

## Nieuwe dieet-app bij prikkelbare darm is efficiënter dan medicatie

Het prikkelbare darmsyndroom (PDS) komt voor bij 15% van de volwassenen in België en is één van de meest frequente aandoeningen in de klinische praktijk. De onderliggende pathofysiologie is complex en is gebaseerd op een interactie tussen voeding, bacteriën en darmwand. Dit laatste is een onderdeel van de brain-gut axis. De laatste jaren is er zeker meer evidentie dat onze voeding een belangrijke rol speelt in het ontstaan van klachten.

*De app zal binnenkort verkrijgbaar zijn via de huisartsen. Patiënten kunnen de app zelfstandig gebruiken na een eerste diagnose en verdere begeleiding door de huisarts. De studie werd bekostigd door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE).*



### Ontstaan laag-FODMAP dieet

Ondertussen zijn we bijna 10 jaar na het opstarten in ons centrum van het laag-FODMAP dieet als behandeling voor patiënten met PDS<sup>1</sup>. Het laag-FODMAP dieet werd ontwikkeld in Australië aan de Monash universiteit door prof. dr. Peter Gibson<sup>2</sup>.

Als eerste centrum in België hebben we deze behandeling geïntroduceerd op een professionele manier met begeleiding van diëtisten opgeleid aan het gerenommeerde King's College in Londen. Enkele jaren later hebben we de resultaten van onze eerste 100 patiënten gepubliceerd met de bevestiging dat meer dan 7/10 patiënten een duidelijke verbetering hadden van hun symptomen<sup>3</sup>. Ondertussen zijn er verschillende gerandomiseerde studies die aantonen dat een laag-FODMAP dieet efficiënt is voor de behandeling van patiënten met PDS<sup>4</sup>.

### Werking laag-FODMAP dieet

Bij het volgen van een laag-FODMAP dieet treedt er een reductie op van fermentatie en wordt er minder vocht aangetrokken in de dunne darm. Hierdoor treedt er minder distensie op van het colon met reductie van klachten<sup>5</sup>. Het mijden van FODMAP's zorgt ook voor een verminderde inflammatie in het colon<sup>6</sup>.

Voor de introductie van een laag-FODMAP dieet is een ervaren diëtist nodig. Wie het dieet volgt, weert zes grote voedingsgroepen van korte ketens suikers (onder andere fructanen, polyolen, fructose en lactose) uit zijn eetpatroon gedurende minstens zes weken. Na zes weken bekijkt de diëtist of de symptomen beter zijn, waarna er telkens 1 voedingsgroep weer mag gegeten worden. Dit is de herintroductie fase.

Vandaag heeft het laag-FODMAP dieet zijn weg gevonden in de gastro-enterologische praktijk en zijn ook de huisartsen vertrouwd met het concept. Diëtisten zijn opgeleid en beheersen de techniek van eliminatie en herintroductie van FODMAP's.

### Succesvolle studie via app

Op initiatief van en in samenwerking met prof. dr. J. Tack (KU Leuven) werd er recent een studie, gesponsord door het KCE, afgerond. Huisartsen includeerden 470 patiënten met PDS. Ook enkele huisartsen in onze regio hebben actief meegewerkt aan deze studie, waarvoor dank. Deze prospectieve gerandomiseerde studie vergeleek een behandeling met een klassiek spasmolyti-



cum (Otilonium bromide) met een vereenvoudigd laag-FODMAP dieet, op basis van een app, ontwikkeld door de diëtisten van UZ Leuven. Na 8 weken bleek dat zowel het dieet als de medicatie goede resultaten gaven maar er was een significant voordeel voor het dieet (verbetering van symptomen 71% versus 62%) Na 6 maanden bleken bijna alle patiënten gemotiveerd om de behandeling verder te zetten, zowel met de medicatie (82%) als met het dieet (91%)<sup>7</sup>.

Het voordeel van het gebruik van deze app is dat het toegankelijker (gratis) is voor de patiënt. De app begeleidt de patiënt aan de hand van lijsten van voedingsmiddelen die wel en niet mogen ingenomen worden. Er zijn menulijsten met vervangproducten en telkens een 40-tal ontbijten, lunches, avondmalen, desserts en tussendoortjes.

Op basis van deze studie kunnen we besluiten dat een aangepast laag-FODMAP dieet in de eerste lijn efficiënt is. Patiënten met persisterende klachten van PDS dienen natuurlijk verwezen te worden naar gespecialiseerde diëtisten, die hen kunnen begeleiden bij het uitbreiden naar een volwaardig laag-FODMAP dieet. Ook begeleiden deze diëtisten de patiënten bij herintroductie van voedingsmiddelen die geen klachten geven, zodat de patiënten niet onnodig vast houden aan te strenge voedingsbeperkingen, wat deficiënties in de hand kan werken. ■

#### Auteurs:

dr. Joris Arts

mede namens prof. dr. Philippe Van Hootegem,

dr. Sofie Decock, dr. Annelies Holvoet en dr. Julie Busschaert,

dienst gastro-enterologie AZ Sint-Lucas Brugge en

Charlotte Robyns, Rian van Schaik, diëtisten AZ Sint-Lucas Brugge.

## Over KCE Trials

KCE Trials is een financieringsprogramma voor niet-commerciële klinische studies, gefinancierd door de Belgische federale overheid. Deze studies behandelen onderzoeksvragen die over het algemeen niet door de industrie worden onderzocht, ondanks hun groot maatschappelijk belang. Het KCE is verantwoordelijk voor de selectie en de financiering van de klinische studies, maar voert ze zelf niet uit. De verantwoordelijkheid voor de coördinatie en de uitvoering ervan wordt opgenomen door de onderzoeksteams van ziekenhuizen, universiteiten of niet-commerciële onderzoeksinstellingen.

- <sup>1</sup> Arts J, Tack J, Lanssens T, Van Schaik R, et al. Succes of a low FODMAP diet in patients with IBS. *Nutrition clinique et métabolisme* 2014 ;28 : 122.
- <sup>2</sup> Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al.. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146(1):67-75.
- <sup>3</sup> Arts J, Tack J, Lanssens T, et al. Largest published prospective evaluation a low FODMAP Diet in patients with IBS. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2015
- <sup>4</sup> Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1290-1300.
- <sup>5</sup> Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al.. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am. J. Gastroenterol*. 2014 109(1):110-19 24.
- <sup>6</sup> McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut* 2016. 66(7):1241-51
- <sup>7</sup> The DOMINO study: diet or medication in primary care patients with irritable bowel syndrome.
- <sup>8</sup> A trial supported by the Belgian Health Care Knowledge Centre and the Rome Foundation Research Institute
- <sup>9</sup> Carbone F, Van den Houde K., Besard L., Tack C., Ceulemans S., Biesiekierski J., Matthys C., Arts J., Caenepel Ph., Piessevaux H., Vandenberghe A., Jones M., Tack J. on behalf of the DOMINO study group. Presented at the BWG 2021.

# Opiatenvrije anesthesie bij een direct anterieure totale heupprothese

Auteurs:  
dr. Jan Vanlommel en dr. Maxence Vandekerckhove  
mede namens de Hip Unit Orthoclinic Brugge

## Versneld herstel na totale heupprothese

Artrose van de heup is wereldwijd een belangrijke oorzaak van invaliditeit. Er wordt verwacht dat door de veroudering van de bevolking de globale prevalentie en incidentie van heupartrose de komende jaren nog aanzienlijk zullen toenemen. Jaarlijks worden in België ongeveer 30.000 totale heupprotheses geplaatst<sup>1</sup>. De laatste jaren is er toenemende aandacht voor het herstel na de ingreep en werden meerdere vernieuwingen geïntroduceerd om de procedure minder ingrijpend te maken en het herstel te versnellen. Zo worden de totale heupprotheses in de Orthoclinic Brugge via een minimaal invasieve spiersparende anterieure toegangsweg geplaatst (figuur 1). Hierdoor treedt er minder spierschade op, is de kans op een ontwrichting kleiner en zien we in de eerste maanden na de ingreep een sneller herstel<sup>2</sup>. Een andere manier om het herstel na de ingreep te versnellen bestaat uit het optimaliseren van perioperatieve behandeling en het reduceren van postoperatieve trauma en stress. Dit concept van "Enhanced recovery after surgery" of ERAS werd reeds in 1997 geïntroduceerd door Kehlet<sup>3</sup>.

De belangrijkste principes van ERAS zijn:

- multimodale opiatenvrije verdoving
- behoud van normale lichaamstemperatuur
- gebruik van tranexaminezuur
- snelle mobilisatie na de ingreep
- minimale invasieve chirurgie

Ook het gebruik van glucocorticoiden werd in recente studies voorgesteld als een veilige en efficiënte manier om de inflammatoire respons na chirurgie te onderdrukken<sup>4</sup>.

Om deze redenen werd in samenwerking met dr. Jan Mulier (dienst anesthesie, AZ Sint-Jan) een gerandomiseerde klinische trial opgezet om het gecombineerde effect na te gaan van minimaal invasieve anterieure toegangsweg, opiatenvrije anesthesie en hoge dosis Methylprednisolone op de kwaliteit van het herstel na een totale heupprothese en de nood aan opiaten.

## Methodologie

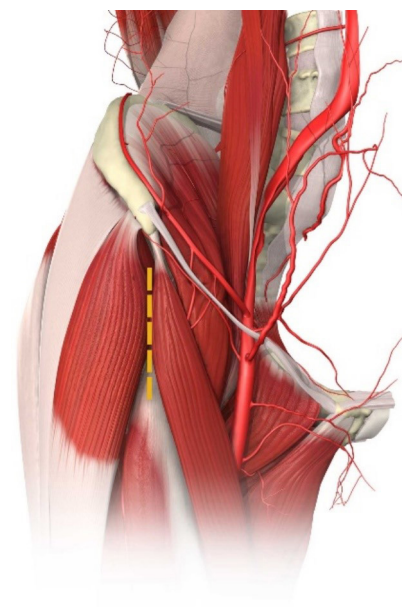
41 patiënten gepland voor een totale heupprothese werden gerandomiseerd in 2 groepen. De eerste groep patiënten (OFA groep) kreeg een hoge dosis Methylprednisolone toedienend en gedurende de ingreep werden geen opiaten gebruikt. De controle groep kreeg een klassieke algemene verdoving met sufentanil zonder gebruik van Methylprednisolone.

Meerdere primaire en secundaire eindpunten werden vergeleken, alsook het effect van leeftijd/BMI/ASA score en geslacht op deze eindpunten. (Tabel 1)

## Resultaten

De demografische en klinische karakteristieken van beide groepen werden vergeleken en hieruit bleek het gemiddelde

BMI licht verhoogd in de controlegroep (25.9 vs. 29.8, p 0.031). »



**Figuur 1:** spiersparende anterieure toegangsweg (gele stippellijn). Hierbij gebruiken we het intermusculaire en internerveuze interval, waardoor geen spier- of zenuw schade optreedt.

**Tabel 1:** Primaire en secundaire eindpunten van de studie

Primary Endpoints:	Secondary Endpoints:
1. Perioperatief opioïden gebruik	1. Heelkundige toegang
2. "Quality of Recovery 15"	2. Clavien-Dindo Score
3. CRP na 24u	3. Spierschade

**Tabel 2:**  
Clinical outcome parameters, significante verschillen zijn in vet aangeduid

	OFA groep (n=20)	Controle- groep (n=22)	p value	test
Number of prophylactic anti emetic drugs	0	0.667+/- 0.381	0.002	t-test
Nausea (%)	5.6 %	27.8 %	0.099	z-score
Vomiting (%)	0%	11.1%	0.183	z-score
Max VAS score (%)	4.842+/-1.298	5.00+/-1.35	0.861	t-test
total dose of morphine equivalents intra-operative (mg) (mean+SD)	0	22.381 +/- 4.98	< 0.001	Kolmogorov-Smirnov
total dose of morphine equivalents post-operative (mg) (mean+SD)	5.528+/-2.126	9.167+/- 3.705	0.443	Kolmogorov-Smirnov
total dose of morphine perioperative	5.237+/-2.094	31.548 +/- 6.087	< 0.001	Kolmogorov-Smirnov
QoR15 24H post op	126.533 +/- 7.289	111.579+/- 9.831	0.019	Kolmogorov-Smirnov
CRP 24H postop	11.528+/-2.998	35.073+/- 12.894	0.002	Kolmogorov-Smirnov
No need of any opioid postoperative %	22.2%	23.8%	0.686	z-score
CD grading	0.1	0.409	0.019	pearson corr

» Patiënten die een opiatenvrije narcose kregen in combinatie met een hoge dosis corticosteroïden herstelden duidelijk sneller na de ingreep met een hogere Quality of Recovery Score, lager CRP en een lagere dosis opiaten. Ook was er minder spierschade na de ingreep in de OFA groep en was er een betere expositie mogelijk (tabel 2). Verder bleek uit de lineaire regressieanalyse dat een opiatenvrije narcose gecombineerd met een hoge dosis Methylprednisolone de enige onafhankelijke factor was om de kwaliteit van het herstel te verbeteren en de perioperatieve opioïden nood te reduceren.

### Blijvende verbetering van de outcome na een totale heupprothese

Uit de resultaten van onze gerandomiseerde studie blijkt dus dat innovaties zoals een minimaal invasieve anterieure toegangsweg, opiatenvrije anesthesie en het toedienen van Methylprednisolone een significant voordelig effect hebben op een versneld herstel na de ingreep. Om verder te innoveren en op een wetenschappelijke manier de resultaten na een totale heupprothese te blijven verbeteren, worden door de Orthoclinic Brugge steeds nieuwe studies opgezet. Momenteel loopt in samenwerking met dr. Thomas Deckmyn

(dienst anesthesiologie, AZ Sint-Lucas) een gerandomiseerde dubbelblinde studie waarbij we het effect evalueren van een eenmalige hoge dosis Dexamethasone gecombineerd met spinale anesthesie op het herstel na een minimaal invasieve anterieure totale heupprothese. De resultaten van deze studie zullen in de toekomst gedeeld worden en we verwachten hierdoor nog een verdere afname van opnameduur, een sneller herstel en verbeterde resultaten na een arthroplastie van de heup. ■

*Dit artikel is een samenvatting van een presentatie door dr. Jan Vanlommel op het World Arthroplasty Congres, April 2021.*

<sup>1</sup> Orthopride Annual Report 2018

<sup>2</sup> Agten CA, Sutter R, Dora C, Pfirrmann CW. MR imaging of soft tissue alterations after total hip arthroplasty: comparison of classic surgical approaches. *Eur Radiol.* 2017 Mar;27(3):1312-1321. doi: 10.1007/s00330-016-4455-7

<sup>3</sup> Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 1997;78:606-617. doi: 10.1093/bja/78.5.606.

<sup>4</sup> Nielsen NI, Kehlet H, Gromov K, Troelsen A, Husted H, Varnum C, Kjaersgaard-Andersen P, Rasmussen LE, Mandøe H, Foss NB. Preoperative high-dose Steroids in Total Knee and Hip Arthroplasty - Protocols for three randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020 Oct;64(9):1350-1356. doi: 10.1111/aas.13656



## Anticonceptie is meer dan ooit ook een mannenzaak

Auteur:  
dr. Bart Kimpe

27 mannen per dag laten zich steriliseren. Tien jaar geleden waren er dat nog 22. Een langzame stijging; een wel heel langzame stijging. In moderne tijden lijkt 'je laten knippen' toch nog altijd iets wat weinig mannen willen of durven. Tijd voor verandering. Heb jij de ballen voor een vasectomie?

De doorsnee man krimpt ineen bij de gedachte aan een operatie die hem onvruchtbaar maakt. Maar steeds meer mannen overwinnen die schrik, zo blijkt uit cijfers van de ziekteverzekering. Vorig jaar lieten bijna 27 Belgische mannen per dag zich steriliseren. Sinds 2010 is het aantal ingrepen gestegen met net geen 20 procent. De grootste groep mannen die zich laat steriliseren is tussen de 35 en 40 jaar oud. Typisch gaat het om mannen in een vaste relatie wiens kindwens al vervuld is. Anticonceptie is dus meer dan ooit ook een mannenzaak, want anticonceptie is voor koppels een gedeelde verantwoordelijkheid.

Een vasectomie of sterilisatie is een relatief eenvoudige ingreep, die meestal poliklinisch onder lokale verdoving wordt verricht, maar het kan eventueel ook onder korte narcose in de dagkliniek. Urologen knippen een stukje uit beide zaadleiters. Vrijwel meteen na de operatie kan de man opnieuw seksueel actief zijn. Hij is wel pas onvruchtbaar na een paar weken of maanden, als na controle blijkt dat er in het sperma geen zaadcellen meer aanwezig zijn. Een sterilisatie is de meest veilige manier van anticonceptie en het verlost bovendien de vrouw van hormonale bijwerkingen veroorzaakt door de pil. ■

### Enkele feiten

1. Een vasectomie is een eenvoudige procedure die meestal zelfs onder lokale verdoving kan gebeuren.
2. Een vasectomie veroorzaakt GEEN erectiestoornissen.
3. Een vasectomie heeft GEEN invloed op uw zin om te vrijen.
4. Een vasectomie verandert NIETS aan uw orgasmegevoel.
5. Na een vasectomie ben je nog niet onmiddellijk onvruchtbaar. Het duurt enkele zaaduitstortingen voordat u onvruchtbaar bent.
6. Een vasectomie verhoogt uw risico NIET op prostaat- of teelbalkanker.
7. Een vasectomie is GEEN castratie.
8. Een sterilisatie bij de vrouw is veel ingrijpender.
9. Na een vasectomie produceren de teelballen nog steeds zaadcellen, maar deze komen niet meer in het sperma terecht.
10. Een vasectomie moet beschouwd worden als een definitieve ingreep.

# SGLT-2 remmers, een revolutie in het nefrologisch landschap

Auteur:  
dr. Laurens Claeys  
mede namens de collega's van de dienst nefrologie

Het is weldra tien jaar geleden, van 2012 om precies te zijn, dat Dapagliflozine als eerste SGLT-2 remmer werd goedgekeurd door het EMA ter behandeling van diabetes mellitus type 2. Maar net zoals niemand vandaag de dag nog Sildenafil voorschrijft om angina pectoris te bestrijden, is de kans zeer groot dat weldra de indicatiestelling voor SGLT-2 inhibitoren ook niet langer het verlagen van de bloedsuikerspiegel zal zijn. Dit heeft alles te maken met de cardio- en nefroprotectieve, pleiotrope effecten van deze klasse geneesmiddelen, die de laatste jaren meer en meer duidelijk zijn geworden.

## Werkingsmechanisme

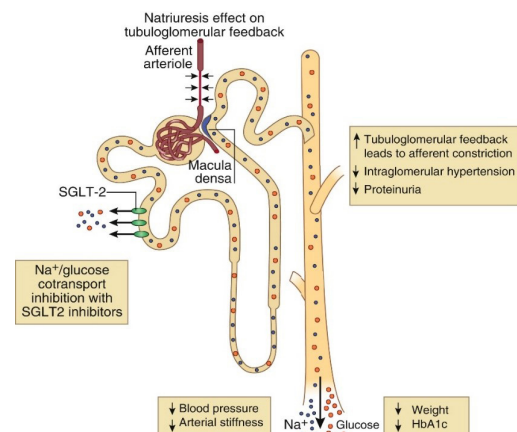
De werking van SGLT-2 remmers of gliflozines berust op de inhibitie van de natrium-glucose cotransporter type 2 in de niertubulus. Hierdoor neemt de glucosurie toe, met een beperkt hypoglycemiserend effect tot gevolg. De glucosurie werkt een osmotische diurese in de hand, evenals wat bloeddrukdaling. Behandeling met een SGLT-2 remmer geeft verder een licht gewichtsverlies. In België zijn vier SGLT-2 inhibitoren beschikbaar:

- Canagliflozine (Invokana®)
- Dapagliflozine (Forxiga®)
- Empagliflozine (Jardiance®)
- Ertugliflozine (Steglatro®)

Bij achteruitgang van de nierfunctie (daling van de filtratiesnelheid) vermindert de hoeveelheid glucose die via filtratie in de niertubuli verschijnt. Dit verklaart waarom het effect op bloedsuikerspiegel en HbA1c van SGLT-2 inhibitoren minder groot wordt naarmate de nierfunctie afneemt. Eén van de op heden geldende criteria voor terugbetaling is dan ook dat de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) minstens 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> moet bedragen bij het voorschrijven van de behandeling. De SGLT-2 inhibitoren zijn gecontraïndiceerd bij een klaring beneden de 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. De cardio- en renoprotectieve effecten van de gliflozines zijn echter onafhankelijk van het antidiabetisch effect en houden minstens aan tot een GFR van 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

## Bijwerkingen

Het bijwerkingsprofiel van de SGLT-2 inhibitoren is al bij al gunstig. Door de glucosurie is er een verhoogde incidentie van urogenitale infecties. De osmotische diurese kan hypotensie veroorzaken, zeker bij patiënten die reeds met andere antihypertensieve medicatie worden behandeld. Het is diezelfde volumedepletie die gedurende de eerste weken een lichte daling van de eGFR kan bewerkstelligen. Op lange termijn wordt echter een renoprotectief effect gezien. Canagliflozine gaf in sommige studies een verhoogde incidentie van fracturen. Het risico op diabetische keto-acidose neemt toe onder behandeling met SGLT-2



Werkingsmechanisme van SGLT2-inhibitoren  
(Bron: *Kidney International*)

inhibitoren, vaak zonder overte hyperglycemie, wat de diagnose van deze bijwerking bemoeilijkt.

## Cardioprotectieve effecten

EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozine), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozine), CANVAS (Canagliflozine) en VERTIS-CV (Ertugliflozine) zijn vier grote prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde cardiovasculaire outcome studies, die de afgelopen jaren werden uitgevoerd. Het doel was vooral de cardiovasculaire veiligheid van deze producten na te gaan. Hierbij werd behandeling met een SGLT-2 inhibitor - bovenop de standaardtherapie - vergeleken met placebo bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en hart- en vaatziekten, of de aanwezigheid van cardiovasculaire risicofactoren. Het primaire eindpunt in deze trials was een gecombineerd eindpunt, bestaande uit niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA en cardiovasculaire sterfte. Secundaire eindpunten waren globale sterfte, hospitalisaties in kader van hartfalen, cardiovasculaire sterfte en evolutie van de nierfunctie.

Uit deze onderzoeken bleek dat Empagliflozine en Canagliflozine de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van atherosclerotische cardiovasculaire events verlagen bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en een voorafbestaande cardiovasculaire aandoening. Alle studies toonden een significante daling aan van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen bij patiënten die werden behandeld met een SGLT-2 inhibitor. Dit gunstige effect was groter bij patiënten met een slechtere nierfunctie.

## Renoprotectieve effecten

Uit de hierboven vermelde cardiovasculaire outcome studies, evenals uit subanalyses van deze studies, bleek naast een cardioprotectief effect ook een nefroprotectief effect. Geen van deze trials was echter opgezet met als doel renoprotectieve effecten van de SGLT-2 inhibitoren na te gaan. Slechts een fractie van de deelnemers had een eGFR < 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, of een belangrijke graad van albuminurie. De gunstige renale effecten dienen dus met een korrel zout te worden genomen.

De CREDENCE studie werd uitgevoerd om hier meer duidelijkheid in te brengen. In deze trial werden patiënten met diabetes mellitus type 2 én chronisch nierfalen behandeld met Canagliflozine. De geïncludeerde patiënten hadden een eGFR tussen 30 en 90 mL/min; allen hadden albuminurie (>300 – 5000 mg/g creatinine). Alle patiënten werden eveneens behandeld met een RAAS-inhibitor. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt, bestaande uit het ontstaan van eindstadium nierfalen, verdubbeling van het serumcreatinine of overlijden ten gevolge van een renale of cardiovasculaire aandoening. De studie werd vroegtijdig gestopt omwille van de bevindingen in het voordeel van Canagliflozine. Het relatief risico voor het primaire eindpunt lag in behandelde patiëntengroep 30% lager dan in de placebogroep. Het relatief risico op een episode van acute nierinsufficiëntie lag 15% lager dan bij de placebogroep. Het nefroprotectief effect is aanwezig bij elke graad van nierfunctie, maar neemt af naarmate de nierfunctie daalt.

We weten dat SGLT-2 inhibitoren slechts een beperkte daling geven van het HbA1c; de gunstige effecten op de nierfunctie berusten dus niet op het bereiken van een betere glycemische controle. De nierbeschermende werking wordt vermoedelijk wel verklaard door een verhoogde natriurese. De hogere natriumconcentratie ter hoogte van de macula densa die hieruit volgt, zorgt voor een activatie van het tubuloglomerulaire feedbacksysteem. Dit leidt tot vasoconstrictie van de afferente arteriole ter hoogte van de glomerulus, met zo afname van de intraglomerulaire druk. Bemerkt de analogie met de RAAS-blokkers, die een vasodilatatie geven van de ef-

ferente arteriole en op die manier ook de intraglomerulaire druk verlagen. De werking van SGLT-2 inhibitoren en RAAS blokkers zijn dus analoog aan en complementair met elkaar. Daarnaast spelen mogelijk andere mechanismen een rol, onder andere verbeterde oxygenatie van de nier, stabilisatie van het glomerulair endotheel en vermindering van albuminurie.

Dat het beschermend effect op de nierfunctie van de SGLT-2 remmers los staat van het antidiabetisch effect, deed onderzoekers vermoeden dat de nefroprotectie ook zou gelden voor patiënten zonder diabetes mellitus type 2. Dit werd bevestigd in de DAPA-CKD studie. In deze trial werden 4304 patiënten geïncludeerd, met een eGFR van 25-75 mL/min/1.73m<sup>2</sup> en een albuminurie van 200-5000 mg/g creatinine. Er werden zowel patiënten onderzocht met als zonder diabetes mellitus type 2. Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als een samengesteld eindpunt: persisterende afname van de eGFR met minstens 50%, ontstaan van eindstadium nierfalen of overlijden ten gevolge van een renale of cardiovasculaire aandoening. Ook deze studie werd vroegtijdig afgesloten. In de patiëntengroep behandeld met Dapagliflozine lag het relatief risico voor het primaire eindpunt 39% lager dan in de placebogroep, zowel bij deelnemers met als zonder diabetes mellitus type 2.

De EMPA-Kidney studie loopt nog op dit moment. Hierbij zijn ongeveer 5000 patiënten gerandomiseerd, met een eGFR van 20-90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, al dan niet met albuminurie, met of zonder diabetes mellitus type 2. De resultaten van deze studie worden in 2022 verwacht.

## Conclusie

SGLT-2 inhibitoren zijn antidiabetica die hun werking uitvoeren via het blokkeren van de natrium-glucose cotransporter type 2 in de nier. Ze bewerkstelligen een beperkte daling van de glycemie en het HbA1c. Dit hypoglycemierend effect neemt af naarmate de nierfunctie daalt, wat de huidige terugbetalingscriteria verklaart. De cardiovasculaire veiligheidsstudies van deze klasse medicatie toonden een gunstig effect aan op de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van atherosclerotische cardiovasculaire events bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Ze bewerkstelligen ook een significante daling van het aantal hospitalisaties wegens hartfalen. Verder blijken SGLT-2 inhibitoren het relatief risico op het ontstaan van eindstadium nierfalen, deterioratie van de nierfunctie of overlijden ten gevolge van een renale aandoening met 30 tot 40% te verminderen. Dit nefroprotectief effect is zichtbaar tot een eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Het geldt voor patiënten met én zonder diabetes mellitus type 2 en is ook onafhankelijk van de aanwezigheid van albuminurie.

Veel meer dan voor hun antidiabetische werking dienen de SGLT-2 inhibitoren dus te worden ingeschakeld omwille van hun cardio- en nefroprotectieve effecten. Dit zou de bevoegde instanties moeten bewegen tot het aanpassen van de terugbetalingscriteria, waarbij ook patiënten met een eGFR tot 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (en mogelijk nog lager) in aanmerking zouden moeten komen voor behandeling. In de VS is dit reeds gebeurd, in Europa buigt het EMA zich over de materie. Wordt dus ongetwijfeld vervolgd. ■

## Erratum

In de nieuwsbrief van februari 2021 verscheen het artikel 'Nieuws uit de Borstkliniek Brugge'. Hierbij werd de wetenschappelijke bijdrage van dr. Eva De Vis, ASO radiologie, onder begeleiding van dr. Hilde Goris niet vermeld. De redactie wenst dit hierbij recht te zetten en hen te bedanken voor hun interessante bijdrage.

*in naam van de wetenschappelijke commissie*

# Migraine, stilaan de kop ingedrukt?

Migraine is frequent voorkomend, invaliderend en heeft een belangrijke socio-economische impact. De lifetime-prevalentie van migraine in België is 20.2% en treft vrouwen meer dan mannen met een piek in de leeftijdsgroep tussen 35-44jaar. Zo wordt geschat dat migraine in Vlaanderen en Brussel op jaarbasis verantwoordelijk is voor zo'n 1.150.000 ziekte-dagen (Moens, G. et al., 2007). De global burden of disease study 2016 toont aan dat hoofdpijn, migraine in het bijzonder, één van de belangrijkste oorzaken is van invaliditeit.

De impact van migraine wordt vaak onderschat gezien het transiënt optreden van de symptomen. Maar rekening houdend met bovenstaande gegevens is het tijdig stellen van een correcte diagnose en behandeling uiterst belangrijk.

De diagnose van migraine kan worden gesteld aan de hand van onderstaande criteria volgens ICHD-3:

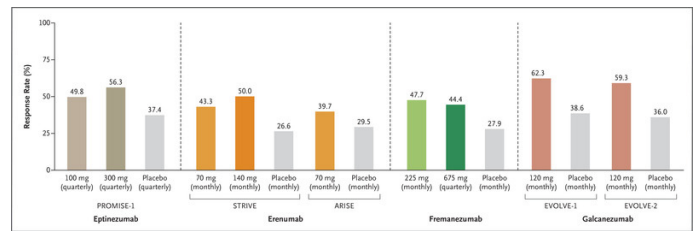
## Minstens 5 aanvallen dewelke voldoen aan onderstaande criteria:

- Aanvallen duren 4-72 uur (onbehandeld)
- Hoofdpijn met minstens 2 van onderstaande karakteristieken:
  - unilateraal
  - drukkend
  - matige tot hevige intensiteit
  - toenemend bij fysieke activiteit
- Tijdens hoofdpijn minstens 1 van onderstaande:
  - nausea en/of braken
  - foto en/of sonofobie

De behandeling van migraine bestaat uit een aanvalsbehandeling enerzijds en anderzijds, bij een frequentie van meer dan 2 invaliderende migraine dagen per maand, uit het opstarten van een onderhoudsbehandeling om zo de frequentie en intensiteit van de aanvallen te verminderen.

Tot op heden worden vooral antihypertensiva, antidepressiva en anti-epileptica gebruikt als preventieve therapieën. Regelmatig dienen deze therapieën echter te worden gestaakt omwille van onvoldoende resultaat of nevenwerkingen. Daarom zijn nieuwe behandelingen met een betere werkzaamheid en nevenwerkingsprofiel nodig.

Recent werden op een nieuw mechanisme gebaseerde preventieve behandelingen geïntroduceerd, waaronder de injecteerbare monoclonale antilichamen met CGRP (Calcitonin gene-related peptide) of zijn receptor als target. Deze hebben een snel en gunstig effect op de migraine. Het aantal nevenwerkingen is beperkt, de meest voorkomende zijn lokale reacties op de injectieplaats, zoals roodheid en pijn.



**Figuur 1:** Responspercentages in gerandomiseerde fase 3-onderzoeken van monoklonale antilichamen tegen CGRP of de receptor ervan voor de preventie van episodische migraine. Het responspercentage werd gedefinieerd als het percentage patiënten met een afname van ten minste 50% in het aantal migraainedagen per maand vanaf het begin tot het moment van beoordeling. Mes-soud Ashina. *Migraine. N Engl J Med* 2020; 383: 1866-1876

Sinds 1 juni 2021 is Erenumab (Aimovig®) terugbetaald in België aan een dosis van 70mg of 140mg om de 4 weken in subcutane injecties. Op 1 juli 2021 volgt ook de terugbetaling van Fremanezumab (Ajovy®).

Vanuit onze ervaring op basis van het medical need programma kunnen we bevestigen dat deze nieuwe klasse medicatie absoluut een meerwaarde biedt bij de behandeling van migraine.

Om aan de terugbetalingsvoorwaarden te voldoen moet de patiënt een minimum aantal van gemiddeld 8 migraine dagen per maand vertonen, alsook onvoldoende respons (of tolerantieproblemen) ondanks toediening van

- Ten minste 1 beta blokker én
- Ten minste topiramaat én
- Ten minste één van volgende behandelingen (valproaat, amitriptyline, venlafaxine, flunarizine, candesartan, onabotulinetoxine A)

Wanneer na 3 maanden behandeling een reductie van minstens 50% in het gemiddeld aantal migraine dagen per maand kan worden aangetoond door middel van een migraine dagboek, kan een verlenging worden aangevraagd.

Voor chronische migraine blijft ook de behandeling met botuline toxine geïndiceerd en terugbetaald. Ook voor deze behandeling kunnen patiënten met migraine steeds op onze dienst terecht. ■

Auteur:  
dr. Gaëlle Vermeersch, mede namens de collega's van de dienst neurologie AZ Sint-Lucas Brugge, neuroloog van wacht T 050 36 52 72

## Nieuw staflid

Op 1 maart 2021 vervoegde dokter Julie Busschaert onze dienst **inwendige geneeskunde**, en meer bepaald de **specialisatie gastro-enterologie**.

Dokter Busschaert heeft haar opleiding tot arts, evenals haar specialisatie in de inwendige geneeskunde en de gastro-enterologie genoten aan de universiteit te Leuven. Ze volgde opleidingsstages in het UZ Leuven, het AZ Groeninge Kortrijk, het AZ Delta Roeselare en het AZ Sint-Lucas Brugge. Na haar erkenning als gastro-enteroloog volgde ze een bijkomende specialisatie in de

diagnose en de behandeling van inflammatoire darmaandoeningen (IBD).

Samen met de collega's gastro-enterologen zal zij in ons ziekenhuis zorgen voor de patiënten met maag-, darm- en leveraandoeningen. Naast de algemene gastro-enterologie en de endoscopie heeft ze een specifieke interesse en competentie in de inflammatoire darmpathologie, waarop ze zich in het bijzonder zal toelagen. Ze werd ook aangesteld als consulent voor IBD in het UZ Leuven. ■



dr. Julie Busschaert