krijg overgedragen. Iedere week heb ik minstens één à twee gesprekken met gezonde 'patiënten' over het verrichten van aanvullend onderzoek. Onderzoek naar ziekten waar ze geen last van hebben maar wel bang voor zijn. De angst is vaak aangewakkerd door een gebeurtenis in de omgeving of door één van de vele medische televisieprogramma's. Vervolgens wordt er van alles opgezocht op internet. Ik ben altijd benieuwd waar mensen hun informatie vandaan halen. Helaas weten ze dat meestal niet meer. Maar wat ze gelezen hebben belooft niet veel goeds. Alleen verder onderzoek kan de ongerustheid wegnemen.

Dit vind ik altijd lastige consulten. Vaak zie ik het nut van verder onderzoek niet in. Maar de patiënt heeft er al zijn hoop op gevestigd. Hij is bang dat hij iets ernstigs onder de leden heeft. Als dokter daarentegen ben ik juist bang dat hij niets heeft, maar dat ik wel een afwijkende uitslag terugkrijg waarvan ik niet weet wat ik ermee moet. Daar word ik onzeker van. Voor je het weet, volgt nog een reeks van onderzoeken, een kuur medicijnen of een verwijzing naar een specialist. Niet vanwege een klacht maar vanwege een angst.

Toch is het niet mijn bedoeling om alle patiënten te overtuigen om geen vervolgonderzoek te doen. Zolang het onderzoek niet te ingrijpend of te duur is, vind ik het uiteindelijk hun eigen keuze. Nadat ik eerst duidelijk de voor- en nadelen van aanvullend onderzoek voor ze op een rijtje heb gezet. Soms heb ik het gevoel dat ik daarin te kort schiet. Het is lastig om een begrijpelijke uitleg te geven over abstracte begrippen zoals fout-positieven en de beperkingen van aanvullend onderzoek in het kader van screening bij gezonde mensen. Het ingewikkelde verhaal van de dokter is veel minder indrukwekkend dan het verhaal van de buurman die uit het niets kanker bleek te hebben. De ongerustheid blijft. Uiteraard is het als huisarts je taak om die ongerustheid te bespreken. Maar ook wanneer het lukt om de angst te relativeren, blijft de

wens voor verder onderzoek regelmatig overeind. 'Want het is toch fijn om te weten dat alles goed is.'

Dat was ook het argument van de moeder en dochter in mijn spreekkamer. Ze waren niet meer bang om de ziekte van Pfeiffer te hebben of ooit te hebben gehad. Maar ze wilden het wel graag weten. Ook al gingen de kosten van het onderzoek van hun eigen risico af. Verder bloedonderzoek bij de moeder heb ik kunnen voorkomen door eerst een preventieconsult aan te bieden. Was mijn uitleg toch niet helemaal voor niets geweest. Ik deed de la met de aanvragen voor laboratoriumonderzoek open. De blik in de ogen van de moeder leek veel op die van kleine kinderen die een ballon mogen uitzoeken aan het einde van een consult. De beloning! Vrolijk verlieten ze mijn spreekkamer. Ik bleef nog wat peinzend voor me uit staren. Waarom kunnen we allemaal zo moeilijk omgaan met onzekerheid? We zijn een maatschappij van controlfreaks geworden. Ik besloot er niet langer over na te denken. ■

Siri Visser

Siri Visser is waarnemend huisarts.

KENNISTOETS: VRAGEN

Mevrouw Sandberg, 27 jaar, is drie dagen geleden bevallen van een gezonde zoon. Haar echtgenoot belt zondagochtend namens haar de huisartsenpost, omdat zijn vrouw zich minder fit voelt en koorts heeft (38,5°C). De dienstdoende huisarts gaat op huisbezoek. Mevrouw Sandberg blijkt flink te vloeien en de lochia ruiken vies. De huisarts stelt de diagnose endometritis en schrijft amoxicilline 3 dd 500 mg voor in combinatie met metronidazol 3 dd 500 mg, beide gedurende zeven dagen. De huisarts spreekt af dat morgen de eigen huisarts bij mevrouw Sandberg langskomt voor controle.

1. **Metronidazol is in dit geval geïndiceerd.**
2. **Een controle na 24 uur is in dit geval geïndiceerd.**

Mevrouw Sandberg vraagt of zij de borstvoeding moet staken.

3. **Borstvoeding mag bij deze combinatie van medicatie doorgegeven worden.**

Bij mevrouw Overmars, 64 jaar, is osteoporose geconstateerd aan de hand van onderzoek naar aanleiding van een recente heupfractuur. Zij wil nu graag meer weten over behandeling met bisfosfonaten. De huisarts zegt dat door deze medicijnen de botdichtheid toeneemt, waardoor de kans op het krijgen van een (nieuwe) fractuur vermindert. Mevrouw Overmars voelt er wel wat voor. De huisarts geeft een recept mee voor een combinatietherapie van alendroninezuur en calciumcarbonaat in adequate dosering. De huisarts adviseert om alendroninezuur (1) op een volle maag in te nemen, bijvoorbeeld een half uur na het ontbijt..

4. **Alendroninezuur/calciumcarbonaat is het bisfosfonaat van eerste keus.**
5. **Het advies na 1 is correct.**

De heer Ramdani, een adipeuze man van 57 jaar, komt bij de huisarts met klachten van moeheid, hoesten en kortademigheid. Bij onderzoek vindt de huisarts een bloeddruk van 150/80 mmHg, en een reguliere pols van 92 slagen/min. Over de longen hoort hij beiderzijds basaal weghoestbare crepitaties en een verlengd expirium. De huisarts overweegt bij de heer Ramdani de diagnose hartfalen en laat aanvullend onderzoek verrichten. Het ECG is niet afwijkend. De spiegel natriuretisch peptide (BNP) is niet verhoogd en de thoraxfoto laat geen afwijkingen zien. Op basis van deze gegevens acht de huisarts de diagnose hartfalen erg onwaarschijnlijk. Deze conclusie is gerechtvaardigd op basis van:

6. **De normale X-thorax;**
7. **Het normale ECG;**
8. **De normale spiegel natriuretisch peptide (BNP).**

Op het telefonisch spreekuur belt de vader van Tom, een jongen van 8 jaar. Hij is geschrokken, want Tom had vanochtend een 15 cm lange witte worm bij zijn ontlasting. Na verdere heteroanamnese stelt de huisarts vast dat het hier waarschijnlijk om een spoelworminfectie gaat. Ze zegt dat ze een recept mebendazol zal geven voor Tom, in de dosering 100 mg ineens en na 14 dagen opnieuw 100 mg ineens, zo nodig iedere 14 dagen herhalen.

9. **Mebendazol is in dit geval het middel van voorkeur.**
10. **De voorgeschreven dosering is bij spoelwormen correct.**

De antwoorden staan op pagina 364.

De toetsvragen zijn afkomstig van de Landelijke Huisartsgeneeskundige Kennistoetsen van Huisartsopleiding Nederland • De vragen zijn altijd als juist/onjuist geformuleerd • De antwoorden worden verzorgd door de afdeling Implementatie van het NHG • Correspondentie over de vragen is mogelijk via: Secretariaat Huisartsopleiding Nederland, rubriek H&W, Postbus 20072, 3502 LB Utrecht of per e-mail: secretariaat@huisartsopleiding.nl.

Bloed ophoesten

WAT IS HET PROBLEEM?

Hemoptoë, oftewel bloed ophoesten, maakt de meeste patiënten ongerust omdat zij aan longkanker denken. De differentiaaldiagnose van hemoptoë is echter breed en in veel gevallen is er geen sprake van een ernstige aandoening.^{1,2} Als huisarts vraag je je af welk onderzoek zinvol is en wanneer je kunt afwachten.

WAT MOET IK WETEN?

De meest voorkomende oorzaak voor hemoptoë in de huisartsenpraktijk is een acute infectie. In 60 tot 70% van de gevallen is een acute lageluchtweginfectie de oorzaak waarbij zowel virale als bacteriële verwekkers een rol kunnen spelen. Bij bronchitis of COPD-exacerbaties waarbij mensen veel en hard hoesten, hoest 40% van de patiënten al dan niet opgemerkt wat bloed op.³ Longkanker komt minder vaak voor maar is toch de tweede oorzaak voor hemoptoë. De kans op longkanker bij hemoptoë varieert tussen de 4 en 44%, afhankelijk van leeftijd, rookhistorie en begeleidende symptomen. In een groot Engels onderzoek werd bij 7,5% van de mannen en 4,3% van de vrouwen longkanker vastgesteld binnen 6 maanden na een eerste presentatie van hemoptoë aan de huisarts. De kans op longkanker nam sterk toe met de leeftijd: minder dan 1% bij mensen jonger dan 45, en meer dan 15% bij mensen ouder dan 75 jaar. De meeste gevallen van longkanker bij hemoptoë betreffen (ex)rokers, maar ook niet-rokers kunnen longkanker ontwikkelen.³ De hoeveelheid opgehoest bloed (streepje versus een theelepel bijvoorbeeld) is niet gerelateerd aan de oorzaak van hemoptoë.

Minder frequent voorkomende oorzaken voor hemoptoë zijn chronische infecties (bronchiëctasieën, tuberculose), auto-immuun ziekten als Morbus Wegener, en cardiovasculaire aandoeningen waaronder longembolieën en pulmonale hypertensie door bijvoorbeeld mitralisinsufficiëntie.

Bij kleine kinderen zijn acute infecties en aspiratie van een klein voorwerp de meest voorkomende oorzaken van hemoptoë.^{1,2}

WAT MOET IK DOEN?

Verifieer eerst of het werkelijk om hemoptoë gaat, dus bloed uit de lage luchtwegen, of dat het toch gaat om bloed uit het kno- of gastro-intestinale gebied (haematemesis). De patiënt geeft dit niet altijd duidelijk aan. De kleur van het bloed kan helpen: bij hemoptoë is dit vaak roze tot rood en bij haemate-

mesis bruin tot zwart. Een schuimende consistentie van het opgegeven bloed wijst meer op hemoptoë.²

Evalueer bij anamnese en lichamelijk onderzoek (hart, longen, kno-gebied en eventueel benen en perifere saturatie) aanwijzingen voor longkanker, chronische infectie en hartfalen. Vraag naar het aantal pakjaren roken, algemene symptomen als gewichtsverlies en kortademigheid en gebruik van bloedverdunners. Het meten van CRP en BNP in bloed kan helpen om respectievelijk pneumonie of hartfalen uit te sluiten. Hemoptoë heeft op zich een lage voorspellende waarde voor longembolie maar verwijst de patiënt bij het vermoeden daarvan; in dat geval is een D-dimeertest niet geschikt om longembolie veilig uit te sluiten. Vraag een thoraxfoto aan, tenzij het om een ongecompliceerde lageluchtweginfectie gaat bij een jonge patiënt. Het beleid na de thoraxfoto hangt af van de bevindingen. Een pneumonie bij hemoptoë rechtvaardigt een controlefoto na de antibiotische behandeling. Verwijs bij aanwijzingen voor hartfalen of een maligniteit. Een normale thoraxfoto sluit een maligniteit niet uit; ongeveer 5% van de mensen met hemoptoë en een normale thoraxfoto heeft toch longkanker.⁴ Verwijs rokers boven de 45 jaar met onverklaarde hemoptoë en een normale thoraxfoto daarom toch naar de longarts, of volg het beloop actief.

De term massale hemoptoë wordt gebruikt bij ophoesten van een grote hoeveelheid bloed (meer dan 200 ml). Hierbij vindt het bloeden vaak plaats uit een groter bloedvat en deze zeldzame presentatie is een indicatie voor een spoedverwijzing vanwege het risico op verstikking.

WAT MOET IK UITLEGGEN?

Bij hemoptoë bij een ongecompliceerde acute lageluchtweginfectie gaan de klachten vaak vanzelf over. Instrueer patiënten om terug te komen als zij bloed blijven ophoesten na de huidige episode van lageluchtweginfectie, of als er andere klachten ontstaan zoals kortademigheid of gewichtsverlies. Leg uit dat een thoraxfoto aanwijzingen kan opleveren voor aandoeningen van hart of longen, maar dat het onderzoek niet 100% betrouwbaar is om longkanker te vinden of uit te sluiten. ■

LITERATUUR

- 1 Bindels PJE, Lammers JWJ. Longziekten. Praktische huisartsgeneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2009.
- 2 Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. Am Fam Physician 2005;72:1253-60.
- 3 Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. BMJ 2007;334:1040.
- 4 Thirumaran M, Sundar R, Sutcliffe IM, Currie DC. Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified? Thorax 2009;64:854-6.

De rijbewijskeuring

WAT IS HET PROBLEEM?

Om een rijbewijs te verkrijgen of te behouden is soms een medische keuring van de bestuurder nodig. Keuringen behoren niet tot de basistaken van de huisarts, maar toch voert hij ze regelmatig uit. De keurende arts kan worden geconfronteerd met twee soorten formulieren: 'Eigen verklaring' (waarop één of meer afwijkende antwoorden zijn ingevuld door de patiënt) en 'Eigen verklaring met Geneeskundig verslag'. De laatste categorie betreft meestal 70-plussers die hun rijbewijs willen verlengen.

WAT MOET IK WETEN?

Een huisarts is bevoegd om rijbewijskeuringen te verrichten voor motor- en autorijbewijzen, al dan niet met aanhanger (rijbewijs A en B, al dan niet met E). Rijbewijskeuringen voor vrachtauto of bus (C, D) dienen altijd door een arts van een arbodienst te worden gedaan.

De KNMG raadt het keuren van eigen patiënten nadrukkelijk af. Een uitzondering hierop is het invullen van vragen naar aanleiding van een 'Eigen verklaring' omdat het hier feitelijke informatie betreft en geen oordeel over geschiktheid. Indien er ook een geneeskundig verslag nodig is, zoals bij de keuring voor 70-plussers, verwijst de huisarts naar een onafhankelijke collega.

Er zijn geen specifieke richtlijnen over het uitvoeren van een rijbewijskeuring. De precieze eisen voor verkrijgen of behouden van een rijbewijs staan beschreven in de 'Regeling eisen geschiktheid 2000'. Het is niet noodzakelijk om de inhoud van dit 24 pagina's tellende document in detail te kennen. Een keurend arts hoeft alleen informatie te geven over afwijken van de antwoorden op de 'Eigen verklaring' en de vragen van het 'Geneeskundig verslag' te beantwoorden. De arts van het CBR toetst vervolgens de gegevens die de keurend arts aanreikt en geeft het uiteindelijke oordeel over geschiktheid.

WAT MOET IK DOEN?

De keuring bestaat uit het doorlopen van de 'Eigen verklaring' en het zo nodig invullen van het 'Geneeskundig verslag'. Als het goed is, heeft de patiënt zelf al de 'Eigen verklaring' ingevuld. Dit is een waslijst vragen over (aanvallen van) bewustzijnsstoornissen, duizelingen, psychiatrische en/of neurologische ziekten, misbruik van middelen, oogaandoeningen, en interne ziekten als hypertensie, diabetes of longaandoeningen. Meestal wil men niet alleen weten of er nu iets aan de hand is maar ook of er in het verleden ooit een probleem is geweest. Toets of de patiënt deze vragen correct heeft ingevuld; stel bijvoorbeeld vragen als 'Gebruikt u medicijnen?' of 'Bent u ooit door een specialist behandeld?'. Raadpleeg het dossier indien mogelijk, met toestemming van de patiënt. Niet zelden zal blijken dat een patiënt die bijvoorbeeld metformine gebruikt niet invult dat hij diabetes heeft omdat hij de controles en me-

dicatie vooral preventief ziet en niet als behandeling.

Schrijf een toelichting als één of meer van deze vragen afwijkend is beantwoord. Uit deze toelichting blijkt de aard (diagnose), ernst, behandeling en beloop van de aandoening. Kijk hierbij met name naar factoren die de rijvaardigheid kunnen beïnvloeden. Gaat de aandoening bijvoorbeeld gepaard met beperkingen van arm- of beenfunctie (zoals parese van de arm), is er kans op bewustzijnsdaling (zoals hypoglykemie bij insulinegebruik), of zijn er aanwijzingen voor complicaties die leiden tot verminderde geschiktheid (zoals retinopathie bij diabetes). Noteer ook aard, dosering en innamefrequentie van medicijnen die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid ('met een gele sticker').

Doe bij een 'Eigen verklaring met Geneeskundig verslag' een lichamelijk onderzoek om te toetsen of iemand in staat is een motorrijtuig te besturen. Kijk ten eerste naar bijzonderheden uit het eigen verslag. Hoe is bijvoorbeeld kracht en coördinatie als de patiënt een CVA heeft doorgemaakt? Vraag of de patiënt zelf problemen of belemmeringen ervaart tijdens het autorijden. Uit observatie zullen belangrijke beperkingen vaak duidelijk worden, maar het lijkt logisch om in ieder geval globaal de functie van wervelkolom, armen en benen te testen. Voor het testen van de psychische toestand beveelt het CBR de 'OPS-methode' aan. Deze bestaat uit negen vragen (één tot drie punten per vraag) over drie domeinen 'oriëntatie & geheugen', 'praktische vaardigheden & aandacht' en 'sociaal & persoonlijk functioneren'. Per domein kan de patiënt dus maximaal negen punten scoren. Vul deze score in op het formulier. Meet de bloeddruk, test urine of bloed op glucosegehalte en doe een ogentest die bestaat uit visusmeting (mèt en zonder bril) en een test van het gezichtsveld volgens Donders.

WAT MOET IK UITLEGGEN?

Deel de patiënt mee wat u rapporteert op het keuringsformulier maar doe géén uitspraak over (on)geschiktheid. Die beslissing is aan de arts van het CBR en de patiënt wordt hiervan later op de hoogte gesteld. ■

LITERATUUR

- 1 Regeling eisen geschiktheid 2000 (Tekst geldend op: 25-01-2013) Ministeriële regeling; Departementaal kenmerk: CDJZ/WBI/2000-61, identificatienummer: BWBR0011362.
- 2 Toelichting op de OPS observatiemethode. <http://cbr.nl/brochure/OPS%20pakket.pdf> (gedownload 1 april 2013).



Jeukende muggenbulten: antihistaminica?

CATS, critically appraised topics, proberen een evidence-based antwoord op een praktijkvraag te krijgen. De coördinatie van deze rubriek is in handen van dr. A. Knuistingh Neven en dr. J.A.H. Eekhof, LUMC Leiden. Correspondentie: A.Knuistingh_Neven@lumc.nl

Vraagstelling Jeuk is de meest voorkomende klacht bij muggenbulten. Naast preventieve maatregelen (DEET) worden muggenbulten behandeld met koude kompressen, indifferente crèmes, lokale antihistaminica of corticosteroiden.¹ De NHG-Richtlijn Urticaria en angio-oedeem bespreekt het gebruik van orale antihistaminica niet expliciet voor muggenbulten.² Muggenbieten veroorzaken een snel IgE-antilichaam- en histaminegeïnduceerd erytheem met een typische kwaddel. Daarna volgt een eosinofiel geïnduceerde late reactie die dagen kan duren. Eerder onderzoek toonde aan dat een oraal antihistaminicum (loratadine) geen effect heeft op deze late cellulaire reactie.³ Dat effect is er mogelijk wel op de initiële histaminegeïnduceerde reactie. Onze onderzoeksvraag luidt daarom: zijn orale antihistaminica effectief tegen jeuk direct na muggenbieten?

Zoekstructuur We doorzochten de Cochrane Library en PubMed met de termen 'Histamin antagonists', 'Insect bites' en 'Pruritis', met als beperking Engels- of Nederlandstalig onderzoek onder mensen. We beperkten de selectie tot systematische literatuuronderzoeken, RCT's en clinical trials. Vijf van de negentien 'hits' waren relevant voor onze vraagstelling.

Resultaten Vier van de vijf artikelen zijn van dezelfde Finse auteur, Karppinen; alle gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde, placebogecontroleerde cross-overonderzoeken.⁴⁻⁷ Het recentste artikel beschrijft het effect van 5 mg levocetirizine profylaxe onder 30 volwassenen, die eerder hevige reacties op muggenbieten hadden.⁴ Na drie dagen medicatie werden zij op de onderarm gebeten door gekweekte *Aedes aegypti*. Levocetirizine 5 mg zorgde na 15 minuten voor een 60% kleiner oppervlak van de huidreactie ($p < 0,001$) en 62% lagere jeukintensiteit ($p < 0,001$) in vergelijking met placebo. Na 24 uur was dit respectievelijk 71% ($p = 0,008$) en 56% ($p = 0,016$). Het effect van levocetirizine was lineair met de initiële grootte van de huidreactie. Eerder bleek ebastine 20 mg ook effectief bij blootstelling aan inheemse muggen in het open veld.⁵ Op alle meetmomenten veroorzaakte ebastine een significant lagere intensiteit van jeuk. Van de proefpersonen had 18% echter last van bijwerkingen (sedatie). In een vergelijkend onderzoek naar het effect van 10 mg cetirizine, 10 mg ebastine en 10 mg loratadine, deden cetirizine en ebastine de grootte van de huiduitslag ($p < 0,01$) en intensiteit van de jeuk ($p < 0,001$) na 15 minuten significant afnemen in vergelijking met placebo.⁶ Loratadine

toonde dit effect niet, mogelijk vanwege een te lage dosering ($\pm 0,14$ mg/kg). In 2000 had Karppinen namelijk onder kinderen aangetoond dat loratadine (0,3 mg/kg) de huidreactie met 45% ($p < 0,001$) en de initiële jeuk met 78% ($p = 0,011$) deed afnemen.⁷ Slechts één andere onderzoeksgroep toonde eerder dat het gebruik van 10 mg cetirizine in vergelijking met placebo een significant verschil in de intensiteit van de jeuk gaf ($p = 0,05$), zonder effect op grootte en intensiteit van de huidreactie.⁸

Bespreking Alle onderzoeken hadden proefpersonen die eerder hevige reacties op muggenbieten toonden. Tevens moesten de proefpersonen een minimale initiële huidreactie tonen voor inclusie, hoewel een relatie tussen grootte van huidreactie en ervaren jeuk niet evident is. Ook zijn alle Finse onderzoeken uitgevoerd onder patiënten of ziekenhuispersoneel van de onderzoeker. Selectiebias is dan ook niet uit te sluiten. De uitkomsten zijn beperkt te generaliseren naar de algemene bevolking. Sommige onderzoeken werden met gekweekte uitheemse muggen uitgevoerd, andere met muggenbieten in het veld. Uit eerder onderzoek is gebleken dat inheemse muggen een hevigere reactie geven doordat eerder sensibilisatie heeft plaatsgevonden. De resultaten van de onderzoeken met niet-inheemse muggen kunnen niet direct naar de Nederlandse situatie worden geëxtrapoleerd.

Een ander aandachtspunt is dat alle proefpersonen profylactisch werden behandeld. De vraag is of de resultaten ook zo duidelijk zijn bij latere toediening van de medicatie. De dosering van 20 mg ebastine is voor Nederland niet gebruikelijk maar wel toegestaan volgens het *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Conclusie Er is onvoldoende bewijs dat orale antihistaminica na een muggenbeet effectief zijn tegen jeuk.

Betekenis Er zijn aanwijzingen dat profylactisch toegediende antihistaminica effectief zijn tegen jeuk na een muggenbeet. Ook vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel van de moderne orale antihistaminica kan de huisarts overwegen om bij hevige klachten alsnog een oraal antihistaminicum op proef te geven. ■

LITERATUUR

- 1 <http://www.huidziekten.nl/zakboek/alfabet/alfabetframem.htm>.
- 2 http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Urticaria_text.html.
- 3 Roquet A, Raud J, Hallden G, Van Hage-Hamsten M, Hed J, Hansson LO, et al. Effects of loratadine on anti-IgE-induced inflammation, histamine release, and leukocyte recruitment in skin of atopics. *Allergy* 1995;50:414-20.
- 4 Karppinen A, Brummer-Korvenkontio H, Petman L, Kautiainen H, Hervé JP, Reunala T. Levocetirizine for treatment of immediate and delayed mosquito bite reactions. *Acta Derm Venereol* 2006;86:329-31.
- 5 Karppinen A, Petman L, Jekunen A, Kautiainen H, Vaalasti A, Reunala T. Treatment of mosquito bites with ebastine: a field trial. *Acta Derm Venereol* 2000;80:114-6.
- 6 Karppinen A, Kautiainen H, Petman L, Burri P, Reunala T. Comparison of cetirizine, ebastine and loratadine in the treatment of immediate mosquito-bite allergy. *Allergy* 2002;57:534-7.
- 7 Karppinen A, Kautiainen H, Reunala T, Petman L, Reunala T, Brummer-Korvenkontio H. Loratadine in the treatment of mosquito-bite-sensitive children. *Allergy* 2000;55: 668-71.
- 8 Coulie P, Wery M, Ghys L, Rihoux JP. Pharmacologic modulation by cetirizine-2 HCl of cutaneous reactions and pruritus in man after experimental mosquito bites. *Skin Pharmacol* 1989;2:38-40.

Amitriptyline overschat bij neuropathische pijn

VUmc, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, Postbus 7700, 1000 SN, Amsterdam: N. van Dessel, aiotho (huisarts in opleiding en onderzoeker) • Correspondentie: n.vandessel@vumc.nl

Context Amitriptyline is een tricyclisch antidepressivum, dat vaak wordt gebruikt ter behandeling van chronische neuropathische pijn en fibromyalgie. Veel richtlijnen raden dit ook aan.

Klinische vraag Wat is de analgetische werkzaamheid van amitriptyline bij chronische neuropathische pijn en fibromyalgie en hoe vaak komen bijwerkingen voor?

Conclusie auteurs De geïncludeerde onderzoeken vergeleken amitriptyline met placebo of een andere actieve behandeling. De onderzoeken werden verdeeld in twee groepen: de eerste groep betrof onderzoeken die voldeden aan de huidige standaard voor onderzoek naar chronische pijn, de tweede betrof onderzoeken die hieraan niet voldeden en dus mogelijk (meer) onderhevig waren aan bias. Deze review omvatte 21 onderzoeken met 1437 deelnemers.¹

Geen enkel onderzoek voldeed aan de criteria van de huidige standaard, zoals rapportage van minimaal 50% pijnreductie als uitkomstmaat. Wanneer binnen de overige onderzoeken klassieke neuropathische pijn, pijn bij diabetische neuropathie, postherpetische neuralgie, post-beroertepijn en fibromyalgie werden samengenomen (in 8 onderzoeken met 687 deelnemers), vond men een statistisch significant voordeel van amitriptyline met een RR van 2,3 (95%-BI 1,8-3,1) en een NNT van 4,6 (3,6-6,6), met betrekking tot enige pijnvermindering.

Veel patiënten ervoeren minstens 1 bijwerking: 64% bij amitriptyline en 40% bij een placebo. De aard van de bijwerkingen werd niet beschreven. Dit leidde voor amitriptyline tot een NNH van 4,1 (95%-BI 3,2-5,7).

Beperkingen Voor amitriptyline als eerstekeusbehandeling bij neuropathische pijn is geen ondersteunend bewijs gevonden, zonder potentiële bias. We moeten daarom vrezen voor een overschatting van het behandelingseffect. Amitriptyline kan zeker worden gebruikt als onderdeel van de behandeling bij neuropathische pijn en fibromyalgie, maar leidt slechts bij een minderheid tot adequate pijnvermindering.

COMMENTAAR

Al vrij snel nadat amitriptyline in 1961 op de markt kwam, verschenen de eerste artikelen over de analgetische werking van het antidepressivum. Deze Cochrane-review is dan ook niet de eerste over dit onderwerp. Toch bevat deze review belangrijke aanvullingen op de vorige Cochrane-review uit 2007. De aanvulling bestaat niet uit het aantal nieuwe onderzoeken sinds 2007 (dit zijn er slechts 3), maar uit de nieuwe methodologische eisen die de auteurs aan de onderzoeken hebben gesteld.

Vooraf de eisen die worden gesteld aan de uitkomstmaat zijn relevant. De effectiviteit van analgetica (x) bij pijnpatiën-

ten (y) is verdeeld volgens een U-vormige verdeling. Dit betekent dat bij de meeste patiënten analgetica of heel erg effectief zijn, of juist helemaal niet. Het beschrijven van een gemiddeld effect (zoals voorheen vaak werd gedaan) kan hierdoor misleidend zijn, aangezien dit gemiddelde maar voor een zeer klein deel van de populatie geldt. Het is beter de uitkomstmaat dichotoom weer te geven. In deze review is dus terecht gekozen voor een minimale pijnreductie van 50% als uitkomstmaat, zeker aangezien een pijnreductie van 50% of meer geassocieerd is met een sterke verbetering van onder andere functioneren en kwaliteit van leven, terwijl dit voor lagere percentages expliciet niet zo is.

Het feit dat geen van de geïncludeerde onderzoeken voldeed aan alle moderne criteria voor onderzoek naar chronische pijn, wordt voor een groot deel bepaald door te lage of onduidelijke pijnreducties als uitkomstmaat. De conclusie van de auteurs dat de werkzaamheid van amitriptyline bij neuropathische pijn en fibromyalgie mogelijk wordt overschat, is dan ook correct en misschien zelfs wel te voorzichtig gesteld.

Er zijn meer bedenkingen. Er werd een 'significant voordeel' van amitriptyline gevonden bij een aantal vormen van neuropathische pijn en fibromyalgie. De aard van dit voordeel is echter onduidelijk, vermoedelijk omdat uitkomstmaten binnen de beoordeelde onderzoeken varieerden. Hiermee vervallen de auteurs zelf in het patroon dat zij met de heldere onderzoekscriteria wilden doorbreken. Daarnaast beschrijft de review uitsluitend het effect van amitriptyline. Hierdoor kan er niets worden gezegd over de positie van amitriptyline ten opzichte van andere analgetische middelen, of over de werkzaamheid van amitriptyline in combinatie met bijvoorbeeld fysiotherapie of cognitieve gedragstherapie.

In de 'Richtlijn pijnbestrijding' van het NHG wordt met betrekking tot de behandeling van neuropathische pijn nog een verouderde Cochrane-review uit 2005 aangehaald. Aangezien de effectiviteit van amitriptyline in die review veel hoger werd beoordeeld (NNT 2), wekt de richtlijn te hoge verwachtingen. Ik denk echter ook dat de NHG-Richtlijn inmiddels een te beperkte inhoudelijke basis biedt voor de behandeling van chronische pijn in de huisartsenpraktijk. De complexe problematiek en de veelheid aan behandelingsopties rechtvaardigen een specifieke richtlijn voor de behandeling van chronische pijn. Zo'n richtlijn zou ondersteuning kunnen bieden bij de vertaling van deze Cochrane-review naar de huisartsenpraktijk. ■

LITERATUUR

- 1 Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12. Art. No.: CD008242.

PEARLS bieden de lezer bruikbare wetenschap voor de werkvloer, op basis van de Cochrane Database of Systematic Reviews. De coördinatie is in handen van dr. F.A. van de Laar, Cochrane Primary Health Care Field, UMC St Radboud Nijmegen. Correspondentie: f.vandelaar@elg.umcn.nl.



Tandartsbezoek: antistolling staken?

In het aprilnummer van H&W wordt in de rubriek CATS door Maaïke van der Lelij en Janneke Belo een antwoord gezocht op de vraag of een patiënt wel of niet met de antistolling moet stoppen als hij naar de tandarts gaat.¹ In de eerste alinea van hun artikel stellen zij 'dat hier in Nederland geen bestaande richtlijn voor is'. Dit is echter onjuist. In 2010 is er op het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA) een richtlijn over dit onderwerp ontwikkeld. Deze richtlijn is als 'ACTA richtlijn Antistolling' bekend geworden en de herziene versie uit 2012 is geacordeerd door zowel de Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Tandheelkunde (NMT) als de Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie (NVMKA). De richtlijn is te vinden op de website van de NMT.² Deze richtlijn is tevens opgenomen in 'De kunst van het doseren' van de Federatie van Nederlandse Trombosediensten (FNT) en gebruikt in de LESA Antistolling,³ die tot stand is gekomen door samenwerking van de beroepsverenigingen van huisartsen, tandartsen, apothekers en

trombosedienststartsen en in de Landelijke Standaard Keten Antistolling,⁴ ontwikkeld door het CBO en alle betrokken beroepsgroepen.

De 'ACTA richtlijn Antistolling', de LESA Antistolling en de Landelijke Standaard Keten Antistolling zijn te raadplegen via de websites van onder andere NMT, NHG en CBO. Helaas hebben de auteurs van de CATS niet in de Nederlands literatuur gezocht, want zelfs googelen op 'richtlijn antistolling tandarts' had hen naar deze richtlijn geleid.

De 'ACTA richtlijn Antistolling' is gebaseerd op conclusies uit een systematische zoektocht naar bestaande richtlijnen,⁵ zoals het ook door de auteurs geciteerde artikel van Perry et al.⁶ Geruststellend is dat Van der Lelij en Belo's conclusies in overeenstemming zijn met de aanbevelingen van de ACTA richtlijn: de meeste tandheelkundige ingrepen kunnen plaatsvinden zonder de antistolling te onderbreken bij een therapeutische INR en met het nemen van lokale maatregelen om het bloedingsrisico tot een minimum te beperken. ■

*Denise van Diermen, arts-universitair
docente bij het ACTA, Marijke
Labots-Vogelzang, huisarts*

1 Van der Lelij M, Belo JN. Tandartsbezoek: antistolling staken? Huisarts Wet 2013;56:192.

- 2 www.tandartsennet.nl
- 3 Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afpraak Antistolling. 2010 NHG, KNMP.
- 4 Landelijke Standaard Keten Antistolling. 2012 CBO.
- 5 Van Diermen DE, Aartman IH, Baart JA, Hoogstraten J, van der Waal L. Dental management of patients using antithrombotic drugs: Critical appraisal of existing guidelines. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;107:616-24.
- 6 Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. Br Dent J. 2007;203:389-93.

ANTWOORD

Wij danken de collegae Van Diermen en Labots-Vogelzang voor hun reactie. Te recht geven zij aan dat in 2010 een LESA Antistolling is uitgebracht waarin (onder andere) deze klinische vraag aan de orde komt. Daarentegen was de herziene versie van deze LESA, de Landelijke Standaard Keten Antistolling, op het moment van indienen van onze CAT (medio 2012) nog niet beschikbaar. Het is overigens gebruikelijk dat in een CAT uitsluitend oorspronkelijke onderzoeken (en dus geen richtlijnen) beoordeeld en gewogen worden. Het goede nieuws is dat de herziene LESA en onze CAT volledig overeenstemmen wat betreft de conclusies met betrekking tot de klinische vraag die hier aan de orde is. ■

*Janneke Belo, huisarts/klinisch epidemioloog,
Maaïke van der Lelij, huisarts*

De diagnostiek van meningitis

In het aprilnummer van H&W bespreken Van Bortel en Knuistingh Neven het klinisch beeld van bacteriële meningitis.¹ In dit artikel staan de zinnen: 'Bij lichamenlijk onderzoek kan men meningeale prikkeling aantonen met de klassieke tests van Brudzinski en Kernig' en 'De tekens van Kernig en Brudzinski hebben een lage sensitiviteit 5% en een hoge specificiteit 95%'. De tweede zin is juist, de eerste niet.

Voor praktiserende huisartsen is het elke keer weer lastig om te begrijpen wat de betekenis is van informatie verkregen uit wetenschappelijk onderzoek. H&W heeft een belangrijke functie om te zor-

gen voor de juiste vertaling van informatie uit onderzoek naar de dagelijkse praktijk.

Een sensitiviteit van 5% gekoppeld aan een specificiteit van 95% geeft een likelihood ratio (LR⁺ en LR⁻) van 1 en dat betekent dat de tests geen enkele voorspellende waarde hebben; de kans op meningitis is bij positieve tests even groot als bij negatieve. Voor alle duidelijkheid: met de tekens van Kernig en Brudzinski kan men meningitis **niet** aantonen, zij hebben geen enkele diagnostische waarde. Dit klopt met de recente literatuur en geldt overigens waarschijnlijk ook voor het lichamenlijk onderzoek naar nekstijfheid.²⁻⁴ Het onderzoek hiernaar is gedaan onder patiënten die in verband met verdenking op meningitis zijn verwezen

naar het ziekenhuis, dus de populatie die relevant is voor Nederlandse huisartsen.

Verwarrend is ook dat in dit artikel meningitis en bacteriële meningitis door elkaar worden gebruikt, terwijl meningitis tegenwoordig in Nederland meestal een virale oorzaak heeft. Het onderscheid tussen virale en bacteriële meningitis is overigens ook niet te maken op basis van lichamenlijk onderzoek.² ■

Tjeerd de Jongh

- 1 Van Bortel I, Knuistingh Neven A. Bacteriële meningitis: niet altijd volgens het boekje. Huisarts Wet 2013;56:182-3.
- 2 Thomas KE, Hasburn R, Jekel J, Quadriarello VJ. The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. Clin Infect Dis 2002;35:46-52.
- 3 De Jongh TOH (red.): Fysische diagnostiek, uitvoering en betekenis van het lichamenlijk onderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.

4 Dijkcs R, Derks MM, Verwijnen M, Jongh TOH de. Meningeale prikkeling. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A2661.

ANTWOORD

Wij danken collega De Jongh voor zijn reactie. Voor alle duidelijkheid: de 'klassieke' tests voor meningeale prikkeling zijn de tests van Kernig en Brudzinski. Helaas is de sensitiviteit, zoals vermeld, zeer laag. Middels een 2x2 tabel is de beperking van deze tests gemakkelijk in te zien. Dit is ons genoegzaam bekend. Waar het om gaat, is de voorspellende waarde van een test. Dit is weer afhan-

kelijk van de prevalentie en dus van de klinische setting waarin een test wordt uitgevoerd. Men zal deze tests natuurlijk pas uitvoeren wanneer meningeale prikkeling wordt vermoed, waardoor de prevalentie weer anders wordt. Dit is nu eenmaal het diagnostische proces. We behandelen immers patiënten en geen tabellen of LR's! Een positieve test zal het vermoeden op mogelijke meningeale prikkeling slechts ondersteunen, meer niet. Een negatieve test heeft in een dergelijke klinische setting waarbij meningeale prikkeling wordt vermoed,

natuurlijk geen waarde. Kortom: de bovengenoemde tests voor meningeale prikkeling hebben slechts een beperkte waarde. Dit was dan ook de strekking van het artikel: er waren bij het lichamelijke onderzoek geen tekenen van meningeale prikkeling en toch bleef meningitis in de differentiaaldiagnose staan.

In een mogelijk gezaaide verwarring tussen virale en bacteriële meningitis kunnen wij ons niet vinden. De titel van ons artikel zegt immers genoeg. ■

Irene van Boxel, Arie Knuistingh Neven

Beïnvloeding farmaceutische bedrijven

Met verbazing las ik het artikel in H&W 4 over de farmaceutische bedrijven.¹ Mag ik bij enkele passages vragen stellen? U beweert: 'Het onderzoek dat farmaceutische bedrijven financieren, richt zich onvoldoende op wat voor de maatschappij belangrijk is'. Vergeet u hierbij gemakshalve het onderzoek naar kanker, hiv/aids, reuma, dementie, Crohn, Duchenne en Pompe, om maar een paar voorbeelden te noemen?

U veroordeelt ondersteuning van nascholing door bedrijven. Is namens en door uw leden bekeken, getoetst en vervolgens geaccrediteerde nascholing van inferieure kwaliteit? Pleit u ervoor dat de bedrijven hun financiële bijdragen geheel terugtrekken?

U stelt: 'Farmaceutische bedrijven hebben er belang bij dat artsen de nieuwste geneesmiddelen voor een zo ruim mogelijke indicatie voorschrijven'. Wat is de onderbouwing? Onze bedrijfstak pleit voor het goed toepassen van behandelrichtlijnen, mits deze tijdig worden geactualiseerd.

Het artikel veroordeelt het actief opsporen van patiënten. Hoe verhoudt zich dat tot het door uw eigen beroepsgroep actief opgezette en ondersteunde beleid tot screening van de huisartsenpopulatie op aandoeningen als diabetes en

astma/COPD en begeleiding van betrokken patiënten?

'Het belang van farmaceutische bedrijven om nieuwe geneesmiddelen te verkopen, strookt niet met het belang van de maatschappij dat huisartsen kosteneffectieve, veilige geneesmiddelen voorschrijven.' Kan het suggestiever? Kosteneffectiviteit en veiligheid zijn essentiële onderdelen van de toelatingsprocedures van nieuwe geneesmiddelen.

Het lijkt mij niet in het belang van de samenleving als bedrijven stoppen met het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen en huisartsen uitsluitend oude middelen voorschrijven, tenzij je vindt dat vooruitgang in de zorg niet meer nodig is. Vraag het uw patiënten, zou ik zeggen. Natuurlijk is doelmatigheid belangrijk. Gebruik oudere (generieke) middelen waar ze volstaan. Maar zet geen oogkleppen op zodat je innovatie niet ziet. Trouwens: ieder generiek middel is ooit als innovatief begonnen.

Nefarma gaat een kritische dialoog niet uit de weg, ook niet over onderwerpen als artsenbezoekers, nascholing, onderzoek, transparantie en maatschappelijk ongewenst gedrag. Sterker nog: wij stimuleren een kritische dialoog. Kritisch wil in onze ogen echter zeggen: zonder vooringenomenheid en alle argumenten aanhorend. Deze distantie mis ik in het artikel van H&W. Dat is jammer. Daarmee doet u niet alleen onze bedrijfstak, maar ook uw lezer tekort. ■

Michel Dutrée, arts n.p., directeur Nefarma

1 Damen-Van Beek Z, Van Eijk MEC. Beïnvloeding door farmaceutische bedrijven. Huisarts Wet 2013;56:166-9.

ANTWOORD

Wij danken de heer Dutrée voor zijn reactie op ons artikel. U stelt ons een aantal vragen, waarop het antwoord en onderbouwing in het artikel zelf, of door raadplegen van de referenties te vinden is. Het doel van ons artikel is het op gang brengen en op gang houden van een kritisch gesprek onder huisartsen en hun praktijkpersoneel over contacten met farmaceutische bedrijven. Het belang van farmaceutische bedrijven is daarbij nou eenmaal niet hetzelfde als het belang van huisartsen en de maatschappij. Het recente verleden heeft herhaaldelijk uitgewezen dat de informatie van farmaceutische bedrijven een bias bevat en dat in ondersteuningstrajecten patiënten gescreend worden op aandoeeningen waarvoor het nut van screening niet vaststaat. Natuurlijk zijn er gelukkig altijd voorbeelden te noemen van goede gesponsorde nascholing, zo ook van gesponsorde ondersteuningstrajecten. Mede vanwege het feit dat beïnvloeding er altijd is, en het moeilijk is op voorhand het kaf van het koren te scheiden, zou het naar onze mening goed zijn als huisartsen meer gebruik zouden maken van onafhankelijke bronnen voor informatie over (nieuwe) geneesmiddelen. Uiteraard zijn wij niet tegen nieuwe geneesmiddelen. Een innovatief geneesmiddel dat een duidelijke

meerwaarde heeft, moet zijn weg naar de praktijk kunnen vinden. Dit kan gestructureerd en met inachtneming van diverse belangen verlopen als huisartsen informatie uit onafhankelijke bron-

nen gebruiken. Wij pleiten daarbij voor enkel voorschrijven van een nieuw geneesmiddel in het kader van een fase IV-onderzoek. Hierin kunnen structureel het effect en de bijwerkingen op lange

termijn, bij een patiëntenpopulatie uit de praktijk, worden gemonitord. ■

Zamire Damen, Martine van Eijk,
op persoonlijke titel

Genezing van diabetes mellitus type 2?

Met enige verbazing hebben wij het recent verschenen artikel 'Genezing van diabetes mellitus?' gelezen.¹ Hierin stellen de auteurs dat geldt: 'eens diabeet, altijd een diabeet'. De patiënt met type 2 blijft dus altijd na normalisering van bloedglucosewaarden zijn diagnose houden en wordt ten eeuwigden dage gecontroleerd. Wij vinden dit een ondoordacht advies dat onnodig medicaliseert.

Eén van de referenties in het artikel is een onderzoek van Cheng over de relatie tussen HbA1c en diabetische retinopathie. Hieruit blijkt dat er ook bij nuchtere glucosewaarden ver onder het afkappunt voor de diagnose diabetes mellitus er soms sprake is van retinopathie. De vraag is of dit onderzoek van Cheng de rechtvaardiging is om bij normalisering van bloedglucosewaarden door te blijven gaan met fundusscreening. We screenen immers ook niet in onze niet-diabetespopulatie! We moeten ons daarbij ook nog eens realiseren dat op dit moment in onze diabetespopulatie de prevalentie van retinopathie bescheiden is (13,6%) en ernstige klinisch relevante vormen nauwelijks voorkomen.²

Een extra argument om zeer terughoudend te zijn met het handhaven van de diagnose diabetes mellitus geeft een recent artikel van Taylor.³ Hieruit blijkt dat een strak caloriebeperkt dieet tot herstel van de bètacelfunctie en insulinegevoeligheid kan leiden. Door leefstijl is diabetes dus wel degelijk reversibel; de patiënt wordt dus beloond! Als we dan toch de diagnose diabetes niet direct willen laten vervallen, laten we ons dan houden aan het advies van Buse.⁴ Hij stelt dat diabetes in remissie is als er 5 jaar

normoglycemie is, geen medicatie wordt gebruikt en er geen aantoonbare microvasculaire schade is. Doe dan in die periode 1 tot 2 maal fundusonderzoek en laat de patiënt dan na 5 jaar overgaan op het CVRM-protocol. Dit voorkomt onnodige medicalisering van de patiënt. ■

**Klaas Reenders, huisarts n.p.,
Simon Verhoeven, huisarts n.p.;beiden
betrokken bij de oprichting van het DiHag**

- 1 Huls MHJ, Van Dijk MJ, Boesten ML Genezing van diabetes mellitus type 2? Huisarts Wet 2013;56:70-3.
- 2 CBO. Richtlijn Diabetische Retinopathie, richtlijnen screening, diagnostiek en behandeling. Utrecht: CBO, 2006.
- 3 Taylor R, Banting Memorial lecture 2012. Reversing the twin cycles of type 2 diabetes. Diabet Med 2013;30:267-75.
- 4 Buse JB, Caprio S, Cefalu WT. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-35.

ANTWOORD

Terecht wijzen Reenders en Verhoeven op de nadelen van het adagium 'eens diabeet, altijd een diabeet'. Dit is echter geenszins de boodschap van ons artikel. Wél hebben wij getracht nuance aan te brengen door te spreken van remissie en niet van genezing van diabetes bij langdurig bereikte normoglycemie.

Dit is exact conform het advies van de American Diabetes Association, zoals uitgewerkt in het ook door Reenders en Verhoeven geciteerde artikel van Buse.¹ De tabel Consensusaanbevelingen van de American Diabetes Association uit dit artikel vormt dan ook de kern van onze adviezen. Al met al lijkt hier dus geen verschil te bestaan tussen de DiHAG-aanbevelingen en het pleidooi van de briefschrijvers.

De vraag of bij normalisering van bloedglucosewaarden moet worden doorgegaan met fundusscreening ligt genuanceerd. In ons artikel stellen wij dat na langdurige remissie screening voor een

microvasculaire complicatie eventueel totaal gestopt kan worden als deze complicatie zich in het verleden niet heeft voorgedaan. De huisarts zou dus kunnen overwegen fundusscreening te stoppen, zoals ook Reenders en Verhoeven betogen. Totaal stoppen van screening raden wij echter niet aan: de voordelen van terecht stoppen wegen waarschijnlijk niet op tegen de grote nadelen van onterecht totaal stoppen. Het onderzoek van Cheng is daarbij geen rechtvaardiging van levenslange fundusscreening maar illustreert wel dat de huisarts terughoudend moet zijn ten aanzien van totaal stoppen van fundusscreening.² De controlefrequentie moet dan uiteraard wél op de situatie van de individuele patiënt worden afgestemd. Bij diabetes in remissie betekent dit dat de controlefrequentie wordt verlaagd, zoals wij in ons artikel adviseren en ook Reenders en Verhoeven bepleiten.

Het voorstel van de briefschrijvers om de patiënt ten aanzien van zijn macrovasculaire complicaties na 5 jaar te laten instromen in het CVRM-protocol stond reeds genoemd in ons artikel.

Onze conclusie is dat bij zorgvuldige beschouwing de opmerkingen van Reenders en Verhoeven enigszins semantisch van aard zijn en inhoudelijk niet essentieel verschillen van de DiHAG-adviezen. Dat past goed binnen de kritische maar uiteindelijk consistente visie van de DiHAG op diabeteszorg door de jaren heen.

Marc Huls, namens de auteurs

- 1 Buse JB, Caprio S, Cefalu WT. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-35.
- 2 Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS, Imperatore G, Williams DE, Zhang X, et al. Association of A1C and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. Diabetes Care 2009;32:2027-32.

DEMENTIE EN MANTELZORG

Dirkse R, Petit C. Had ik het maar geweten. Praktische tips voor familie, vrienden en verzorgenden. Utrecht: Uitgeverij Kosmos, 2009. 214 bladzijden, € 22,50. ISBN 978 90 215 4648 3.

Doelgroep Het boek richt zich met name op de familie en de mantelzorgers van patiënten met dementie in de thuissituatie. Het is daarmee een boek dat de huisarts aan familie van een dementerende patiënt kan adviseren om te lezen.

Inhoud De ervaringen van mantelzorgers en deskundigen uit de eerste lijn staan centraal. Doel is om de mensen in de directe omgeving van de patiënt praktische hulp te bieden bij het omgaan met geheugenproblemen en gedragsveranderingen. Daarnaast wordt uitgebreid stilgestaan bij mogelijke aanpassingen in de leefomgeving en het bevorderen van lichamelijke activiteit. Er is ook expliciet aandacht voor de mantelzorger zelf: hoe houd je de balans en zorg je ervoor dat je er niet onderdoor gaat? Tot slot wordt besproken welke stappen moeten worden gezet als het thuis niet meer gaat en hoe een keus te maken uit het gevarieerde intramurale zorgaanbod.

De tekst wordt afgewisseld met een drietal boeiende interviews van bekende kinderen met een demente ouder: Adelheid Roosen, Gerdi Verbeet en Sandrine André. Daar-



naast worden er niet minder dan 98 praktische tips gegeven, vergezeld door illustratieve anekdotes in kaders. De nadruk ligt steeds op wat de patiënt nog kan en niet zozeer op wat niet meer gaat. Sommige tips verdienen verdere uitwerking, bijvoorbeeld ten aanzien van rijvaardigheid, bewindvoering en wilsverklaringen. Regelmatig wordt verwezen naar wetenschappelijk onderzoek, maar bij gebrek aan bronvermelding is niet goed na te gaan hoeveel bewijs er nu eigenlijk is voor bijvoorbeeld het vermeende gunstige effect van veel kauwen op het ziektebeloop of het verhoogde overlijdensrisico bij gebruik van kinderlijk taalgebruik.

Achterin het boek wordt een groot aantal organisaties, films en boeken opgesomd. Een lijst van 54 'interessante websites' blijkt maar liefst 5 keer te verwijzen naar sites van de auteurs zelf. Hieronder valt ook de leverancier van verplaatsbare mantelzorgwoningen, waarvan de eerste auteur mededirecteur is.

Oordeel Een vlot geschreven boek vol nuttige en praktische tips voor familieleden en mantelzorgers. Hoewel het voor deze doelgroep misschien niet direct relevant is, ontbreken wetenschappelijke bronvermeldingen. Ofschoon het een prima boek is, is het jammer dat het diverse verwijzingen bevat naar eigen websites over voorzieningen en trainingen voor mantelzorgers, waarmee Ruud Dirkse mogelijk ook een stevig commercieel belang vertegenwoordigt.

Vooralsnog komt de huisarts prima uit met informatiebronnen als www.thuisarts.nl/dementie en www.alzheimer-nederland.nl. ■

Eric Moll van Charante

Waardering: ●●

Casuïstiek: een nieuwe rubriek in H&W

Herkent u dit? Die ene patiënt die je nog jaren blijft vanwege het atypische beloop van een aandoening die aanvankelijk routine leek, of die zeldzame diagnose uit de leerboeken van de basis-

opleiding die u ineens in uw eigen praktijk tegenkomt? De redactie van H&W nodigt u uit deze ervaringen met andere lezers te delen in de nieuwe rubriek Casuïstiek.

Centraal staan de beschrijving van het medische vraagstuk en de presentatie. Op 1 pagina (700 woorden) presenteert u - na een korte inleiding - bondig de casus met daarin een beknopte achter-

grond, relevante onderzoeksbevindingen, differentiaaldiagnose, behandeling en follow-up. De aandoening zelf is hier dus ondergeschikt aan de beschreven casus. Kijk voor de volledige informatie op www.henw.org/voorauteurs.

U kunt uw bijdrage inzenden naar redactie@nhg.org. Wij kijken ernaar uit! ■

Wilma Spinnewijn

KENNISTOETS: ANTWOORDEN

1. Juist / 2. Juist / 3. Juist

Endometritis presenteert zich meestal rond de derde of vierde dag postpartum. De klachten zijn stinkende afscheiding en koorts, buikpijn is geen obligaat symptoom. Bij stinkende afscheiding zonder koorts kan een afwachtend beleid worden gevoerd. Als de vrouw niet ernstig ziek is, behandelt de huisarts endometritis thuis met amoxicilline 3 dd 500 mg in combinatie met metronidazol 3 dd 500 mg gedurende zeven dagen. Borstvoeding kan doorgaan bij deze medicatie. De huisarts controleert dagelijks het effect van de behandeling, vanwege een mogelijk foudroyant beloop bij de – overigens relatief geringe – kans dat de infectie wordt veroorzaakt door een bètahemolytische streptokok uit groep A ('kraamvrouwenkoorts'). Bij klinische achteruitgang ondanks behandeling en bij uitblijven van verbetering na 48 uur verwijst de huisarts de patiënte naar de gynaecoloog.

Beentjes MM, Weersma RLS, Koch W, Offringa AK, Verduijn MM, Mensink PAJS, et al. NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode (tweede herziening). www.nhg.org.

4. Juist / 5. Onjuist

Bisfosfonaten hebben een remmend effect op de botresorptie door chemische adsorptie aan de hydroxyapatietkristallen in het bot. Calcium en vitamine D gecombineerd met bisfosfonaten zorgt voor een grotere reductie van het risico op wervelfracturen (40%), niet-wervelfracturen (20%) en heupfracturen (25 tot 50%) dan suppletie van calcium en vitamine D alleen.

Eerstekeusmiddelen bij patiënten met een hoog fractuurrisico zijn alendroninezuur en risedroninezuur, bij voorkeur in een wekelijkse dosering. Om beschadiging van de slokdarm te voorkomen worden hierbij de volgende instructies gegeven: de tabletten 's ochtends nuchter innemen met een groot glas leidingwater; het lichaam rechtop houden en 30 minuten rechtop en nuchter blijven.

Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T, Maartens LWF, Merlijn T, Geijer RMM, et al. NHG Standaard Fractuurpreventie (tweede herziening). www.nhg.org.

Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.nl.

6. Onjuist / 7. Juist / 8. Juist

Wanneer op grond van klachten en verschijnselen het vermoeden van hartfalen ontstaat, wordt aanvullend een ECG gemaakt en BNP of NT-proBNP bepaald. Een volstrekt normaal ECG heeft een grote negatief voorspellende waarde en maakt de diagnose hartfalen onwaarschijnlijk. Een abnormaal ECG heeft een geringe positief voorspellende waarde voor de diagnose hartfalen. Een BNP- of NT-proBNP-waarde beneden het afkappunt maakt de diagnose hartfalen onwaarschijnlijk. Hoe hoger de waarde van het BNP of NTproBNP, hoe groter de kans dat er sprake is van hartfalen. De combinatie van een normaal ECG en een normaal (NT-pro)BNP maakt de diagnose hartfalen zeer onwaarschijnlijk. Bij een verhoogd (NT-pro)BNP is nader onderzoek geïndiceerd, in de vorm van aanvullend laboratoriumonderzoek, echocardiografie en eventueel een thoraxfoto. Een thoraxfoto met afwijkingen kan bijdragen aan het stellen van de diagnose hartfalen, maar een thoraxfoto zonder afwijkingen sluit hartfalen niet uit. Röntgenonderzoek is wel belangrijk om hartfalen te differentiëren van eventuele pulmonale oorzaken.

Hoes AW, Voors AA, Rutten FH, Van Lieshout J, Janssen PGH, Walma EP. NHG-Standaard Hartfalen (tweede herziening). www.nhg.org.

9. Juist / 10. Onjuist

Bij spoelwormen (Ascariasis) maakt de huisarts een recept voor 100 mg mebendazol 's morgens en 's avonds gedurende drie opeenvolgende dagen. Deze dosering geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen, alleen bij kinderen jonger dan 2 jaar wordt het gebruik afgeraden. Indien er na drie weken geen volledige genezing is, wordt de behandeling herhaald.

Eekhof JAH, Knuistingh Neven A, Opstelten W. Kleine kwalen bij kinderen. Tweede druk. Amsterdam: Elsevier gezondheidszorg, 2009.

Farmacotherapeutisch Kompas. www.fk.cvz.

Huisarts en Wetenschap
www.henw.org

Redactie

Just Eekhof, hoofdredacteur, Linda Bröker, Lidewij Broekhuizen, Jochen Cals, Marissa Scherptong-Engbers, Bér Pleumeekers, Wilma Spinnewijn, Theo Verheij, Hans van der Wouden.
De redactie werkt volgens een redactiestatuut dat de onafhankelijkheid van de redactie waarborgt. De NHG-Standaarden en het NHG-nieuws vallen onder de verantwoordelijkheid van het NHG.

Redactiesecretariaat

Henny Helsloot, Marjolien Oosterom, Susan Umans.
Postbus 3231, 3502 GE Utrecht
T (030) 282 35 50 F (030) 282 35 01
E-mail redactie@nhg.org

Basisvormgeving

Bottenheft, Marijenkampen/Arnhem

Nederlands Huisartsen Genootschap

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 3231, 3502 GE Utrecht
T (030) 282 35 00, F (030) 282 35 01

Uitgeverij/advertentie-exploitatie

Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media.
Postbus 246, 3990 GA Houten
Paul Bakker (030) 638 39 28, p.bakker@bsl.nl
Gertjan Verhoog (030) 638 37 65, g.verhoog@bsl.nl
Advertenties behoeven goedkeuring van de redactie.
Inzenden aan de uitgeverij, media.marketing@bsl.nl

Abonnementenadministratie

Klantenservice Bohn Stafleu van Loghum
Postbus 246, 3990 GA Houten
T (030) 638 37 36, F (030) 638 39 99
www.bsl.nl

Nieuwe abonnementen

Zie www.henw.org/abonnementen

Abonnementsprijzen

Jaarabonnement (incl. verzend- & administratie-kosten) particulieren: € 182,00, studenten ontvangen 50% korting op de reguliere prijs.
Prijswijzigingen voorbehouden
Voor buitenlandse abonnees geldt een toeslag op deze prijzen. Niet hiervoor genoemde prijzen op aanvraag of via www.bsl.nl.

Levering en diensten geschieden volgens de voorwaarden van Springer Media, gedeponeerd bij de Kamer van Koophandel te Utrecht onder dossiernr. 32107635 op 17 juni 2010. De voorwaarden zijn in te zien op www.bsl.nl, of worden de koper op diens verzoek toegezonden.

ISSN 0018-7070

mvw
medisch wetenschappelijk
verleend tijdschrift

HOE
KEURMERK

Poortpraat

Volgens de laatste *Euro Health Consumer Index* steekt Nederland met kop en schouders uit boven de andere Europese landen als het gaat om de kwaliteit van onze gezondheidszorg. Consumenten loven de mate waarin we patiënten informeren en bij de zorg betrekken. We scoren gemiddeld met onze wachttijden. Maar een negatief punt zou onze poortwachtersfunctie zijn.

Het rapport lijkt te suggereren dat de poortwachtersfunctie geen bestaansrecht heeft en dat de patiënt er alleen maar last van heeft. Toch is het moeilijk om de kosten in de hand te houden. Alom wordt geroepen dat er meer zorg naar de eerste lijn moet en dat huisartsen daartoe ondersteuning moeten krijgen. Blijkbaar bestaat het beeld dat de poortwachter – evenals de triagiste – alleen maar op de rem staat en dat het er dus niet om gaat dat de juiste zorgverlener op het juiste moment het juiste probleem behandelt. Maar bij een – productiegedreven! – tweedelijnsstelsel als het onze is de poortwachtersfunctie bepaald geen overbodige luxe. We kunnen zo zelfzorg en zelfmanagement bevorderen, goede afspraken maken over verwijzing en terugverwijzing en meer gebruikmaken van de consultatiefunctie van de specialist.

Consultatie voorkomt het openen van een DBC. De specialist kan zijn advies telefonisch of – steeds vaker – digitaal geven. En wat is er mis met de omgekeerde situatie, waarin de specialist de huisarts consulteert tegen een passend tarief? Bijvoorbeeld over de context van de patiënt of over andere huisartsge-neeskundige aspecten. Want als ik een foto met vraag kan doorsturen naar de dermatoloog, dan kan de cardioloog die een verergering van het eczeem bij mijn patiënt ziet toch ook een foto naar mij doorsturen met de vraag wat het beleid moet zijn?

Rob Dijkstra

Highlights 2012

In 2012 zagen de nieuwe publiekswaarschuwing thuisarts.nl en een website over de NHG-geschiedenis het levenslicht. De Toekomstvisie Huisartsenzorg 2022 werd vastgesteld. We namen afscheid van enkele NHG-coryfeeën, onder wie bestuursvoorzitter Arno Timmermans. En er was meer!



Wist u dat...

- het NHG nu 11.093 leden heeft?
- de NHG-Programma's voor Individuele Nascholing (PIN's) al zeventien jaar bestaan?
- thuisarts.nl ruim 40.000 bezoekers per dag heeft?
- de app met NHG-Standaarden al meer dan 36.000 keer is gedownload?

- er meer dan 9000 gebruikers actief zijn op HAweb?
- NHG-Scholing vorig jaar 341 cursussen gaf?

In de Highlights 2012 kunt u over deze en andere NHG-hoogtepunten uit het afgelopen jaar lezen. Ga hiervoor naar www.nhg.org > highlights 2012 of, nog gemakkelijker, scan de QR-code! ■

Gratis e-learning over NHGDoc



NHGDoc geeft tijdens het consult patiëntspecifieke reminders over medicatie, beleid of dossier. Wilt u kennismaken met het systeem en leren hoe ook u gebruik kunt maken van die handige alerts? In deze nascholing krijgt u inzicht in de werking en functies van NHGDoc enervaart u aan de hand van casuïstiek hoe de alerts uw dagelijks werk kunnen vergemakkelijken. Ook komt het

belang van ADEPD-registreren aan bod en ziet u welke ondersteuning NHGDoc daarbij biedt. Ervaren gebruikers geven u handige tips.

De e-learning vindt u op www.nhg.org > mijn e-producten. Deze is gratis voor alle huisartsen en geaccrediteerd voor één uur. ■

* NHGDoc is te gebruiken in Promedico-ASP, MicroHIS X, OmniHIS, TetraHIS en Zorgdossier.

NHG-Standpunt Huisarts en Spoedzorg



HUISARTS EN ACUTE ZORG
22 NOVEMBER 2013 • MECC • MAASTRICHT

Dit Standpunt zal dienen als *food for thought* tijdens het NHG-Congres 2013 *Help! Een spoedgeval*. In het Standpunt zijn diverse ambities geformuleerd voor de huisartsge-neeskundige spoedzorg, te weten:

- Huisartsen zijn 7 x 24 uur verantwoordelijk voor toegankelijke en bereikbare generalistische spoedzorg.
- De vraag van of over de patiënt vormt het uitgangspunt bij de bepaling van de ernst van de situatie. Aan de hand van de zorgvraag en het toestandsbeeld beoordeelt de huisarts de urgentie van het probleem en het bijpassende zorgaanbod.

- Het uitgangspunt in de huisartsge-neeskundige spoedzorg is veilige én doelmatige zorg die is afgestemd op de patiënt.
- Spoedzorg is geïntegreerde zorg; binnen de spoedzorg is er sprake van naadloze samenwerking tussen de verschillende aanbieders.
- Tijdens kantooruren is de huisartsenpraktijk dé toegang voor generalistische spoedzorg.
- De huisartsenpraktijk bevindt zich bij uitstek in de positie om bij specifieke doelgroepen door middel van een proactieve aanpak spoedzorg te voorkomen.

Wilt u meepraten tijdens het congres over deze ambities en de bijbehorende aanbevelingen? Reserveer de datum – 22 november – dan nu alvast in uw agenda! ■

Terugblik op het symposium *De rol van de huisarts in de oncologische nazorg*

Hoeveel evidence is er dat de oncologische nacontroles zinvol zijn? En kunnen die nacontroles ook in de eerste lijn plaatsvinden? Wat vinden patiënten, wetenschappers, zorgverzekeraars en huisartsen zelf van de transitie van de oncologische nazorg naar de eerste lijn? Aan welke condities moet dan worden voldaan? Het zijn vragen die allemaal aan bod kwamen tijdens het symposium over dit onderwerp.

Oogpunt van de patiënt

Anemone Bögels, directeur Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, pleit voor *shared decision making* en een Individueel Zorgplan voor elke patiënt. De Patiëntenwijzers worden volgens haar te weinig gebruikt, terwijl die erg nuttig zijn bij het maken van keuzes. De huisarts kan veel betekenen voor de patiënt met kanker door een vinger aan de pols te houden gedurende het gehele ziekteverloop. Als dat goed wordt opgepakt, zal de patiënt ook vertrouwen hebben in de kwaliteit van de oncologische nazorg die de huisarts biedt. 'Maar als je in de nazorg iets wilt betekenen, dan zul je ook in de behandelingsfase contact moeten houden. Als je opeens na twee jaar op de stoep staat, hoeft het voor de patiënt niet meer', aldus Bögels.

Driehoek met app

Ria Blaauwbroek, huisarts/UMCG, vindt dat de nazorg moet worden georganiseerd in de driehoek van patiënt, huisarts en oncoloog. De specialist maakt de eerste opzet van het nazorgplan, de huisarts biedt zorg dicht bij huis en de – goed geïnformeerde – patiënt voert meer dan nu de regie. Een website of

app, zoals de *Survivor app* die het UMCG gebruikt, kan hierbij ondersteuning bieden. Blaauwbroek pleit ervoor om op landelijk niveau na te denken over een uniforme, *evidence-based* aanpak, opdat de betrokken partijen niet worden overvloedig door verschillende initiatieven tot websites en apps. Het NHG kan hierbij een rol vervullen.

Zorg tussen de lijnen

Huisarts Vrony de Wolff vertelt over de 'anderhalfdelijnszorg' die in Brielle wordt geleverd. In een maandelijks overleg bespreken huisartsen, oncologieverpleegkundigen en (wisselende) oncologen steeds een of meer casussen, soms ook in aanwezigheid van de patiënt. De ervaringen na anderhalf jaar zijn zeer positief. De patiënten vinden het prettig dat de nacontroles in de vertrouwde huisartsenpraktijk plaatsvinden en dat ze door een 'heel team' worden behandeld. De huisartsen vinden de besprekingen zinvol en leerzaam. De oncologieverpleegkundigen zijn een aanwinst op vele vlakken. En de oncologen zien hun vertrouwen in de kwaliteit van de nazorg door de huisarts groeien.

Tijdig zorgplan

Truuske de Bock, oncologisch epidemioloog UMCG, vindt dat de oncoloog het nazorgplan moet opstellen, volledig en tijdig, zodat huisarts en patiënt het bij terugverwijzing direct ter beschikking hebben. De regie hoort vervolgens bij uitstek thuis bij de huisarts, die immers medisch onderlegd is, een breed perspectief heeft en de patiënt ook ziet voor andere klachten. Helaas ontbreekt het huisartsen vaak aan tijd of voldoende

de kennis en soms ook aan motivatie. De nacontroles moeten *evidence-based* zijn en volgens protocollen worden uitgevoerd. Een oproepschema zou hierbij behulpzaam zijn.

Praktijk van de toekomst

Henk van Weert, hoogleraar Huisartsgeneeskunde AMC, stelt dat – weliswaar beperkt beschikbaar – onderzoek geen verschillen aantoonde tussen de eerste en tweede lijn als het gaat om kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, het aantal recidieven, tijdstip van ontdekking, overleving en ernstige nasleep. De nacontroles waren echter € 155,- per jaar goedkoper in de eerste lijn, vooral omdat hier minder invasief onderzoek wordt ingezet dan in de tweede lijn. Maar veel huisartsen zijn terughoudend als het gaat om het zelf verrichten van nacontroles, vooral uit onzekerheid over eigen kennis en kunde. Volgens Van Weert is dat geheel onterecht: 'Huisartsen zijn onbewust bekwaam. Wij kunnen die nacontroles bij de "big five" prima zelf!'

Van Weert is voorzitter van de werkgroep die het NHG-Standpunt *Oncologische nazorg in de huisartsenpraktijk* opstelt. De uitkomsten van de discussies van deze middag zullen in het concept worden verwerkt. In de commentaarfase wordt het Standpunt ook aan medisch specialisten voorgelegd. (AJ/AS) ■

Algemene Ledenvergadering

Aansluitend op het symposium vond de ALV plaats waarin onder meer de jaarstukken 2012 en het Meerjarenbeleidplan 2013-2017 zijn vastgesteld. De leden stemden in met het NHG-Standpunt Huisarts en spoedzorg. Voorts werden enkele benoemingen voor de Verenigingsraad en de Autorisatiecommissie bekrachtigd, alsmede een aantal NHG-Standaarden.

Een verslag van de ALV – met links naar de besproken documenten – vindt u op www.nhg.org.

NHG-AGENDA 2013/2014 data

- **NHG-Congres Help! Een spoedgeval** 22 november
- **Algemene Ledenvergadering** 12 december
- **Nieuwjaarssymposium kaderhuisartsen** 9 januari
- **Huisartsbeurs (LHV)** 22 maart
- **Derde Nederlands Triage Congres** 10 april
- **Algemene Ledenvergadering** 5 juni

Meer informatie over alle NHG-activiteiten vindt u op www.nhg.org



Impressie van het NHG-Voorjaarscongres 2013:

Palliatieve zorg: de ultieme huisartsenzorg!

In Nederland sterft 50 tot 60% van de patiënten met kanker of een chronische aandoening thuis en palliatieve zorg vormt dan ook een wezenlijk onderdeel van de huisartsenzorg. De begeleiding van patiënten in de laatste levensfase vergt veel van huisartsen. Gelukkig kunnen zij voor raad en daad terecht bij de *Expertgroep Palliatieve Zorg* en *Coaches voor medici*. Zij organiseerden ditmaal het NHG-Voorjaarscongres, dat ruim honderdvijftig huisartsen bijwoonden.

Spiritualiteit en ars moriendi

In zijn openingslezing stelt Carlo Leget, hoogleraar Zorgethiek aan de Universiteit voor Humanistiek te Utrecht, dat naast lichamelijke, psychische en sociale aspecten ook de spirituele levensbeschouwing een belangrijke rol speelt bij de palliatieve zorg. Welke idealen maken de zorg waardevol? Ethiek en spiritualiteit zijn volgens Leget in de laatste levensfase van essentieel belang voor de patiënt, maar voor veel zorgverleners is het juist lastig om met spirituele aspecten om te gaan. Leget licht het *Ars Moriendi Model* toe, waarin het begrip 'innerlijke ruimte' centraal staat. Dit model kent vijf facetten:

- Autonomie ('ik en de ander'): over zelfstandigheid en afhankelijkheid;
- Lijden ('doen of laten'): over ingrijpen of laten gebeuren;
- Afscheid ('vasthouden en loslaten'): over het afstand nemen van wie je ooit was en het behouden wat essentieel is;
- Balans ('vergeven en vergeten'): over verzoening met jezelf en de mensen om je heen, en het aanpakken van 'achterstallig onderhoud';
- Na dit leven ('geloven en weten'): over het leven na de dood en de grenzen van wat je zeker kunt weten.

Innerlijke ruimte biedt de openheid en ontspanning om met deze hedendaagse vraagstukken om te gaan in het gesprek met de patiënt in de laatste levensfase.

Vier workshops

Na de openingslezing zijn er vier interactieve plenaire workshops, te weten:

- Als het net even anders loopt (over palliatieve sedatie). Aan de orde komt de

gespreksvoering over het afzien van behandeling; niet-reanimeerbeslissingen, palliatieve sedatie en euthanasie.

- De consultant kan me nog meer vertellen (over klinisch redeneren in de palliatieve zorg). Hier wordt ingegaan op de 'beslisschijf' Besluitvorming in de palliatieve fase van de IKNL.
- Dood gaan we allemaal (over taboes en valkuilen bij de huisarts). Deze workshop belicht twee thema's: bewustwording (welke rol speelt het thema 'dood' in je professioneel handelen?) en voornemen (wat is je persoonlijke uitdaging, aandachtspunt of ontwikkelingspunt?).
- Een hond zou je dit niet aandoen (over doelgericht communiceren in de laatste levensfase). Ingegaan wordt op het belang van anticiperen. Hoe kan een harmonieuze ontwikkeling worden gestimuleerd?

Slot en toekomst

Na de afsluiting van het congres kijken



Illustratie: Marcel Jurriëns

de deelnemers met tevredenheid terug op de dag. 'Het heeft me stof tot nadenken gegeven', aldus een reactie van een van de congresgangers. Volgend jaar is er weer een voorjaarscongres. We houden u in deze kolommen op de hoogte van de datum en het thema dat dan aan de orde komt. ■

Elly Bakker

Een uitgebreider verslag van het NHG-Voorjaarscongres, voorzien van links naar de bijbehorende presentaties, vindt u op de NHG-website (www.nhg.org > nieuws).

9 juli: begin van de ramadan!

Binnenkort begint weer de ramadan, een periode waarin ruim een miljoen islamitische bewoners van Nederland vasten. Dit heeft consequenties voor hun lichamelijk welbevinden én medicijngebruik. Meer informatie over de ramadan kunt u vinden op www.huisarts-migrant.nl. Omdat het vasten vooral consequenties heeft voor patiënten met diabetes is een speciaal dossier

Diabetes en ramadan geplaatst op www.diabetesfederatie.nl.

In H&W is in 2006 een special van In de praktijk gewijd aan de ramadan, compleet met de regels voor het vasten en de communicatie over dit onderwerp (huisarts wet 2006; 49(10): nhg 110-6). De ramadan eindigt dit jaar op 7 augustus. ■

Kennismakingsinterview met NHG-afdelingshoofd Implementatie Ivo Smeele:

‘De uitdaging ligt nu in de samenwerking met anderen’



Al in de jaren tachtig werkte Ivo Smeele bij het NHG. Hij was toen betrokken bij het Protocolproject, de voorloper van de NHG-Standaarden. Hij stond mede aan de wieg van het standaardenbeleid, werkte aan de opzet van de eerste standaarden en begeleidde jarenlang diverse standaardenwerkgroepen. In 1999 promoveerde Smeele op de kwaliteit van zorg bij CARA en inmiddels is hij kaderhuisarts Astma/COPD. Nu keert hij terug bij het NHG als hoofd van de afdeling Implementatie. In een kennismakingsinterview vertelt hij over zijn ideeën, idealen en doelen.

Je bent geswitcht van standaardenontwikkeling naar implementatie?

‘Ik vond destijds de standaarden heel mooi, maar zonder implementatie daarvan in de praktijk gaat het niet werken. En bij wie kon je dan beter zijn dan bij Richard Grol? Samen met hem ontwikkelde ik methodieken voor deskundigheidsbevordering en scholing, en een model voor het bieden van gestructureerde zorg aan chronisch zieken. De dingen die we toen opzetten, zien we nu steeds meer terugkomen. Destijds hadden we zelfs al indicatoren! Overigens, die chronische zorg is echt bij uitstek onderdeel van de eerstelijnszorg en daarin is de rol van praktijkondersteuners erg belangrijk. Zij zetten die zorg in de praktijk heel goed neer en dankzij hen lukt het ons beter om waar te maken waar we voor willen en kunnen staan. Het is dan ook goed dat het NHG zich meer op praktijkondersteuners is gaan richten.’

Wat vind jij belangrijke huisartsgeneeskundige onderwerpen?

‘De tijden veranderen, denk ik. De huisartsenvoorziening heeft een heel centrale rol in de gezondheidszorg en de patiënt wil ons die rol ook graag toebedelen. Die is blij dat hij vaak al dezelfde dag bij ons terecht kan, en dat we laagdrempelig zijn, de patiënt kennen en diens comorbiditeit erbij betrekken. De uitdaging ligt nu in de samenwerking met anderen. Dan gaat het om delegatie aan de praktijkondersteuner van taken rond bijvoorbeeld chronische zorg, ou-

derenzorg, zelfmanagement en GGZ. Bij de spoedzorg gaat het om een goede afstemming met SEH-artsen. En om optimale zorg in te zetten kan nog beter worden samengewerkt met andere eerstelijnsdisciplines als apothekers, fysiotherapeuten, diëtisten en psychologen. Daarbij moeten we kijken wie wat het beste kan en dus vooral niet op een eiland gaan zitten. Het gaat tenslotte om doelmatigheid en toegankelijkheid. Een belangrijk huisartsgeneeskundig onderwerp is ook de ouderenzorg en daarin zullen we extra moeten investeren. Als huisarts weet je als geen ander welke ouderen in je populatie extra zorg nodig hebben en wij kunnen dus gericht zorg bieden aan kwetsbare ouderen. Het NHG kan ter ondersteuning PraktijkWijzers ontwikkelen in samenwerking met geriateren en kaderhuisartsen Ouderenzorg. Zo komt er een netwerk rond kwetsbare ouderen om de zorg voor hen op te vangen.’

Je bent dus echt een man van de samenwerking?

‘Ja, ik voel het belang daarvan ook in mijn dagelijkse praktijk. Maar het moet dan wel gaan om samenwerking om de doelmatigheid te bevorderen, en ook moet er voldoende volume zijn in de samenwerking. We weten bijvoorbeeld allemaal hoe belangrijk bewegen is. Dan zou je gebruik kunnen maken van de expertise van de fysiotherapeut; die weet welke nuldelijnsvoorzieningen er zijn en kan heel goed voorlichting geven over bewegen. En apothekers geven

al uitstekende voorlichting over medicatie, maar zouden ook een rol kunnen spelen in de bestrijding van therapieontrouw. Eigenlijk weet je al wel wie je risicopatiënten daarbij zijn, dus stem met de apotheker af wie extra op hen let.’

En hoe zit het met samenwerking met de tweede lijn?

‘Daarbij moeten we naar een ander patroon toe. De tweede lijn moet veel meer ondersteuning gaan bieden aan de eerste lijn, zoals rond de diagnostiek. Ik denk dan bijvoorbeeld aan de aanpak bij teledermatologie. Of aan telenefrologie, bijvoorbeeld ingeval van nierfunctieverlies bij ouderen. Maar ook aan eenmalige fysieke consultatie als behandelingsdoelen uit de NHG-Standaarden niet worden gehaald. Op die manier kan veel zorg heel goed binnen de eerste lijn plaatsvinden en dit zal ook medicalisering tegengaan. Bovendien wordt de expertise uit de tweede lijn beter ingezet.’

Blijf je ook praktiseren naast je werk bij het NHG?

‘Ja, ik blijf twee dagen per week in de huisartsenpraktijk werken. Ik vind het heel belangrijk om te blijven voelen hoe het dagelijkse werk van de huisarts eruit ziet en het is fijn dat dit bij het NHG op deze manier kan worden geregeld. Maar ook voor het NHG heeft dat voordelen. De regio Eindhoven is heel innovatief en het NHG kan de goede ervaringen die daar zijn opgedaan omzetten in producten die kunnen worden gebruikt in het hele land. Ik zie daar een sterke wisselwerking!’ (AS) ■

Redactie NHG-nieuws
Joost Blijham, voorzitter
Anika Corpeleijn
Annet Janssen
Simone Sinjorgo
Ans Stalenhoef, eindredacteur

Colofon

Contact
Ans Stalenhoef
Postbus 3231
3502 GE Utrecht
Telefoon 030 - 2823500
E-mail: a.stalenhoef@nhg.org

Het NHG-nieuws is een uitgave van het NHG-bureau en vormt een vast onderdeel van H&W.