



Peter Kroyer Op het strand van Skagen, 1893

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Mei 2024

nr. **398**



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024	4
Donkere wolken aan de horizon	7
Medische artikels	9
Cardiovasculair	9
Niet acuut hartfalen in de eerste lijn	9
Bèta blokkers na myocardinfarct met behouden ventriculaire ejectie fractie	19
Heart failure not stroke is the most common complication of atrial fibrillation	20
Anticoagulants oraux d'action directe : dangers en cas d'interruption de traitement, même d'une seule journée	22
Dagelijkse praktijk	23
Lage rugpijn en pijnstilling: een vlotte relatie?	23
Dagelijkse praktijk / Oogaandoeningen	26
Diagnose en behandeling van tranende ogen	26
Dagelijkse praktijk / O.R.L.	30
Oorzaak en behandeling van reukstoornissen	30
Dagelijkse praktijk / Orthopedie	34
Opties voor behandeling van trigger finger	34
Farmacologie	38
Aspirine à faible dose : anémies	38
Genderzorg	39
Huidige genderzorg: een pak problemen en onzekerheden	39
Gynaecologie / Dagelijkse praktijk	42
Endometriose: vaak nog een onbekend ziektebeeld met uiteenlopende presentaties	42



Infectieziekten	45
Group A beta-haemolytic streptococcal infection in children	45
Cystites récidivantes chez les femmes : petite efficacité du cranberry en prévention	52
Bronnen	53



Nascholingsprogramma academiejaar 2023-2024

Webinars

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

16.05.2024 Titel: Het rode oog, eerste hulp bij oogverwondingen
Sprekers: prof. dr. Isabelle Saelens & dr. Heleen Delbeke
Moderator: info volgt

20.06.2024 Titel: Chronisch longlijden en COPD
Spreker: dr. Nikolaas De Maeyer
Moderator: dr. Evelien Lenaerts



Fysieke nascholingen

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

11.06.2024 Titel: Transmurale communicatie en samenwerking tussen ziekenhuizen, huisartsen en thuisverpleegkundigen
Spreker: dhr. Joris Paesen, EPD Consultant nexuzhealth
Moderator: dr. Jacqueline Van de Walle



P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

23.05.2024 Titel: Palliatieve zorgen – verschillende actoren

(Aanvang 20.30U) Spreker: ELZ Druivenstreek

Moderator: dr. Mortier

27.06.2024 Titel: Kleine heelkunde: de kleine en praktische geheimpjes

Sprekers: info volgt

Moderator: dr. Istaš



Donkere wolken aan de horizon

Merkwaardig dat vorige maand uit verschillende hoeken verhalen opdoken over de donkere wolken die aan de horizon verschijnen voor de gezondheidszorg. Econoom Johan Albrecht noemt het een zorginfarct, Luc Van Gorp (CM) spreekt over een zorgcrash en Frank Vandenbroucke stelt in zijn boek dat we voor tien moeilijke jaren staan.

De econoom bijt in de media de spits af onder de enigszins provocerende titel “Moeten we de ouderen nog een nieuwe heup geven”. De CM baas veroorzaakt deining in de christelijke zuil omdat sommigen zijn keuze voor kwaliteit van leven boven kwantiteit interpreteren als de weg plaveien naar euthanasie. Frank Vandenbroucke waarschuwt eigenlijk al jaren voor de kost van de vergrijzing. Die komt er nu aan, geaccentueerd door een meer performante geneeskunde die ook ouderen met complexere ziekten aankan. En door een tekort aan zorgverleners.

De vergrijzing in het oude Europa is een feit. Tegen het jaar 2050 kunnen we in België rekenen op 1,3 miljoen tachtigplussers. Bij de 65-plussers zou 4/5 minstens één chronische ziekte hebben. Het hoeft daarom niet erg te zijn, wat hoge bloeddruk of arthrose tellen ook al mee.

Willen mensen zo oud worden? Ik zeg al een keer tegen patiënten: “daarmee kunt ge 99 jaar worden”. (Zeg veiligheidshalve nooit 100, te optimistisch.) Niet weinig mensen kijken me dan verschrikt in de ogen, zo van: doe me dat niet aan. “Tenzij ik mijn verstand nog heb en voor mezelf kan zorgen.” Ken wel iemand die op haar negentigste een laptop kocht en begon te chatten. Een uitzondering.

Want tja, we kennen allemaal wel mensen die zijn uitgedoofd en helemaal niet meer aan het leven participeren. Onder een dekentje in een rolstoel voor een televisie die ze niet meer begrijpen. Voor euthanasie bij

dementerenden lijkt een en ander te bewegen. Maar Van Gorp leek het eerder te hebben over ouderen die ondanks goede omkadering en kansen hun levenskwaliteit zelf ondermaats vonden.

Hij bedoelde niet, zoals ook Vandenbroucke duidelijk stelt, dat medische hulp bij zelfdoding een oplossing kan zijn voor een budgetkwestie.

En dan is er nog het spook van het toenemende tekort aan verplegenden en zorgkundigen. Kandidaten worden niet dadelijk aangemoedigd door onregelmatige en onderbroken diensten, één weekend op twee dienst. Met eerder bescheiden verloning voor dit werk. In 2014 waren er 7200 eerstejaars verpleegkundigen, tien jaar later nog 5200.

Alhoewel, nu al zijn er ziekenhuizen die hele afdelingen moeten sluiten wegens gebrek aan personeel.

Ook in Nederland ziet men de bui hangen. Nu werken daar één op zeven in de zorg, de vooruitzichten voor 2060 zijn daar één op drie in de zorg. Dan zouden schier geen mensen overblijven voor andere ‘productieve’ economie.

Het kostenplaatje van de gezondheidszorg in België blijft onherroepelijk stijgen, van 8 procent van het BNP in 2022 tot 10 procent geraamd in 2040. Toch willen sommigen er nog wat afpingelen....

Bij het zoeken naar een oplossing moeten heel veel heilige huisjes sneuvelen in dit land. Organisatie van de gezondheidszorg is in steen gebeiteld en wordt gegijzeld door lobbyisten. De belastingbetaler wil waar voor zijn geld en heeft niet altijd veel oren naar preventie en zelfzorg. Hij verwacht dat veel wordt uitbesteed aan professionelen. Ook het sociaal netwerk staat er



belabberd voor. Waar is de tijd dat men 'stil en ongedwongen alles voor elkander doet'.

Zoals de mantelzorg op zijn Japans, met een snel verouderende bevolking: vrijwilligers in de wijk zorgen voor ouderen, de ouderen vangen de kinderen op, zelfs met hun schooltaken.

En mag er geen selectie komen voor wie toegang heeft tot psychische zorg? Zoals in Nederland waar stemmen opgaan om de weerbaarheid van leerlingen te verstevigen via hun schoolse opleiding.

Een maatschappelijk debat rond de keuzes in de toekomstige zorg is broodnodig. Voor dat het wordt vermarkt tot een zorg met twee snelheden.

Dr. Karel DE KOKER

bestuurder MCH



Medische artikels

Cardiovasculair

NIET ACUUT HARTFALEN IN DE EERSTE LIJN

Heart failure is prevalent worldwide, impacts quality of life, and is associated with high morbidity and mortality. Global prevalence estimates indicate that 1-2% of adults in the developed world have known heart failure. In the UK alone, almost one million people have diagnosed heart failure, placing a substantial demand on specialist cardiology services. Heart failure often presents in primary care, where many patients have risk factors and long term treatments are usually indicated even after symptoms have improved. This update focuses on recent evidence and changes to heart failure clinical practice guidelines, emphasising aspects most relevant to primary care.

Stages and classes of heart failure

A universal definition and novel classification system for heart failure was proposed in 2021 by the Heart Failure Society of America (HFSA), Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA-ESC), and Japanese Heart Failure Society (JHFS), and the system has been included in the recent American Heart

Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC)/Heart Failure Society of America (HFSA) guidelines. This four-stage classification system recognises two pre-heart failure stages without symptoms (stages A “at risk” and B “pre-heart failure”) and two symptomatic stages encompassing the clinical syndrome of heart failure (stages C “symptomatic” and D “advanced”) (box 1). Most guideline-directed pharmacological treatments target stages C and D, but they may also be indicated in asymptomatic patients to reduce the risk of progression to symptomatic heart failure. The New York Heart Association (NYHA) functional classification system complements this staging system and is applied to stages C and D, where the severity of symptoms can be assessed using this functional classification.

In addition, the ESC (European Society of Cardiology) and AHA/ACC/HFSA guidelines for heart failure and the universal definition proposed by the HFSA/HFA-ESC/JHFS distinguish between patients with reduced left ventricular

ejection fraction (HFrEF), those with mildly reduced (previously called mid-range) ejection fraction (HFmrEF), and those with preserved ejection fraction (HFpEF) (box 1). Many of the treatments discussed improve cardiac function and outcomes for heart failure with reduced left ventricular ejection fraction but have less benefit and evidence for patients with preserved ejection fraction.

Patients with heart failure, whether with preserved or reduced left ventricular ejection fraction, face high mortality and morbidity. The differences in prognosis between patients with preserved ejection fraction and those with reduced ejection fraction are uncertain, with conflicting evidence suggesting that preserved ejection fraction confers a lower mortality risk. The prognosis for patients with mildly reduced ejection fraction is better than for those with reduced ejection fraction, provided ejection fraction does not deteriorate. In patients with reduced ejection fraction, this may improve with medications or by treating underlying causes,



and this subgroup is referred to as heart failure with improved ejection fraction (HFimpEF) (box 1). Disease modifying medications typically need to be continued for these patients, even with improved ejection fraction.

Box 1: Definition and classification of heart failure

Definition*

Heart failure is

A clinical syndrome with symptoms and/or signs caused by a structural and/or functional cardiac abnormality and

Corroborated by elevated B-type natriuretic peptide (BNP) levels and/or objective evidence of pulmonary or systemic congestion

Stages†

- Stage A: At risk—Risk factors such as coronary artery disease, diabetes, hypertension, atrial fibrillation, valvular heart disease
- Stage B: Pre-heart failure—Raised BNP levels, reduced ejection fraction
- Stage C: Symptomatic—Symptoms such as dyspnoea, ankle swelling, fatigue
- Stage D: Advanced

New York Heart Association (NYHA) functional classification system (applied to stages C and D)

- Class 1: No limitation

- Class 2: Slight limitation
- Class 3: Marked limitation
- Class 4: Symptoms at rest

Classes by left ventricular ejection fraction

- HFrEF—Heart failure with reduced ejection fraction ($\leq 40\%$)
- HFmrEF—Heart failure with mildly reduced ejection fraction (41-49%)
- HFpEF—Heart failure with preserved ejection fraction ($\geq 50\%$)
- HFimpEF—Heart failure with improved ejection fraction ($\leq 40\%$ before treatment, $>40\%$ at follow-up)

* *Universal definition proposed by the Heart Failure Society of America (HFSA), Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA-ESC), and Japanese Heart Failure Society (JHFS)*

† *Stages included in guidelines from American Heart Association (AHA), American College of Cardiology (ACC), and Heart Failure Society of America (HFSA)*⁵

What helps to diagnose heart failure?

Heart failure should be considered in any patient with breathlessness, which can be acute or develop slowly. Other symptoms include lower limb swelling, fatigue, abdominal discomfort, and loss of appetite. Clinical signs include an elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles or wheeze, peripheral

oedema, and a displaced cardiac apex. Cardiac auscultation may reveal a gallop rhythm or heart murmur. Signs may not manifest in patients with early stage heart failure or those undergoing treatment. Missed diagnoses are common, particularly in those with pre-existing respiratory diseases.

Initial key investigations in primary care include an electrocardiogram, a chest radiograph, and measurement of B-type natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (box 2). Other investigations to assess potential causes or comorbid diseases that may affect management include a full blood count, creatinine, urea and electrolytes, thyroid function tests, liver function tests, haemoglobin A1c, ferritin, and iron studies.



Box 2: Key initial investigations in primary care

- B-type natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)—A low or normal plasma BNP or NT-proBNP concentration **m**akes heart failure unlikely. However, BNP can be normal in some patients with heart failure with preserved ejection fraction, and those who are obese. The cut-off value for natriuretic peptide levels varies between guidelines: the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 guidelines require higher levels than those in the ESC 2021 guidelines and may potentially miss one in five cases.
- Electrocardiogram—This is often abnormal in patients with heart failure. It is important for determining the underlying cardiac rhythm and may provide clues to the underlying pathology.
- Chest x ray—This may confirm pulmonary congestion or identify other reasons for dyspnoea. However, a normal chest x ray does not rule out heart failure.
- The key diagnostic investigation is an echocardiograph to determine left ventricular ejection fraction (LVEF), which represents the proportion of left ventricular volume ejected per heartbeat and guides pharmacological treatment and indications for cardiac devices. Echocardiography, or other cardiac imaging modalities, can also evaluate cardiac structure and function and identify potential causes of heart failure. Diagnosis of heart failure with reduced or improved ejection fraction in

symptomatic patients rests on the echocardiographic determination of LVEF.

- The diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction is made when there is clinical evidence (symptoms, signs) of heart failure and the LVEF is >50%. Diagnosis is supported by increased left ventricular filling pressures at rest or during exercise, structural abnormalities such as left atrial enlargement, decreased longitudinal strain, or left ventricular hypertrophy on echocardiography or other cardiac imaging. No one feature is diagnostic, and the probability increases as the number of objective non-invasive markers (including cardiac imaging and natriuretic peptide levels) of raised left ventricular filling pressures increases. Invasive testing provides certainty, but this has risks and is not commonly done.
- Should delays in access to investigations such as echocardiography occur, a clinical diagnosis of heart failure can be made and treatment initiated (such as diuretics and potentially, as some advocate, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, given their benefit across the spectrum of heart failure) before a definitive diagnosis. Point-of-care testing of troponins and natriuretic peptides, as well as point-of-care ultrasound scanning of the lungs and heart may be helpful in rural and remote prehospital settings. However, confirming the diagnosis and ascertaining LVEF are critically important to ensure longer term treatment is appropriate.

How is heart failure managed in primary care?

Treatment of congestion

Loop diuretics are used across all subtypes of heart failure to decrease pulmonary and peripheral congestion, in both acute and chronic settings, as well as for prevention of congestion in high risk patients. These drugs effectively alleviate congestion related symptoms, with dosing targeted to achieve euvolaemia. However, additional management is needed to treat the cause of heart failure (where possible) or to improve cardiac function over time. For this reason, long term heart failure management should not rely on diuretics alone.

Use of diuretics may result in electrolyte disturbances, particularly hypokalaemia. Without careful monitoring and patient education, there is a risk of over-diuresis, which might precipitate symptomatic hypotension or pre-renal acute kidney injury. Polyuria is a common and expected effect and can reduce patients' quality of life, leading to non-adherence to therapy. Lowering the dose may be helpful, but if dose reduction is not possible the timing of administration can be adjusted, in discussion with patients, to best fit their schedule. With effective, guideline-directed management, diuretic requirements may decrease, necessitating adjustments to avoid hypovolaemia. Regular review of diuretic needs



and self management strategies can further optimise therapy.

What medications to consider for heart failure with reduced LVEF?

Current clinical practice guidelines agree in recommending that foundational pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction should, when possible, include a combination of drugs from four distinct classes: renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi), β blockers, mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i). Each of these drug classes has been shown to reduce mortality and hospitalisations for heart failure, and combination therapy provides additive benefits in improving outcomes. Titration to target or the maximal tolerated dose is recommended. However, benefits are seen even if maximal (target) doses are not reached

In a network meta-analysis the most favourable combination of SGLT2i, β blockers, angiotensin receptor-neprilysin inhibitors (ARNi), and MRA greatly decreased all-cause mortality (hazard ratio 0.39 (95% confidence interval (CI) 0.31 to 0.49)) and the composite measure of cardiovascular death or first hospitalisation for heart failure (hazard ratio 0.36 (95% CI 0.29 to 0.46)). Typically, these medications need to be

continued long term, even if symptoms resolve and left ventricular function improves.

Polypharmacy is often a concern in primary care, and the suggestion of combination therapy may raise alarm. However, this concern needs to be balanced against the evidence for the additive benefits described. Emerging evidence suggests that more novel agents (SGLT2i and ARNi) “work together” to improve tolerance and persistence of other medication classes, such as MRA.

Renin angiotensin system inhibitors

Patients should be offered one of the following: an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi), an angiotensin receptor blocker (ARB), or an ARNi (a combination medication containing valsartan, an angiotensin receptor blocker, and sacubitril, a neprilysin inhibitor). These medications improve symptoms (over a few weeks to months) and exercise capacity, reduce the risk of hospitalisation for heart failure, and increase survival. Guidelines offer mixed recommendations on which RAASi to start treatment with. The AHA/ACC/HFSA guidelines recommend ARNi as first line therapy, as do the Canadian Cardiovascular Society (CCS) guidelines. The ESC guidelines recommend ARNi when symptoms persist despite optimal ACEi or ARB treatment, but suggest it can also be considered as first line therapy. Pre-existing ACEi

or ARB treatment must be stopped (with a washout period of 36 hours for ACEi) before initiating ARNi. Once commenced, withdrawal of ARNi can lead to clinical deterioration.

Common issues include symptomatic postural hypotension, which should prompt dose reduction, but this may improve with time. Diuretic dose adjustment may be necessary as ARNi may reduce diuretic requirements. ACEi can cause a troublesome cough, necessitating a medication change, typically to an ARB. Other causes for cough should also be considered, particularly ongoing congestion, if the cough is nocturnal. Angioedema, a rare but serious side effect of ACEi, poses an increased risk when ACEi are used in combination with an ARNi, so their co-prescription is contraindicated.

Mineralocorticoid receptor antagonists

Mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) improve symptoms over several weeks to months, reduce the risk of heart failure hospitalisation, and increase survival. These favourable effects are probably mediated predominantly by the non-diuretic effects of aldosterone receptor blockade, which include decreasing adverse myocardial remodelling and fibrosis. Common issues with MRAs include painful gynaecomastia with spironolactone (patients should be warned about this), often necessitating a change to eplerenone, which has



a greatly reduced incidence. Hyperkalaemia is also a concern, necessitating careful monitoring of renal function and potassium levels. Recommendations for monitoring suggest checking renal function and electrolytes one week after initiating or increasing the dose, then monthly for the first three months, quarterly for a year, and then every six months. Use of MRAs should be avoided in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) of $<30\text{ mL/min/1.73 m}^2$. During an intercurrent, volume-depleting illness (such as gastroenteritis), MRAs should be withheld to prevent hyperkalaemia.

B blockers

The β blockers metoprolol succinate, bisoprolol (β_1 -selective, cardioselective), or carvedilol (a non-selective β blocker with additional selective α_1 receptor blockade) should be considered in all patients with reduced LVEF without contraindications. Importantly, the β_1 -selective β blockers can be safely used in most patients with chronic obstructive pulmonary disease. These medications improve symptoms, but this may take several months. They also reduce the risk of heart failure hospitalisation and increase survival. Initiation usually requires low doses and slow up-titration, particularly after recent decompensation or with severe cardiac impairment. A deterioration in symptoms can occur with initiation and up-titration despite

long term positive benefits. Hypotension and bradycardia are potential adverse events, and the dose should be reduced with symptomatic postural hypotension or a heart rate of less than 50 beats per minute.

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) improve quality of life (within weeks to a few months), reduce the risk of heart failure hospitalisation, and increase survival. They should be considered for all patients with reduced LVEF who do not have contraindications. This recommendation is a recent addition to ACC/AHA/HFSA (2022), ESC (2021), CCS (2021), and Australian (2022) guidance. Adverse effects include urinary infections, fungal and yeast infections, and a mild lowering of blood pressure. In people with type 2 diabetes, other glucose lowering medications may need adjustment, and SGLT2i are presently not routinely recommended for patients with type 1 diabetes. Adjustment and down-titration of diuretics may be required as diuresis can be intensified. Even though SGLT2i may worsen measured renal function in the short term, they slow the decline in renal function in the long term as well as improve other clinical outcomes. Titration is unnecessary as a single dose is recommended.

When and how are medications started for heart failure with reduced LVEF?

Initiation and titration

ACEi, ARB, ARNI and MRA act within the renin-angiotensin-aldosterone system. Disturbances to renal function and electrolytes are possible, and monitoring of these when commencing or up-titrating medications is important. A baseline minimum eGFR of $>30\text{ mL/min/1.73 m}^2$ and blood potassium level $<5.4\text{ mmol/L}$ are recommended as necessary for initiation. Some disturbances may be tolerable; for instance, the ESC guidelines suggest a creatinine rise of up to 50% above baseline, or $266\text{ }\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL) or an eGFR $<25\text{ mL/min/1.73 m}^2$, whichever is the smaller, and an increased potassium level to 5.5 mmol/L are tolerable when initiating ACEi. Elsewhere it is proposed that a 30% rise in creatinine above baseline may be tolerated, after which the drug dose must be reduced, or stopped if the rise is greater than 50%. Strategies such as temporary discontinuation of medication can be used, but re-initiation trials when renal function improves are important.

A systolic blood pressure of $>100\text{ mmHg}$ is recommended before starting drugs that may lower blood pressure. If such a drug is tolerated, lower blood pressure or mild symptomatic hypotension should not automatically lead to medication cessation but may warrant dose



reduction. Symptomatic postural hypotension should prompt dose reduction. In discussion with patients, strategies such as staggering medication administration or reducing other drugs without cardiovascular benefit (such as calcium channel blockers) and reviewing diuretic dose may allow continuation of these medications, which are critically important for optimal management and for the benefits of combination therapy.

Sequencing of drug initiation

Traditional guidance for initiation of these disease modifying medicines followed a sequential approach in which a drug from each class is introduced singly at low dose, with achievement of its target or maximal tolerated dose before the next drug is added (fig 1). However, more rapid initiation of a low dose of each of the four classes of disease modifying medications is currently recommended to more rapidly achieve additive benefits with combination therapy. Simultaneous commencement of all classes at low dose has been suggested, and other protocols have been proposed though evidence based randomised trial data is not yet available to support these (see fig 1 for examples). The ACC/AHA/HFSA guidelines suggest the introduction and increase in dose of medications should be individualised to the patient and does not necessarily need to follow that of trial publications (the traditional

sequential approach). There is presently a gap in evidence for sequencing strategies in primary care, but both the ESC and ACC/AHA/HFSA guidelines suggest initiation and up-titration of these drugs are possible in the community in stable patients.

Cost considerations

Bblockers, ACEi, ARB, and MRA are widely available with generic options, and provide high economic value. ARNi and SGLT2i may be less widely available in resource-constrained health systems, and the economic value of these medications may be lower. However, some analyses have suggested there are cost savings to healthcare systems with ARNi, particularly in early initiation.

What treatments to consider for heart failure with mildly reduced LVEF?

The medications described above for heart failure with reduced LVEF should also be considered cases with mildly reduced LVEF, but the evidence base is less robust. An exception to this is the SGLT2i. Recent trial evidence and a meta-analysis have resulted in an endorsement for this medication for management of mildly reduced LVEF in the 2023 focused update of the ESC guidelines, to reduce the risk of hospitalisation for heart failure or cardiovascular death.

What drug management is recommended for heart failure with preserved LVEF?

Management of heart failure with preserved LVEF has until recently focused on symptom management with diuretics and managing comorbid disease, particularly hypertension (aiming for blood pressure <130/80mmHg, with medication choice guided by other comorbidities), atrial fibrillation, and obesity, as well as other risk factors.

There is now an established role for SGLT2i in the treatment of heart failure with preserved LVEF. Two recent randomised controlled trials of SGLT2i have established a benefit with reductions in a composite outcome of hospitalisations or cardiovascular mortality, and a recent meta-analysis has reinforced these findings (hazard ratio 0.80 (95% CI 0.73 to 0.87)).

The 2022 ACC/AHA/HFSA guidelines and an Australian consensus statement give a moderate strength recommendation to the use of SGLT2i in patients with heart failure with preserved LVEF, and the 2023 focused update of the ESC guidelines also endorses their use. ACEi, ARB, ARNi, MRA, and β blockers have less benefit heart failure with preserved LVEF. MRA and ARB or ARNi may have a role in reducing hospitalisations, but the evidence base is limited and weak. Reflecting this, the strength of recommendation in the ACC/AHA/HFSA guidelines for these interventions is “weak” for patients with preserved LVEF.



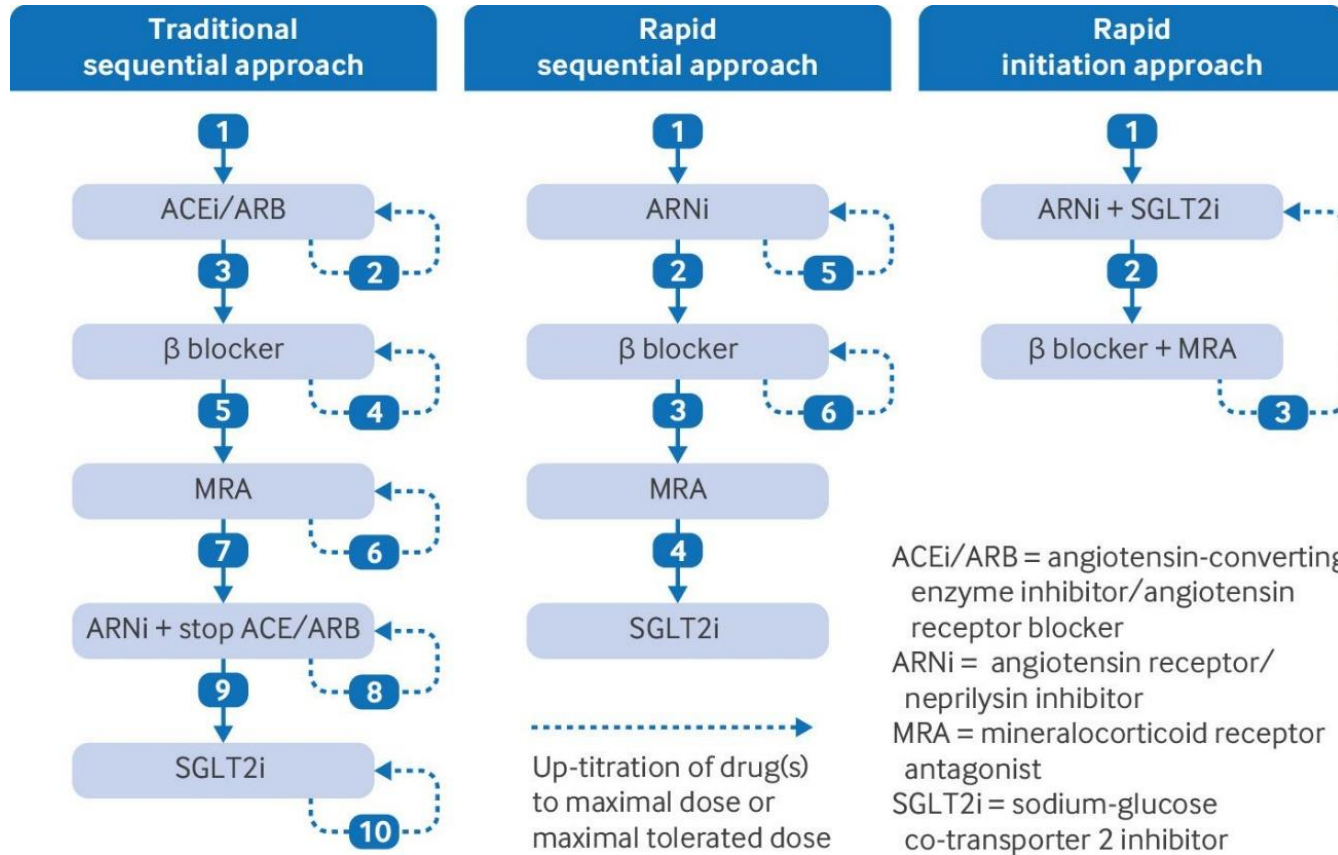


Fig 1: Proposed protocols for initiation and sequencing of pharmacological therapy for heart failure with reduced ejection fraction. In the traditional approach based on the major clinical trial sequences,²² each drug is initiated (1) and then up-titrated to its to maximal dose or maximal tolerated dose (2) before the next drug is introduced (3), etc. In a rapid sequential approach (such as that proposed by Kittleson) each drug is initiated at low dose stepwise every 1-2 weeks (steps 1 to 4) before the ARNi and β blocker are up-titrated (5, 6). In a rapid initiation approach (proposed Straw et al ; see also McMurray and Packer) low dose SGLT2i and ARNi are introduced simultaneously (1) and then, a few days later, the β blocker and MRA are added (2), and the four drugs are up-titrated together (3)

Non-pharmacological management of heart failure

Psychosocial support and education for patients and family are important to improve understanding of heart failure. This includes recognising the importance of medication adherence, learning when to take action for symptoms or signs of decompensation, and addressing barriers to care.

Exercise

Many patients with heart failure reduce physical activity, which adds to deconditioning and loss of fitness. Regular exercise improves quality of life and exercise capacity. Supervised exercise programmes or formal cardiac rehabilitation have evidence of benefit, and, ideally, all patients should be referred for this where available.

Diet

Loss of lean body mass is common in heart failure. Appetite may be poor because of gut congestion or reduced cardiac output, but it often improves with effective heart failure therapy. Patients are encouraged to consume tolerated foods to maintain body weight. Strict fluid restriction is no longer generally recommended for patients with stable heart failure, though avoidance of excessive fluid intake is suggested. This recommendation is based on limited evidence showing no significant difference in outcomes with and without fluid restriction. The exceptions are for

acute exacerbations of heart failure, patients with hyponatraemia, or advanced heart failure; in these settings, fluid restriction should be guided by heart failure specialists. Similarly, sodium restriction is falling out of favour. A recent meta-analysis found that sodium restriction did not reduce the risk of all-cause death, hospitalisation, or a composite measure of death and hospitalisation in patients with heart failure. Low sodium table salt alternatives should be avoided because of the potential for clinically important hyperkalaemia. Alcohol intake should not exceed general guideline recommendations and should be avoided when heart failure or comorbid diseases related to alcohol are present. Evidence for vitamin or other supplements (without indication) is weak and not presently recommended.

Immunisation

Influenza vaccine is recommended, with evidence from a meta-analysis suggesting that it leads to reduced all-cause mortality in patients with heart failure (though the evidence quality is noted to be low). Vaccination against pneumococcal disease⁶ and covid-19 are also recommended.

Addressing causes and contributors

Specialist cardiology assessment is usually indicated in patients with arrhythmias such as atrial fibrillation or flutter, left bundle branch block causing left ventricular dyssynchrony, or

valve disease contributing to heart failure. In these patients, arrhythmia ablation, resynchronisation by pacing, or heart valve replacement or repair respectively may be indicated. Deterioration should also prompt a review to identify new conditions or causes. Additionally, some causes have implications regarding the screening of family members (such as cardiomyopathy). Comorbidities such as hypertension, diabetes, atrial fibrillation, coronary artery disease, and chronic obstructive pulmonary disease may contribute to heart failure, be a part of the underlying cause, and/or make the diagnosis more difficult. Optimal treatment of these is an important part of heart failure management. For patients with heart failure and atrial fibrillation, oral anticoagulation is usually indicated to decrease stroke risk. Direct oral anticoagulants are usually preferred, with dose reduction if renal function is impaired.

Medications commonly prescribed in primary care can worsen heart failure, including non-steroidal anti-inflammatory medications, corticosteroids, tricyclic antidepressants, and α blockers. These should be avoided. Medications known to decrease cardiovascular mortality or heart failure hospitalisation should be used in preference to non-dihydropyridine calcium antagonists unless there is another specific indication.



Table 1: Common causes of heart failure and specific treatments

Cause*	Examples	Examples of specific treatments
Coronary artery disease	Previous myocardial infarction	Reduce and/or treat risk factors Coronary revascularisation with stents or surgery
Hypertension	Essential hypertension	Control blood pressure
	Secondary hypertension: • Pheochromocytoma • 1° aldosteronism	Treat specific cause
Valvular disease	Aortic stenosis Mitral regurgitation	Valve repair or replacement as appropriate
Arrhythmia	Atrial origin (such as atrial fibrillation)	Rate control medication Cardioversion to sinus rhythm Ablation Treat reversible causes
	Ventricular origin	Medication Ablation Implantable cardiac defibrillator
	Left bundle branch block	Cardiac resynchronisation therapy
Cardiomyopathies	Dilated Hypertrophic Infiltrative conditions	Disease modifying therapies Septal surgery Ablation Treat specific cause (such as amyloidosis)
Toxins	Alcohol, methamphetamine, cancer drugs	Avoid toxic substance Adapt cancer drugs

* This is not a comprehensive list of all causes.



Iron deficiency is common in chronic heart failure and can be treated with intravenous ferric carboxymaltose. Treatment improves quality of life and reduced a composite measure of cardiovascular mortality and hospitalisation (relative risk 0.85 (95% CI 0.77 to 0.95)) in patients with heart failure with reduced LVEF. The benefits for patients with preserved LVEF are not yet established but are under investigation. Notably, the definition of iron deficiency commonly used in clinical trials (serum ferritin <100µg/L) likely differs from commonly reported cut-off values used in primary care. Oral iron therapy benefits are limited due to variable absorption and intolerance.

Monitoring

Monitoring is important to guide treatment and detect deterioration. Stable patients on optimal therapy should be reviewed regularly, including clinical evaluation of jugular venous pressure, chest and cardiac auscultation, heart rate and rhythm, and blood pressure. Little evidence exists for the frequency of review, but some guidelines recommend a review every six months, and this review can be undertaken in primary care. Regular laboratory investigations include full blood count, electrolytes, and renal function. B-type natriuretic peptide is not recommended for routine monitoring of stable patients. An annual electrocardiograph is recommended. A new finding of a QRS duration over 140 milliseconds

in a patient with reduced ejection fraction should prompt a referral for consideration of cardiac resynchronisation therapy. Patients can self monitor symptoms such as dyspnoea, fatigue, and pedal oedema, as well as changes in daily weight, which may reflect fluid accumulation or dehydration from excessive diuresis. Patients can be taught how to self adjust their diuretic doses and when to contact their care team. For instance, increasing their diuretic dose if their weight increases persistently (for >48 hours) by more than 1.5-2.0kg/day. Covid-19 has highlighted the value of telemedicine, particularly as it provides opportunities to increase access to care without the risk of exposure to other illnesses. Telemedicine can be useful particularly when optimising treatment, allowing for more frequent review and adjustment of medications. A systematic review and meta-analysis of mobile health technology found interventions incorporating remote monitoring and clinical support reduced mortality and heart failure hospitalisations. We think that simple devices which allow patients to measure heart rate, rhythm, and blood pressure are, combined with telemedicine, useful. Healthcare systems will need to adapt to use these technologies to fulfil their potential and manage any associated burden, particularly for primary care.

End of life considerations

The disease trajectory of heart failure patients can be difficult to predict. Death may be from progressive heart failure or occur suddenly and unexpectedly.

Many of the elements that contribute to effective care of patients with heart failure at the end of life can be initiated early on in primary care alongside other heart failure management.

This is particularly crucial when deterioration becomes apparent, such as following progression to advanced kidney disease, worsening hypotension requiring withdrawal or down-titration of the four pillars of medical therapy, frequent hospital admissions in the absence of clear precipitants, or diuretic resistance.

Timely conversations regarding expectations of treatment, advance care planning, assessing and relieving emotional distress and burden to patient and family, and consideration of involvement of specialist palliative care services are important roles for primary care practitioners.

<https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-077057>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



BÈTA BLOKKERS NA MYOCARDINFARCT MET BEHOUDEN VENTRICULAIRE EJECTIE FRACTIE

Background

Most trials that have shown a benefit of beta-blocker treatment after myocardial infarction included patients with large myocardial infarctions and were conducted in an era before modern biomarker-based diagnosis of myocardial infarction and treatment with percutaneous coronary intervention, antithrombotic agents, high-intensity statins, and renin–angiotensin–aldosterone system antagonists.

Methods

In a parallel-group, open-label trial performed at 45 centers in Sweden, Estonia, and New Zealand, we randomly assigned patients with an acute myocardial infarction who had undergone coronary angiography and had a left ventricular ejection fraction of at least 50% to receive either long-term treatment with a beta-blocker (metoprolol or bisoprolol) or no beta-blocker treatment. The primary end point was a composite of death from any cause or new myocardial infarction.

Results

From September 2017 through May 2023, a total of 5020 patients were enrolled (95.4% of whom were from Sweden). The median follow-up was 3.5 years (interquartile range, 2.2 to 4.7). A primary end-point event occurred in 199 of 2508 patients (7.9%) in the beta-blocker group and in 208 of 2512 patients (8.3%) in the no–beta-blocker group (hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval, 0.79 to 1.16; $P=0.64$). Beta-blocker treatment did not appear to lead to a lower cumulative incidence of the secondary end points (death from any cause, 3.9% in the beta-blocker group and 4.1% in the no–beta-blocker group; death from cardiovascular causes, 1.5% and 1.3%, respectively; myocardial infarction, 4.5% and 4.7%; hospitalization for atrial fibrillation, 1.1% and 1.4%; and hospitalization for heart failure, 0.8% and 0.9%). With regard to safety end points, hospitalization for bradycardia, second- or third-degree atrioventricular block, hypotension, syncope, or implantation of a pacemaker occurred in 3.4% of the patients in the beta-blocker group and in 3.2% of those in the no–beta-blocker group;

hospitalization for asthma or chronic obstructive pulmonary disease in 0.6% and 0.6%, respectively; and hospitalization for stroke in 1.4% and 1.8%.

Conclusions

Among patients with acute myocardial infarction who underwent early coronary angiography and had a preserved left ventricular ejection fraction ($\geq 50\%$), long-term beta-blocker treatment did not lead to a lower risk of the composite primary end point of death from any cause or new myocardial infarction than no beta-blocker use. (Funded by the Swedish Research Council and others; REDUCE-AMI ClinicalTrials.gov number, NCT03278509.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401479>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



HEART FAILURE NOT STROKE IS THE MOST COMMON COMPLICATION OF ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation is a major public health problem affecting 37 million people worldwide, and conferring an increased risk of stroke, heart failure, myocardial infarction, and death, as well as quantifiable impairment in quality of life. In the English National Health Service (NHS) alone more new cases of atrial fibrillation are diagnosed each year than the four most common causes of cancer combined, and direct expenditure on atrial fibrillation has reached £2.5 billion (€2.9 billion, \$3.2 billion).

The lifetime risk of atrial fibrillation has been estimated, but whether this has changed over the past two decades is unknown. Furthermore, the comparative risks of later sequelae for individuals with atrial fibrillation, and whether trends are temporal, has yet to be reported. The linked paper by Vinter and colleagues([doi:10.1136/bmj-2023-077209](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077209)) addresses these important knowledge gaps in a nationwide population based study using the population of Denmark from 2000 to 2022.

Using administrative registry data from 3.5 million individuals, Vinter and colleagues estimate that the lifetime risk of atrial fibrillation for an individual 45 years and older increased from 24.2% to 30.9% between decades 2000-10 and 2011-22, a 28% relative increase. This risk

was larger in men than in women and in individuals with prevalent heart failure, myocardial infarction, stroke, diabetes, and chronic kidney disease compared with people who do not have these conditions. Among patients with an incident diagnosis of atrial fibrillation, heart failure was the most frequent complication with a lifetime risk of 41.2%, double that of stroke (21.4%). Comparing the two prespecified periods, lifetime risk of heart failure after an atrial fibrillation diagnosis did not change, but absolute lifetime risks declined by 2.5% for stroke and by 3.9% for myocardial infarction.

Strengths of this observational study include the capture of data for a nationwide population of 3.5 million individuals, and use of sophisticated methods (the Aalen-Johansen estimator) to accurately calculate the cumulative incidence of atrial fibrillation and complications while accounting for left truncation and the competing risk of death. Limitations include the grouping of the population into two 10 year periods, which results in the loss of temporal resolution; the lack of reporting on ethnic group composition of the study population, which influences lifetime risk of atrial fibrillation; and the absence of subgroup analysis by socioeconomic status,

which affects incidence and outcomes of atrial fibrillation.

The finding that lifetime risk of atrial fibrillation has increased over the past two decades is not surprising because many other studies have shown increasing atrial fibrillation incidence. Nonetheless, routinely collected data show that contemporary lifetime risk of atrial fibrillation has increased to one in three because up to 35% of disease burden remains undiagnosed. By contrast, the incidence of myocardial infarction has decreased over recent decades, in association with national programmes of vascular checks to address key risk factors for ischaemic heart disease. This new study reinforces the principle that analogous primary prevention programmes for atrial fibrillation are required to stem the apparent rise in incidence, associated disease burden, and cost.

Unfortunately, the evidence base for primary prevention of atrial fibrillation predominantly relies on observational data and post-hoc analyses of data from randomised clinical trials where atrial fibrillation was not prespecified as a primary or secondary endpoint, and occurrence was not systematically collected. As a consequence, international guidelines do not provide specific recommendations for



interventions to reduce the risk of newly onset atrial fibrillation. While difficulties in identifying a group at sufficiently high risk for atrial fibrillation historically impeded primary prevention trials, opportunities are now available to comprehensively estimate atrial fibrillation risk by considering multiple risk factors. As such, Vinter and colleagues' findings should act as a call to prioritise prospective trials in this area.

The analysis is also noteworthy for quantifying long term risks of sequelae after an atrial fibrillation diagnosis. Atrial fibrillation care has improved considerably in recent decades, informed by randomised clinical trials showing that oral anticoagulation, and more recently, catheter ablation, reduce the risk of stroke and death.¹ These interventions are being increasingly used worldwide. International guidelines emphasise stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation;² yet, Vinter and colleagues' analysis shows that the lifetime risk of heart failure outweighs the risk of stroke.

The neglect of heart failure as a complication of atrial fibrillation in international guidelines is conspicuous because, similar to stroke, heart failure is associated with functional limitations, decreased quality of life, and poor prognosis, and the subpopulation who have both atrial fibrillation and heart failure have a significantly increased risk of cardiovascular and all cause mortality. Prospective cohort studies have established factors identifying people at high risk of heart failure after an atrial fibrillation diagnosis. However, whether more intensive interventions directed towards modifiable cardiovascular risk factors could affect their long term incidence of heart failure has not been prospectively tested and requires further investigation.

Interventions to prevent stroke have dominated atrial fibrillation research and guidelines during the study period in Vinter and colleagues' analysis, but no evidence suggests that these interventions can prevent incident heart failure. Alignment of both randomised clinical trials and

guidelines to better reflect the needs of the real-world population with atrial fibrillation is necessary because further improvements to patient prognosis are likely to require a broader perspective on atrial fibrillation management beyond prevention of stroke.

This robust observational research by Vinter and colleagues provides novel information that challenges research priorities and guideline design, and raises critical questions for the research and clinical communities about how the growing burden of atrial fibrillation can be stopped.

<https://www.bmj.com/content/385/bmj.q826>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



ANTICOAGULANTS ORAUX D'ACTION DIRECTE : DANGERS EN CAS D'INTERRUPTION DE TRAITEMENT, MÊME D'UNE SEULE JOURNÉE

Du fait de la courte durée d'action des anticoagulants oraux d'action directe, une interruption du traitement, même de 1 jour, suffit à exposer à une nette diminution de leur efficacité.

Une étude, réalisée à partir d'une base de données de santé sud-coréenne, a évalué chez 11 042 patients âgés de plus de 65 ans et atteints de fibrillation auriculaire, les conséquences cliniques d'une rupture de traitement par un anticoagulant oral dit d'action directe : apixaban (Eliquis[®]), édoxaban (Lixiana[®]), rivaroxaban (Xarelto[®]) ou dabigatran (Pradaxa[®]). La rupture de traitement a été définie comme un retard de 1 jour ou plus.

Le dossier de 4 857 patients (44 %) a montré au moins une rupture de traitement au cours de l'année 2018. Chez un quart de ces patients, le dossier a montré plus de deux ruptures. Dans la moitié des cas, la rupture a duré moins de 8 jours.

Le critère principal d'évaluation a combiné la survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), ou d'un accident ischémique transitoire (AIT) ou d'une embolie systémique ou de la mort. Le risque relatif de mort a été 2 fois plus grand et celui d'AVC, AIT ou embolie systémique 10 fois plus grand. Ces différences de risques ont été statistiquement significatives dès le premier jour de rupture de traitement.

Cela justifie de prendre le temps de mettre en place, avec le patient (voire son entourage), des stratégies pour éviter les oublis de prise de l'anticoagulant oral et faciliter la ponctualité des renouvellements des prescriptions, au moyen notamment de carnets de prise, de piluliers hebdomadaires, etc.

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/68034/0/NewsDetails.aspx>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



Dagelijkse praktijk

LAGE RUGPIJN EN PIJNSTILLING: EEN VLOTTE RELATIE?

- Een recente cochrane review zet de evidence over de effectiviteit en de bijwerkingen van pijnmedicatie bij lage rugpijn op een rij;
 - Daarbij gebruiken de auteurs 7 eerdere cochrane reviews.
 - Deze zijn gebaseerd op 103 onderzoeken met in totaal 22.238 patiënten naar de afzonderlijke vormen van pijnmedicatie.
 - De focus lag hierbij op het effect en de bijwerkingen bij acute en chronische lage rugpijn in placebogecontroleerde onderzoeken.

Acute lage rugpijn:

- NSAID's en spierslappers blijken de pijn hier een beetje te verlichten (ongeveer 7 punten op een schaal van 0-100; matige bewijskracht).
- Paracetamol had niet meer effect dan een placebo (hoge bewijskracht).
- De auteurs vonden bij deze review geen onderzoeken over de effectiviteit van opioïden en antidepressiva.
- Bijwerkingen:
 - De auteurs vonden geen onderzoeken die wezen op een verhoogd risico op

bijwerkingen bij NSAID's (zeer lage bewijskracht) en paracetamol (hoge bewijskracht).

- Dat spierslappers het risico op bijwerkingen verhogen, daarvoor was er matig bewijs.
- Overigens waren de omschrijving en rapportage van bijwerkingen in de geïncludeerde onderzoeken gebrekkig.
- Het is daarom lastig om definitieve uitspraken te doen over de veiligheid van de pijnmedicatie.

Chronische lage rugpijn:

- Hier is er geen onderzoek gevonden naar het effect van paracetamol versus een placebo.
- De auteurs vonden een klein effect op de pijn (ongeveer 7 of 8 punten op een schaal van 0-100) voor NSAID's (lage bewijskracht), spierrelaxantia (lage bewijskracht) en opioïden (van zeer lage tot hoge bewijskracht afhankelijk van de onderzochte opioïde).
- Voor het effect van antidepressiva vonden ze geen bewijs (lage bewijskracht).
- Bijwerkingen:

- De auteurs zagen geen verschil in bijwerkingen tussen paracetamol en NSAID's enerzijds en een placebo anderzijds.
- Opioïden gaven een verhoogd risico op bijwerkingen, zoals misselijkheid, hoofdpijn, obstipatie en duizeligheid (lage bewijskracht).
- Er bleek bij spierslappers ook sprake van een verhoogd risico op bijwerkingen.

Beschouwing:

- Uit deze review blijkt dat de effectiviteit van de meeste vormen van pijnmedicatie wat betreft pijnreductie bij acute en chronische rugpijn slechts zeer beperkt is in vergelijking met placebo.
- Deze nederig stemmende bevinding maakt dat het verstandig is om het uitgangspunt te volgen van de WHO-pijnladder en de huidige NHG-Standaarden Aspecifieke lage rugpijn en Pijn:
 - Kies bij voorkeur voor het middel met de minste bijwerkingen.
 - Immers, er zijn geen middelen die bijzonder effectief zijn en die kunnen aanbevolen worden.



- Omwille van de kleine en soms afwezige effecten is het daarnaast van belang om het gebruik van pijnmedicatie goed te monitoren.
- Als de patiënt er geen baat bij heeft, dan is doorgaan zinloos en moet andere medicatie of liever een niet-medicamenteuze behandeling overwogen worden.

Klein effect:

- De conclusie van de Cochranereview is dat er voor acute lage rugpijn een matige bewijskracht bestaat voor een klein effect van NSAID's en spierverslappers en dat paracetamol niet effectiever is dan een placebo:
 - Moeten dan de NHG- Standaard Aspecifieke lage rugpijn en Pijn herzien worden en paracetamol niet langer adviseren ?
 - Volgens de huidige standaarden zijn NSAID's bij lage rugpijn waarschijnlijk niet effectiever bij lage rugpijn.
- Dit is een bewering die gebaseerd is op onderzoeken die NSAID's en paracetamol rechtstreeks met elkaar vergeleken en geen significante verschillen vonden:
 - In deze cochranereview zijn deze onderzoeken niet meegenomen.
 - Komt omdat daarbij enkel gekeken is naar placebogecontroleerde onderzoeken.
- De cochranereview concludeert daarnaast dat er een hoge bewijskracht is voor de stelling dat paracetamol bij acute lage rugpijn niet beter is dan een placebo:
 - Dit oordeel is echter op slechts 1 enkele RCT gebaseerd.
 - Weliswaar heeft deze RCT een grote omvang en een hoge kwaliteit, maar toch zou er meer evidence wenselijk zijn alvorens paracetamol definitief als behandeloptie af te schrijven.
- Paracetamol kan vooralsnog een optie blijven bij de medicamenteuze behandeling van acute lage rugpijn wegens het relatief gunstig bijwerkingsprofiel.
- Zowel bij acute als bij chronische lage rugpijn zijn er voor NSAID's kleine effecten gevonden op pijnreductie:
 - Er werden in de RCT's qua bijwerkingen geen verschillen gevonden tussen NSAID's en een placebo.
 - Ander onderzoek laat zien dat er gastro-intestinale en cardiovasculaire bijwerkingen zijn.
- Er zijn voor spierrelaxantia ook kleine effecten gevonden in combinatie met een verhoogd risico op bijwerkingen, en mede om deze reden adviseert de NHG-Standaard geen spierrelaxantia, maar wel NSAID's.

Opioiden zijn geen goede optie:

- De huidige standaarden adviseren zwak- en sterkwerkende opioiden wanneer zwakker

werkende analgetica onvoldoende werkzaam zijn.

- De beschikbare evidence maakt steeds duidelijker dat opioiden geen goede optie zijn bij de behandeling van acute en chronische lage rugpijn:
 - Uit deze cochrane blijkt dat het effect van opioiden zeer klein is bij chronische lage rugpijn.
 - Toont ook aan dat het gebruik ervan met een verhoogd risico op bijwerkingen gepaard gaat.
- De review vond geen onderzoeken naar het gebruik van opioiden bij acute lage rugpijn:
 - De eerste RCT naar het effect van opioiden versus een placebo bij acute rug- en nekpijn (< 3 maanden aanwezig) is zeer recentelijk gepubliceerd.
 - Blijkt daaruit dat opioiden niet meer pijnreductie geven dan een placebo, en na 12 maanden was een placebo zelfs (iets) effectiever dan opioiden.
- De bevindingen stemmen overeen met deze uit een onderzoek onder 64 huisartsen:
 - Hieruit bleek dat 4 op 5 huisartsen opioiden niet effectief vonden bij acute en chronische lage rugpijn.
 - 90% van deze artsen gaf aan zo weinig mogelijk opioiden voor te schrijven.
- Uit gegevens van het Nivel blijkt dat huisartsen in de praktijk veelvuldig opioiden voorschrijven voor rugpijn en andere klachten van het bewegingsapparaat:



- Uit de Nivel Zorgregistraties Eerste Lijn (500 huisartspraktijken) bleek dat 37 per 1000 ingeschreven volwassen patiënten in 2018 een sterk werkend opioïde voorgeschreven kregen.
- Bleek dat ook 37 per 1000 tramadol (zwakwerkend opioïde) kregen.
- Conclusie van het Nivel is dat er vooral bij klachten van het bewegingsapparaat winst te behalen lijkt in het reduceren van het opioïdegebruik.

Besluit:

- Bij acute en chronische lage rugpijn hebben NSAID's een klein effect.
- Bij acute lage rugpijn lijkt paracetamol niet effectiever te zijn dan een placebo, maar heeft wel een relatief gunstig bijwerkingenprofiel.
- Naar het effect van paracetamol bij chronische lag rugpijn is er geen placebogecontroleerd onderzoek gedaan.
- Bij chronische lag rugpijn hebben spierrelaxantia een klein effect, maar ze worden niet aanbevolen omwille van het verhoogd risico op bijwerkingen.

Men kan concluderen dat opioïden geen plaats meer hebben bij de behandeling van specifiek lage rugpijn, gezien de nieuwe kennis over het gebrek aan hun effectiviteit, in combinatie met de kennis over het risico op (ernstige) bijwerkingen, immers soms is het middel erger dan de kwaal.

*Huisarts & Wetenschap november 2023
pag. 47-48*

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Oogaandoeningen

DIAGNOSE EN BEHANDELING VAN TRANENDE OGEN

Een tranend oog wordt meestal door droogte van het oog veroorzaakt, dit in tegenstelling tot wat de patiënt vaak denkt, en ooglidhygiëne en lubricantia kunnen dan effectief zijn.

Maar er zijn ook andere aandoeningen die met traanklachten gepaard gaan, waarvan de oorzaak voor een deel al op te maken is uit de anamnese en eenvoudig onderzoek.

Om onderscheid tussen de verschillende oorzaken te kunnen maken is anatomische kennis van het traansysteem noodzakelijk.

Casus 1: een dame, 41 jaar oud en met een blanco voorgeschiedenis, wordt door de huisarts naar de oogarts verwezen i.v.m. een tranend linker oog.

- Anamnese:
 - De traanklachten bestaan nu sinds een jaar en zijn dagelijks aanwezig.
 - Of ze binnen- of buitenshuis is, maakt geen verschil uit.
 - Ze heeft bij het ontwaken een vies, dichtgeplakt oog, en ze merkt op dat er witte afscheiding in het oog komt als ze in de binnenste ooghoek wrijft.

- Ze moet de ganse dag het oog deppen: erg storend tijdens het werk en extra lastig tijdens het geven van presentaties.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Men meet een goede visus, men ziet een niet-ontstoken oog met traanpunten die normaal tegen de oogbol liggen.
 - Er is wel een zichtbaar verhoogde traanmeniscus in het linker oog – waarbij de traanmeniscus de verzameling is van tranen op het onderooglid.
 - Bij druk op de traanzak ziet men uitvloeien via de traanpunten naar het oog.
 - Irrigatie van de traanweg via de onderste traanpunt laat reflux zien van vocht uit de bovenste traanpunt, maar zonder passage naar de neus-keelholte.
- Diagnosestelling: ‘distale traanwegstenose links’.
- Behandeling: chirurgische bypass van de traanzak naar de neusholte (dacryocystorinostomie).

- Verder verloop: haar klachten verdwijnen.

Casus 2: een dame, 46 jaar, wordt verwezen door de huisarts i.v.m. beiderzijdse traanklachten.

- Anamnese:
 - 3 maanden terug zijn de klachten begonnen, vooral buiten in de wind, maar soms ook binnenshuis.
 - De oogleden zijn ook licht gezwollen.
- Lichamelijk onderzoek:
 - Er is beiderzijds enig oedeem en hyperemie van de oogleden.
 - Er lijkt sprake te zijn van enige retractie van de bovenoogleden.
 - Gaat om een te hoog staand bovenooglid, op of boven de irisrand.
 - De conjunctivae vertonen geringe chemosis (zwellen van de conjunctiva) en hyperemie.
 - De ooglidranden zijn niet-afwijkend.
 - Wel is de traanfilm instabiel en er zijn puntvormige epitheliale erosies.
- Diagnosestelling: ‘orbitopathie bij de ziekte van Graves’:



- Gepaard met tranen door verhoogde blootstelling van het oog.
- Gepaard ook met mechanische irritatie bij chemosis en inflammatie.
- Behandeling: therapie met lubricantia en immunosuppressiva.

Beschouwing:

- Een tranend oog kan door een verhoogde productie van tranen of een verstoorde traanafvoer veroorzaakt worden.
- Dit onderscheid heeft zijn belang, want het behandeladvies is verschillend.

Verhoogde productie van tranen (reflextranen):

- Kenmerkend is dat de tranen vooral optreden in omstandigheden met verhoogde verdamping, zoals in de wind of in de kou, of bij aanwezigheid van een factor die irritatie veroorzaakt.
- Via het zenuwstelsel wordt de basale traanafvoer gereguleerd en deze is in evenwicht met de verdamping en traanafvoer
 - Er wordt meer traanvocht geproduceerd bij stimulatie van de traanklier door droogte en irritatie van het oogoppervlak, met als doel om de irriterende factoren weg te spoelen.
 - Dit traanvocht bestaat uit een waterige laag, maar hecht niet goed op het oog.

- Zo blijft de irritatie bestaan en ontstaat er een vicieuze cirkel van irritatie en overvloed van reflextranen.

Verhoogde evaporatie van de traanfilm:

- Bij een vergroot oogoppervlak kan er ook versnelde evaporatie optreden.
- Kan o.a. bij retractie (hoogstand) van het bovenste ooglid, uitpuiling van het oog (proptosis), onvolledige ooglidsluiting of laagstand van het onderooglid.

Slechte kwaliteit van de traanfilm:

- De traanfilm zelf is uit 3 lagen opgebouwd:
 - De buitenste laag: bestaat uit lipiden, voorkomt snelle verdamping van tranen en wordt gevormd door kliertjes in de tarsus (klieren van Meibom).
 - De waterige tussenlaag: komt uit de traanklieren en zorgt voor vuilverwijdering, helderheid en zuurstof.
 - De binnenste mucinelaag: zorgt ervoor dat de traanfilm op het oog hecht en wordt aangemaakt door de conjunctivale slijmbekercellen.
- Ontstaan van een slechte kwaliteit van de traanfilm:
 - Kan door disfunctie van de klieren van Meibom ('meibomian gland dysfunction', MGD).
 - Kan door beschadiging van de slijmbekercellen (bvb. door bestraling).

- Kan door verstoorde neuroregulatie (bvb. door medicatie met anticholinerge werking, zoals antidepressiva, antipsychotica en antihistaminica).
- Men kan de kwaliteit van een traanfilm testen door fluoresceïne in het oog aan te brengen en achter een biomicroscoop (spleetlamp) met blauw licht de traanfilmverdeling over het oog te beoordelen:
 - Een gezonde traanfilm dient na 3 keer knipperen gedurende 10 seconden egaal over het oog verdeeld te blijven.
 - Bij een verstoorde traanfilm krijg je direct of na enkele seconden zwarte gaten in het groene fluoresceïne-oppervlak.
 - Men spreekt dan van een lage 'tear break-up time (TBUT).
- Bij beschadiging van het hoornvliesepitheel door uitdroging zal de fluoresceïne felgroen aankleuren in losse of confluerende punten op het hoornvlies, die men punctata epitheliale erosies noemt (cornea punctata).
- Het is zinvol om de klieren van Meibom te inspecteren:
 - Er moeten waterdruppeltjes uit de uitvoergangen van deze klieren stromen bij druk op het ooglid met een wattenstaafje.
 - Is deze uitvloed afwezig, dan duidt dit op disfunctie van de Meibomklieren.



- Pussige of schuimende uitvloed duidt op ontsteking van de ooglidrand (meibomitis).

Irritatie van het oogoppervlak:

- Verhoogde irritatie kan mechanische oorzaken hebben:
 - Neem bvb. blefaritis = ooglidrandontsteking met korstjes tussen de wimpers.
 - Hoornvliesafwijkingen of een naar binnen gedraaid ooglid (entropion) kunnen schuldig zijn.
- Irritatieve factoren uit de omgeving kunnen ook direct invloed hebben op het epitheel:
 - Kan gaan om rook, stof, fel zonlicht en allergenen.
 - Kan ook gaan om conserveermiddelen in oogdruppels.
- Bij meibomklierdisfunctie droogt de traanfilm snel op, en dit stimuleert de productie van reflextranen:
 - Maatregelen ten behoeve van de ooglidhygiëne, zoals poetsen van de ooglidrand, het aanbrengen van warme kompressen en massage, helpen de productie van lipiden uit de meibomklieren op gang.
 - De patiënt kan hiernaast met kunsttranen – een gebalanceerd combinatie van lipiden, proteïnen en elektrolyten – het oog bevochtigen, waardoor de reflextranen afnemen.

- Bij orbitopathie bij de ziekte van Graves past de combinatie van oclidretractie, chemosis en zwelling van de oogleden:
 - Het is dan ook van belang om deze diagnose snel te stellen, kwestie van eventuele schildklierafwijkingen op te kunnen sporen en tijdig te starten met immuunsuppressieve behandeling.
 - Op die manier kan restschade door orbitopathie (vususverlies, dubbelbeelden, veranderd uiterlijk door proptosis) beperkt blijven.

Verhoogde afvoer van tranen:

- Deze afvoer is een combinatie van verdamping en afvoer via de traanwegen naar de neus-keelholte.
- De continue aanwezigheid van traanklachten, zowel binnenshuis als buitenshuis, is kenmerkend voor een probleem in de afvoer.
- Meest voorkomende verstopping of vernauwing van de traanafvoer bevindt zich in de ductus nasolacimalis:
 - Dit is de overgang van de traanzak naar de neusholte.
 - Zo'n vernauwing kan na een fractuur of door afwijkingen in de neus optreden, maar de oorzaak is meestal onbekend.
- Vernauwing of afsluiting van de bovenste (proximale) traanwegen – de traanpunten en canaliculi – is het gevolg van inflammatie en verlittekening.

- De contractie van de m. orbicularis oculi, of ook de knipperbeweging van de oogleden, draagt bij aan de afvoer van de tranen:
 - Bij een zwakke functie van de m. orbicularis oculi kan de traanpompfunctie van de oogleden verstoord zijn.
 - Dit kan bvb. het geval zijn bij facialisparesis, laxiteit of fibrose.

Bepaling van de locatie van een traanwegstenose:

Gebeurt via de traanweg irrigatie test, waarbij zout water via een canule in de traanweg ingespoten wordt met de volgende uitkomsten als gevolg:

- normale traanweg: patiënt proeft zout in de keel.
- (b) stenose van de ductus nasolacimalis (distale traanweg): reflux van zout water uit de tegenoverliggende traanpunt.
- (c) stenose van de canaliculus (proximale traanweg): geen doorgankelijkheid, directe reflux uit hetzelfde traanpunt
- (d) betreft een stenose van de ductus nasolacimalis met mucocèle van de traanzak en uitvloeit van ingedikte tranen en mucus via traanpunten in de mediale ooghoek.



Operatief herstel bij stenose:

- Behandeling van de klachten kan door een nieuwe verbinding te maken van de traanzak met het neusslijmvlies, een dacryocystorinostomie (DCR):
 - Vaak voert men deze ingreep uit via de neus (endonasale DCR)
 - Men kan ook kiezen voor een externe DCR via een kleine incisie in de huid.
 - Beide benaderingen hebben een kans op succes van ongeveer 90%.
- Men kan ook een tijdelijke siliconenslang (6 weken) aanbrengen bij relatieve stenose van de canaliculus (N.B.: bij enkel stenose van de traanpunt volstaat een traanpuntplug).
- Bij totale afsluiting van de traanwegen kan men een permanente glazen buis van Jones aanbrengen.

Zwelling van de traanzak en aanpak:

- Is vaak het gevolg van ingedikte tranen met een uitzetting van de traanzak, een traanzak-mucocoele
- Kan de zwelling niet leeggedrukt worden, dan moeten andere afwijkingen uitgesloten worden:
 - De uitbreiding van de afwijking wordt vastgesteld met beeldvormend onderzoek.
 - De aard van de afwijking wordt bepaald met een incisiebiopt.
- Omwille van het grote risico op een recidief dient bij diagnose het totale afvoerende

traansysteem sowieso verwijderd te worden.

Besluit:

- Bij een volwassen patiënt met traanklachten is dus een differentiaaldiagnose belangrijk:
 - Men moet de vraag stellen wanneer en hoe vaak de traanklachten optreden.
 - Verder kunnen inspectie van het oog en de oogleden vaak snel informatie verschaffen.
 - Gaat dan over de oorzaak van de tranen, overproductie door irritatie (reflextranen), een afvoerstoornis of een afwijkende stand van het ooglid.
- Men kan starten met het voorschrijven van lubricantia (kunsttranen) of ooglidhygiëne bij reflextranen op basis van een inadequate traanfilm of blefaritis.

De patiënt kan naar de oogarts verwezen worden bij een vermoeden van een mechanisch oog- of ooglidprobleem.

Ned Tijdschr Geneeskd 2 november 2023 pag. 12-17.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / O.R.L.

ORZAAK EN BEHANDELING VAN REUKSTOORNISSEN

Een reukstoornis komt vaak voor en kan gevolgen hebben voor de kwaliteit van leven, de veiligheid en de voeding van een patiënt. Meest frequente oorzaken zijn beschadiging van de reukzenuw na een virale bovenluchtweginfectie, ontsteking van het neusslijmvlies en een trauma, maar er zijn nog veel meer oorzaken van een reukstoornis, en daarover is nog veel onbekend.

Beschouwing:

- Op het dagelijks leven van patiënten heeft een reukstoornis een grote invloed:
 - Ze kunnen bvb. hun partner of kind niet meer ruiken.
 - Omgevingsfactoren zoals rook, gas en bedorven voedsel nemen ze niet meer waar.
 - Omdat de smaak voor een groot deel door geur bepaald wordt, is de smaakbeleving minder, en dat kan leiden tot een verminderde eetlust en minder plezier in eten.
 - Geuren roepen tot slot vaak emoties en herinneringen op, en ook dat missen mensen met anosmie.
- Er zijn studies die rapporteren dat 25 tot 33% van de patiënten depressieve symptomen ervaren en dat een reukstoornis

vaak gepaard gaat met een verminderde kwaliteit van leven.

Classificatie:

- Deze gebeurt op basis van de klachten van de patiënt en het resultaat van de reuktest:
 - Hierbij maakt men onderscheid tussen een **kwantitatieve** en een **kwalitatieve** oorzaak.
 - Een combinatie van beiden is echter ook mogelijk.
- De aard van de geur verandert bij een kwalitatieve stoornis:
 - Bij anosmie worden alzo bepaalde geuren anders waargenomen.
 - Patiënten beschrijven meestal dat geuren onaangenaam vervormd worden.
 - De geur van koffie wordt bvb. ervaren als die van ammoniak.
- Parosmie komt voor bij een postvirale reukstoornis en heeft een goede prognose: meestal verminderen de klachten binnen enkele maanden en uiteindelijk verdwijnen ze.
- Phantosmie is een ervaring van een geurhallucinatie:

- Betekent dat er een geur wordt waargenomen die in werkelijkheid niet aanwezig is.
- Kan ontstaan na een virale bovenluchtweginfectie of na traumatisch hoofdletsel.
- Doet zich echter ook voor bij neurologische en psychiatrische stoornissen.
- Het gaat bij de meeste patiënten om idiopatische phantosmie en meestal verdwijnen de klachten hier spontaan binnen enkele jaren.
- Men kan reukstoornissen ook onderverdelen in **conductieve** of **perceptieve** stoornissen op basis van de onderliggende oorzaak:
 - Bij een conductieve stoornis: hier komen geuren niet of minder goed aan bij de reukspleet.
 - Bij een perceptieve stoornis: hier komen de geuren wel aan, maar het reuksysteem zelf functioneert niet.

Diagnosestelling:

- Patiënten krijgen altijd een reuktest om het ervaren reukverlies te objectiveren: hierbij moeten ze de geur van geurstiften identificeren.



- Er vindt daarnaast een nasendoscopie plaats, waarbij o.a. de middelste neusgangen en de reukspleet geïnspecteerd worden.
- Meestal is er een duidelijke oorzaak te identificeren voor een reukstoornis op basis van de anamnese, de reuktest en het O.R.L.-onderzoek.
- Laboratoriumonderzoek en beeldvormend onderzoek gebeuren slechts op indicatie:
 - Bij aanwijzingen voor een conductieve stoornis kan men bvb. kiezen voor een CT-sinus.
 - Bij vermoeden van een neurologische of congenitale origine kan men gaan voor een MRI van de voorste schedelgroeve.
 - Men kan laboratoriumonderzoek uitvoeren bij bvb. de gedachte aan een endocriene oorzaak van het reukverlies.

Etiologie:

- De meest voorkomende oorzaak van een reukstoornis is een virale bovenste luchtweginfectie, zoals covid-19:
 - Over het algemeen is de prognose goed: een derde van de patiënten ervaart parosmie.
 - Tot twee jaar na de bovenste luchtweginfectie kan er herstel plaatsvinden.
 - Over de exacte etiologie is er echter nog veel onbekend ondanks het frequente voorkomen.

- Conductief reukverlies wordt door ontsteking van het slijmvlies van de neus veroorzaakt:
 - Geuren komen minder goed aan bij de reukspleet door zwelling van het slijmvlies.
 - Door chronische inflammatie vindt er daarnaast verandering plaats van het neusslijmvlies zelf.
- Er bestaan ook minder frequente oorzaken van conductief reukverlies: een tumor of medische behandelingen zoals een endoscopische operatie van de neusbijholte of septumcorrectie.
- Een posttraumatische reukstoornis komt frequent voor:
 - De fila olfactoria kunnen afscheuren door een verschuiving van de voorhoofdskwab t.o.v. de schedelbasis.
 - Het reukverlies is in de meerderheid van de gevallen volledig en blijvend.
- Een ander frequent voorkomende oorzaak van reukstoornis zijn neurodegeneratieve ziekten:
 - De meest bekende hiervan is de ziekte van Parkinson, die vrijwel altijd gepaard gaat met een reukstoornis.
 - Deze reukstoornis begint 4 tot 6 jaar voor de eerste motorische symptomen.
- Er zijn daarnaast endocriene oorzaken beschreven zoals hypothyreoïdie en de ziekte van Cushing.
- Ten slotte kan blootstelling aan toxische stoffen reukstoornissen veroorzaken: denk

maar aan cocaïne, tabak en producten uit de metaalindustrie.

- Gebruik van bepaalde medicatiegroepen gaat ook gepaard met reukstoornissen:
 - Denk aan verschillende soorten antibiotica, antidepressiva en chemotherapie.
 - Het is hierbij echter onduidelijk of het gaat om een associatief of causaal verband.
- Ongeveer 3,5% van de patiënten rapporteert tijdelijk smaak-of reuksymptomen na algemene anesthesie:
 - Propofol stimuleert de remmende werking van gamma-aminoboterzuur (GABA).
 - Dat beïnvloedt het ganse reuksysteem waaronder de synapsen van de bulbus olfactorius.
 - Dierstudies toonden aan dat zowel fentanyl als propofol tot verminderd reukvermogen kunnen leiden.

Behandeling: de behandelingsmogelijkheden zijn afhankelijk van de oorzaak.

- Meestal is een **conductieve** reukstoornis zeer goed te behandelen:
 - De behandeling bestaat bvb. bij chronische rinosinusitis uit intranasale corticosteroiden, indien nodig in combinatie met systemische corticosteroiden.



- Prednison 30 mg per dag gedurende 7-10 dagen is een veelvoorkomende dosering van een stootkuur.
- Zo'n stootkuur kan het reukvermogen bij een postvirale oorzaak tijdelijk verbeteren, maar het effect is vaak van korte duur en verdwijnt als de behandeling niet voortgezet wordt.
- Recent onderzoek toonde bij patiënten met een reukstoornis na een covid-19-infectie geen effect aan van een behandeling met systemische corticosteroïden.
- Een conductieve reukstoornis wordt ook wel behandeld met AB – soms langdurig – of chirurgie, en in specifieke therapieresistente gevallen geeft men sinds kort ook biologicals.
- Reuktraining is voor de meeste **perceptieve** reukstoornissen een effectieve behandeling:
 - O.a. bij postvirale en posttraumatische reukstoornissen en bij de ziekte van Parkinson is er een bewezen effect.
 - Van de patiënten met een postvirale reukstoornis laat 63-85% een significant meetbare verbetering zien na reuktraining.
 - 33% van de patiënten met een posttraumatische reukstoornis laar een meetbare verbetering zien.
- Bij reuktraining ruikt de patiënt twee keer per dag gedurende twintig seconden aan vier verschillende reukflesjes:
 - Als de patiënt weer goed ruikt, kan er na twaalf weken gestopt worden.
- Er kan ook overgestapt worden op een geurset met vier nieuwe geuren, maar het is belangrijk dat de reuktraining dan nog minstens twaalf extra weken verder gezet wordt.
- Van de patiënt vergt dit nogal wat inspanning en deze moet hierover verder goed geïnformeerd worden.
- Thuisarts.nl. beschrijft deze training en geeft ook tips voor patiënten met een verminderde reuk op zijn website.
- Na het ontstaan van de eerste klachten is er geen uiterste termijn waarbinnen met de training begonnen moet worden:
 - Het lijkt wel logisch dat reuktraining minder effectief kan zijn als het reukverlies al jaren aanwezig is.
 - Er bestaat dan ook geen rol voor reuktraining bij een congenitale origine.
- Het is nog onbekend hoe reuktraining de olfactorische functie verbetert:
 - Waarschijnlijk is het afhankelijk van de etiologie van de specifieke reukstoornis.
 - Daarover is eveneens veel onbekend.
- De meeste studies laten vooral verbetering zien in het onderscheiden en herkennen van geuren, terwijl de geurdrempel, die gedefinieerd wordt als de laagste concentratie waarbij de geur nog waarneembaar is, met de reuktraining niet verbetert.
- Men denkt dat reuktraining vooral effect heeft centraal in het brein, immers functionele MRI-scans tonen corticale veranderingen na reuktraining.
- Na instelling van een therapeutische behandeling is het belangrijk om patiënt goed te adviseren:
 - Er volgen instructies over het belang van goed functionerende rookmelders, eventueel een gasmelder.
 - Men moet ook goed letten op de houdbaarheidsdatum op de verpakking.
 - Daarnaast kunnen er voedingsadviezen en tips gegeven worden.

Aanbeveling voor de huisarts:

- Voor het classificeren en achterhalen van de oorzaak van een reukstoornis vormt de anamnese de basis.
- Reuktraining moet geadviseerd worden bij een duidelijke posttraumatische of postvirale oorzaak, zoals covid-19.
- Zijn er aanwijzingen voor een chronisch inflammatoire oorzaak, zoals allergische rinitis of chronische rinosinusitis, dan moet de neus geïnspecteerd worden en behandeling plaatsvinden volgens de landelijke richtlijnen.
- Het is daarnaast van belang om patiënt goed te instrueren en adviseren.
- Verwijzing naar de O.R.L.-arts kan zinvol zijn bij twijfel over de oorzaak, ernstige klachten of onvoldoende verbetering na behandeling.



Besluit:

- Een reukstoornis is een klacht die vaak voorkomt met een grote diversiteit aan oorzaken waarover nog veel onbekend is.
- Een reukstoornis heeft gevolgen voor de veiligheid en kwaliteit van leven van een patiënt.
- Het is van belang om de oorzaak van een reukstoornis te achterhalen omdat de behandeling hiervan afhankelijk is en omdat de reukstoornis een uiting kan zijn van diverse progressieve ziekten.

Reuktraining is voor de meeste perceptieve reukstoornissen een effectieve behandeling die voor iedere patiënt eenvoudig uit te voeren is.

Ned Tijdschr Geneeskd 23 november 2023 pag. 40-45.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Orthopedie

OPTIES VOOR BEHANDELING VAN TRIGGER FINGER

Tendovaginitis stenosans, springende vinger en hokkende vinger zijn synoniemen voor trigger finger, een vingeraandoening die vaak voorkomt en die gepaard kan gaan met pijn, functionele beperking en een verminderde kwaliteit van leven.

Epidemiologie:

- Hoe vaak de aandoening in de algemene Nederlandse bevolking voorkomt of in de huisartspraktijk gezien wordt, is nooit onderzocht:
 - Men beschrijft in de internationale literatuur een prevalentie in de algemene bevolking van 2,6%.
 - Deze prevalentie loopt bij patiënten met DM op tot 20%
- Mensen met de leeftijd van 50-70 jaar vertonen een piekprevalentie, en dan vooral vrouwen.
- Bij patiënten met DM, reumatoïde artritis en amyloïdose ziet men een trigger finger vaker.
- De puntprevalentie van hand- en polsklachten bij Nederlanders > 25 jaar is 125 per 1000 personen:
 - De incidentie van hand- en vingerklachten bedraagt 24,1 episodes

per 1000 patiënten in de huisartsenpraktijk in Nederland.

- De prevalentie van hand- en vingerklachten is er 20,6 per 1000 patiënten.
- De aangeboren trigger finger bij kinderen valt als aparte entiteit buiten het bestek van dit artikel.
- Er zijn vaker meerdere vingers aangedaan bij patiënten met DM – ook contralateraal:
 - De klachten zijn ook heviger dan bij patiënten zonder DM.
 - Er bestaat ook een verband tussen het voorkomen van trigger finger en het carpaletunnelsyndroom.

Anatomie en pathofysiologie:

- Er is sprake van een reactieve verdikking van de flexorpees (nodulus van Notta).
- Kan ook gaan om vernauwing van het peeskanaal door verdikking van de A1-pulley, waardoor de pees vastloopt in de peesschede:
 - De A1-pulley is een bandvormige bundel van bindweefselvezels t.h.v. het metacarpofalangeale (MCP-)gewricht.
 - Deze vezelbundel houdt de pees op zijn plaats en fungeert als katrol voor de pees bij vingerflexie.

Klinisch beeld:

- Als een vinger hokt bij flexie of extensie, dan valt het klinisch beeld gemakkelijk te herkennen.
- Het wordt lastiger bij een actieve flexie- of extensiebeperking, want dat kan lijken op een contractuur.
- Een trigger finger kan ook lastig te herkennen zijn als er enkel sprake is van pijn of stijfheid t.h.v. de A1-pulley zonder zichtbaar hokken.

Classificatie trigger finger volgens Green:

Stadium Klinische verschijnselen

1. pijn of gevoeligheid t.h.v. A1-‘pulley’
2. vinger hokt: actieve extensie is nog mogelijk
3. vinger blokkeert (‘locking’); alleen passieve extensie is nog mogelijk
4. locking: actieve en passieve extensie en flexie niet mogelijk: flexiecontractuur

Lichamelijk onderzoek:

- Volgende bevindingen kunnen worden vastgesteld:
 - Is er sprake van een zwelling aan de volaire zijde van de hand t.h.v. de A1-pulley?



- Beweegt deze zwelling mee bij flexie en extensie ?
- Verder kan men onderzoeken of de actieve en passieve bewegingsuitslag van de vinger beperkt is.
- Er kan soms sprake zijn van crepiteren, maar aanvullende diagnostiek is niet nodig.
- In stadium 1 is er dus enkel sprake van pijn aan de volaire zijde van de hand – t.h.v. de A1-pulley – of in de vinger, en dan kan onderscheid tussen een trigger finger, artrose of de pijnlijke noduli die wel eens voorkomen bij een contractuur van Dupuytren moeilijk vallen.
- Bij toename van de klachten begint de vinger te haperen bij extensie, maar bij passieve correctie valt dit nog te corrigeren.
- Finaal ontstaat er een ‘locked finger’ waarbij actief strekken van de vinger niet meer mogelijk is.
- Men kan een locked finger ten onrechte aanzien voor een dupuytrencontractuur.

Medicamenteuze behandeling:

- Er bestaan verschillende behandelopties: zo kan een handtherapeut – fysio- of ergotherapeut – de vinger met een spalk immobiliseren:
 - Hiervoor kunnen verschillende orthesen gebruikt worden
 - Uit een niet-vergelijkend onderzoek blijkt dat spalkbehandeling de pijn en het hokken kan verminderen (

bewijskracht niveau C volgens EBRO-classificatie).

- Naar de behandeling met corticosteroiden zijn er meerdere systematische reviews verricht:
 - Het hokken, de pijn en de functionele beperking verminderen met corticosteroidinjecties.
 - 61% van de patiënten herstelt binnen 1 maand na injectie (niveau van bewijskracht: A1), en dit zowel in eerstelijns- als tweedelijns populaties.
 - Recidiefrisico is 38%, waarbij een recidief meestal 6-12 maanden na injectie optreedt.
 - Recidieven treden bij een trigger finger in stadium 3 en 4 vaker op dan bij stadium 1 en 2.
- Een Canadees observationeel onderzoek met patiënten met een trigger finger toonde het volgende:
 - De helft van de patiënten die door huisartsen naar een handchirurg verwezen waren zonder dat er een injectiebehandeling uitgevoerd was, was na 8 maanden klachtenvrij.
 - Een training van 2 uur aan huisartsen in verband met de injectiebehandeling van hand- en polsaandoeningen, waaronder de trigger finger, leidde tot effectieve injectiebehandelingen door huisartsen.
- Het kan zinvol zijn om nog een tweede injectie toe te dienen wanneer een eerste

corticosteroidinjectie gedeeltelijk of geen effect heeft:

- De tweede injectiebehandeling zal bij een recidief na een eerste effectieve injectie bij 50% van de patiënten effectief zijn.
- Elke daarop volgende injectie is minder werkzaam.
- Zijn er meerdere vingers bij dezelfde patiënt aangedaan, dan geldt deze stelregel voor iedere vinger afzonderlijk.
- Vaak geldt het advies om het corticosteroid precies in de peesschede te injecteren t. h. v. de A1-pulley, maar een subcutane infiltratie rond de zwelling van de pees blijkt even effectief te zijn:
 - Welk corticosteroid het beste werkt en in welke dosering, daarover bestaan er geen vergelijkende studies die ter zake uitsluitel geven.
 - Het is tevens nog onduidelijk welk het meest effectieve en veilige interval is tussen opeenvolgende corticosteroidinjecties.
- Tramcinolonacetonide 10 mg/ml en methylprednisolon 40 mg/ml zijn in Nederland het best beschikbaar:
 - Deze middelen worden hierdoor het meest gebruikt.
 - Per injectie worden van beide middelen 1 ml ingespoten.
- Een lokaal anestheticum type lidocaïne aan de injectie toevoegen geeft geen



meerwaarde, want dit maakt de injectie juist pijnlijker.

- Echogeïde injectiebehandeling wordt de laatste tijd bij aandoeningen van het bewegingsapparaat in toenemende mate toegepast, maar bij een trigger finger is dit niet effectiever of veiliger dan blind injecteren.
- Bijwerkingen en complicaties van lokale corticosteroïdinjecties zijn zeldzaam en meestal licht:
 - Betreft vasovagale reacties, subcutane vetatrofie en menstruatiestoornissen.
 - Verder ontregeling van DM, maar meestal licht en zeer kortdurend, en hypopigmentatie van de huid.
- Als ernstige complicatie geldt een peesruptuur, maar die is uiterst zeldzaam.

Chirurgische aanpak:

- Voldoet de injectiebehandeling niet, dan kan men overgaan tot een operatie:
 - Men moet daarbij een interval van minimaal 3 maanden respecteren tussen de inspuiting en de ingreep.
 - Operatieve aanpak binnen de 3 maanden na corticosteroïdinjectie leidt tot meer complicaties, zoals wondinfectie en wonddehiscentie.
 - Waarschijnlijk is dit het gevolg van verslechterde wondgenezing door de effecten van het lokale corticosteroïd.
- Men kan de operatieve ingreep uitvoeren via een open of percutane benadering:

- De A1-pulley wordt percutaan blind gekliefd met een naald.
- Deze behandeling wordt niet vaak toegepast: in Nederland slechts 3% van de ingrepen.
- De open chirurgische behandeling van een trigger finger is zeer effectief (92%), veilig en vertoont een laag recidiefrisico (7%) (niveau van bewijskracht: A).
- Complicaties van chirurgische behandeling zijn weinig frequent:
 - Nabloeding, wondinfectie, een pijnlijk litteken en postoperatieve stijfheid van de vinger zijn mogelijke complicaties.
 - In ernstige gevallen kan er vaat- of zenuwletsel of 'bowstringing' optreden.
 - Bij 'bowstringing' gaat door scheuren of beschadigen van de pulley's (A1-A5) de katrolfunctie verloren en fungeert de buigpees niet goed meer: de pees staat gespannen als een boog, vandaar de naam.
- Meestal voert men een open operatie uit onder lokale anesthesie:
 - Een plexusblokkade of algemene narcose zijn alternatieven.
 - Nadeel hiervan is dat er postoperatief niet direct kan getest worden of de pees weer soepel door de peesschede glijdt.
- Operatieve behandeling in de tweedelijnszorg kost circa 800 euro, en dat is 10 keer zo duur als injectiebehandeling door de huisarts – kosten, consult,

verrichting en medicatie samen +/- 75 euro).

Wanneer welke behandeling ?

- Men houdt bij de keuze rekening met 4 factoren: (a) de principes van 'stepped care', (b) gezamenlijke besluitvorming, (c) effect van eerdere behandelingen, en (d) kosteneffectiviteit.
- **Stepped care:** men begint met de minst invasieve behandeling en bij onvoldoende effect past men stapsgewijs zwaardere behandelingen toe.
- **Gezamenlijke besluitvorming:** samen met de patiënt wordt een passende behandeling gekozen nadat deze geïnformeerd is over de behandelopties, de te verwachten effecten en de mogelijke bijwerkingen en complicaties.
- **Effect van eerdere behandelingen:** als ook een tweede injectie onvoldoende effect heeft gehad of bij een tweede recidief na injectiebehandeling valt het aan te raden om patiënten te verwijzen voor operatieve behandeling.
- **Kosteneffectiviteit:** als de 'benefit-risk'-ratio van twee behandelingen gelijk is, zet men bij voorkeur de meest kosteneffectieve behandeling in en in het geval van trigger finger is dit een injectiebehandeling in de eerstelijnszorg.



Besluit:

- De kwaal is dus eenvoudig te herkennen en kan met een corticoïdsteroidinjectie in de eerste lijn goed behandeld worden.
- De patiënt kan bij onvoldoende effect na injectiebehandeling naar de tweede lijn verwezen worden, en daar kan een operatieve behandeling ingezet worden.

Men kan met gezamenlijke besluitvorming bepalen welke behandelingsstrategie het best bij de patiënt past: het natuurlijk beloop afwachten, een injectiebehandeling of een operatie.

Ned Tijdschr Geneeskd 26 oktober 2023 pag. 24-29.

Met dank aan dr. Willy Storms



Farmacologie

ASPIRINE À FAIBLE DOSE : ANÉMIES

Y compris à faible dose, l'aspirine expose à des saignements qui peuvent passer inaperçus (alias occultes), avec baisse progressive de l'hémoglobininémie.

Au début des années 2010, un essai en prévention cardiovasculaire aspirine 100 mg versus placebo a inclus 18 153 personnes âgées de 65 ans ou plus, vivant en Australie ou aux États-Unis d'Amérique. Le protocole de l'essai prévoyait un dosage de l'hémoglobininémie chaque année et un dosage de la ferritinémie (pour rechercher une anémie liée à une carence en fer) à l'inclusion et au cours de la troisième année de suivi.

L'incidence annuelle des anémies au cours de l'essai a été de 5,1 % dans le groupe aspirine versus 4,3 % dans le groupe placebo, soit après ajustement sur d'autres facteurs de risque d'anémie, un risque relatif estimé de 1,20.

L'exclusion des patients qui avaient eu un saignement majeur n'a pas modifié les résultats statistiques, ce qui montre que les anémies étaient aussi liées à des saignements qui peuvent passer inaperçus (alias occultes). Les saignements majeurs ont été plus fréquents dans le groupe aspirine (chez 3,0 % des

patients) que dans le groupe placebo (chez 2,1 %).

Par rapport à l'inclusion, une baisse de la ferritinémie d'environ 11,5 % en moyenne a été observée au cours de la troisième année de suivi chez les patients sous aspirine, plus élevée que chez les patients sous placebo.

Ainsi, y compris à faible dose, l'aspirine expose à des saignements occultes avec baisse progressive de l'hémoglobininémie. Il est justifié de mesurer l'hémoglobininémie tous les 3 à 5 ans chez les patients qui prennent de l'aspirine à faible dose, et la ferritinémie en cas d'anémie ou de risque élevé de carence en fer, par exemple par défaut d'apport alimentaire.

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/68028/0/NewsDetails.aspx>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



Genderzorg

HUIDIGE GENDERZORG: EEN PAK PROBLEMEN EN ONZEKERHEDEN

Beschouwing:

- Diverse deskundigen van het Radboudunc, het Amsterdams UMC en Genderteam Zuid-Nederland geven in de klinische les 'jongeren met genderincongruentie' een overzicht van o.a. de prevalentie, organisatie, diagnostiek, indicatiestelling en diverse aspecten van de hormoonbehandelingen:
 - De weergave van de wetenschappelijke stand van zaken en de internationale discussie is echter op cruciale punten onvolledig.
 - Dit is problematisch in de huidige context met meer dan 2000 jongeren op de wachtlijst van de genderklinieken en de toenemende controverse over wat goede genderzorg inhoudt.
- Met betrekking tot deze klinische les worden in volgend artikel 5 problemen aangekaart:

1. Zwak bewijs voor veiligheid en efficiëntie:

- Het eerste en meest fundamentele probleem:
 - In Nederland worden de behandeling met puberteitsremmers en cross-seksehormonen (= hormonen van het andere biologische geslacht) nog steeds als reguliere behandeling gegeven.

- De wetenschappelijke basis is echter zeer zwak.
- De bewijskracht van de wetenschappelijke literatuur over de veiligheid en effectiviteit van zowel puberteitsremmers als cross-seksehormonen wordt door de systematische reviews van NICE als 'zeer laag' beoordeeld:
 - Daarom wordt er in de klinische les terecht alleen maar gesproken van 'mogelijke' voordelen van puberteitsremmers.
 - Er wordt ook vermeld dat 'langetermijnstudies naar de effectiviteit en veiligheid van gonadotropine-'releasing-hormoon (GnRH)-analogen nog ontbreken'.
- De kans lijkt erg klein dat beide hormoonbehandelingen als reguliere zorg gekwalificeerd zouden worden als men de GRADE-systematiek zou gebruiken om van het wetenschappelijk bewijs tot aanbevelingen te komen:
 - Het bijwerkingenprofiel is zeer ongunstig met gegarandeerde vruchtbaarheidsproblemen en andere gezondheidsrisico's.
 - Men spreekt dan van verminderde botdichtheid, een mogelijk belemmerde

hersenenontwikkeling, verminderd seksueel functioneren, 'vast zetten' in het transitieproces, een technisch moeilijkere genitale ingreep door onderontwikkelde geslachtsdelen en de 'unknown unknowns' op de lange termijn.

- Daartegenover staan de volgende positieve effecten:
 - De hormoonbehandelingen voorkomen – met zekerheid – de vorming van irreversibele secundaire geslachtskenmerken.
 - Met zeer lage zekerheid verminderen ze genderdysforie (GD) en verbeteren ze de mentale gezondheid.
- Het is onbekend of het voorkomen van de natuurlijke puberteit en de geslachtsaanpassende behandelingen per saldo de levenskwaliteit blijvend verbeteren.
- Waarom, ondanks dit alles, puberteitsremming en behandeling met cross-seksehormonen in Nederland toch reguliere zorg zijn, maakt de klinische les niet inzichtelijk.
- Dat de klinische les verwijst naar de kwaliteitsstandaarden 'Transgenderzorg Somatisch' en 'Psychische Transgenderzorg' als gezaghebbende bronnen van informatie



is in het verlengde hiervan ook problematisch:

- Beide standaarden zijn verouderd en niet gebaseerd op een systematische review van de literatuur.
- Ze zijn ingehaald door de actualiteit van de landen die wel systematische reviews hebben uitgevoerd en naar aanleiding daarvan hun genderzorg grondig hervormd hebben.

2. 'Adolscnt onset' genderdysforie niet specifiek besproken:

- Jongeren bij wie de GD in de adolescentie ontstond ('adolescent onset') worden niet onderscheiden van jongeren die van kindsbeen af met GD kampen ('childhood onset'):
 - Degenen met 'adolescent onset' GD worstelen vaak met psychische problemen of hebben een diagnose zoals autisme.
 - De mogelijkheid bestaat dat hun identificatie als transgender mede ontstaat door de invloed van sociale media en 'peer influence'.
- Dit maakt het extra zorgelijk omdat deze adolescenten niet passen in de oorspronkelijke doelgroep van het Nederlands behandelprotocol ('Dutch protocol'), nl. kinderen met sterke GD vanaf de vroege kindertijd.

3. Onzekerheid rond spijt op de lange termijn:

- Betreft de claim over de adolescenten die na puberteitsremming met cross-seksehormonen beginnen:
 - Gaat erom dat '98% van hen deze hormonen ook op de lange termijn blijft gebruiken'.
 - De auteurs wekken hiermee de indruk dat de kans op spijt klein is.
- Gaat om de mediane duur vanaf de eerste dag dat de kinderen cross-seksehormonen gingen gebruiken tot het meetmoment in de studie waarop ze nog een recept voor deze hormonen nodig hadden:
 - Voor geboren jongens was dit 3,5 jaar en voor geboren meisjes 2,3 jaar.
 - Voor het grootste deel van de deelnemers was er dus zeker geen sprake van 'lange termijn'.
 - Komt vooral ook omdat het gemiddeld wel 10 jaar kan duren voordat spijt tot uiting komt.
- Waarschijnlijk zijn er onder de deelnemers die het korst gevolgd zijn relatief veel jongeren met 'adolescent onset' GD:
 - Het natuurlijk beloop is hier bij velen onbekend.
 - Wat het spijtpercentage bij laatstgenoemde groep zal zijn, is daarom simpelweg onbekend.

4. Puberteitsremming als begin van de transitie:

- Puberteitsremming zou tijd voor 'verdere exploratie' creëren:

- Maar slechts 1,4-6,6% van de jongeren in Nederland stopt met puberteitsremmers.
- Een extreem hoog percentage van de jongeren gaat na puberteitsremming door met cross-seksehormonen
- Al in 1998 erkenden specialisten van het VUmc dat het zou kunnen dat jongeren juist niet meer exploreren omdat ze puberteitsremming zien als een eerste stap van hun transitie.
- Kinderarts Hillary Cass noemde in een onderzoeksrapport over de Engelse genderzorg het een reële mogelijkheid dat puberteitsremmers jongeren 'vast zet' in een medisch traject omdat ze de normale psychosociale en psychoseksuele ontwikkeling belemmeren.

5. Negatief effect op hersenontwikkeling:

- Gaat om onjuiste informatie over het mogelijke effect van GnRH-analogen op de hersenontwikkeling:
 - Bij andere toepassingen zou er 'geen negatief effect op het IQ' gezien worden.
 - Er trad echter in een studie naar het effect van puberteitsremming bij pubertas praecox na twee jaar een significante IQ-daling van 100 naar 93 op.
- En zo zijn er nog veel meer zorgelijke signalen.



Besluit:

- Samenvattend kan men stellen dat de toestand ter zake kritiek is:
 - Een exponentieel groeiend aantal kinderen wil in medische transitie.
 - De oorzaak van die groei is niet bekend en er kan ook niet op goede gronden gezegd worden dat een transitie hun leven beter zal maken.
- Wellicht zou Nederland daarom best de genderzorg onmiddellijk ingrijpend hervormen, naar het voorbeeld van Zweden en Finland:
 - Zou betekenen dat hormonen enkel nog maar als ultimum remedium voorgeschreven kunnen worden.
 - Dit in strikt onderzoeksverband en enkel aan de oorspronkelijke doelgroep van het Dutch Protocol, nl. kinderen met ernstige genderdysforie vanaf de vroege kinderleeftijd.
- Er is dan de grote groep van adolescenten die pas aan het begin van de puberteit of zelfs nog later te kampen krijgt met genderdysforie:
 - Hier moeten minder ingrijpende interventies, zoals psychosociale ondersteuning en behandeling van bijkomende psychische problematiek de eerstelijnsinterventie worden.
 - Primum non nocere moet immers het uitgangspunt zijn.....!

Uitleg betreffende 'Childhood onset' en 'adolescent onset' genderdysforie:

- Oorspronkelijk was het 'Dutch protocol' – een behandelprotocol bestaande uit puberteitsremming bij aanhoudende GD gevolgd door behandeling met cross-seksehormonen – uitsluitend bedoeld voor psychisch stabiele kinderen met levenslange ernstige GD:
 - Betrof dus kinderen met 'Childhood onset'GD die aan het begin van de puberteit verergerde.
 - De idee was dat bij die kinderen de GD wellicht blijvend is en dat medisch vroegtijdig handelen daarin zinvol zou zijn.
- 'Adolescent onset'GD ontstaat pas tijdens of na het begin van de puberteit en over het natuurlijk beloop ervan en of die aanhoudt, is erg weinig bekend:
 - Dit geldt vooral voor geboren meisjes, want zij vormen de duidelijke meerderheid in deze groep.
 - Gemiddeld heeft de 'adolescent onset'-groep veel meer bijkomende psychische problematiek.
 - Vaak is deze problematiek meervoudig en spijt van de behandeling lijkt ook frequenter op te treden.
- De behandelaars in Zweden, Finland en Denemarken zijn om deze redenen veel voorzichtiger geworden bij deze sterk groeiende groep.

- Waarschijnlijk zijn de klachten bij de meeste jongeren met GD ontstaan in de adolescentie:
 - Uit een Nederlands onderzoek tijdens de periode 2000-2018 blijkt dat van de 1497 aanmelders voor genderzorg (66% geboren als meisje) 37% een leeftijd had van rond de 11-12 jaar en 63% een leeftijd van rond de 16-17 jaar.
 - De oudere groep rapporteerde gemiddeld statistisch significant minder 'gender-nonconformity' voor de puberteit, meer 'body-dissatisfaction' en meer psychische problemen.

Ned Tijdschr Geneeskd 9 november 2023 pag. 14-16.

Met dank aan dr. Willy Storms



Gynaecologie / Dagelijkse praktijk

ENDOMETRIOSE: VAAK NOG EEN ONBEKEND ZIEKTEBEELD MET UITEENLOPENDE PRESENTATIES

Endometriose ontbreekt vaak in de differentiaaldiagnose als een vrouw medische hulp zoekt voor haar klachten en daardoor krijgen deze dames vaak aanvankelijk niet de juiste behandeling.

Feit is dat de aandoening zich op verschillende manieren kan presenteren bij dames in verschillende levensfasen.

Beschouwing:

- Al in de jaren 20 van de vorige eeuw werd endometriose beschreven: gaat om een chronisch inflammatoire aandoening waarbij weefsel dat enige gelijkenis vertoont met endometrium zich buiten de uterus bevindt:
 - Wereldwijd lijden vandaag 190 miljoen vrouwen aan deze chronische aandoening.
 - Endometriose is desondanks een relatief onbekend ziektebeeld.
- De ontstaanswijze is nog steeds niet opgehelderd: mogelijk factoren die een rol spelen zijn retrograde menstruatie, immunologische stoornissen en erfelijkheid:
 - Deze ziekte kan familiair voorkomen, zoveel is zeker.

- Eerstegraads familieleden van vrouwen met endometriose hebben 3-9 keer meer kans op de aandoening.
- De klachten die zich kunnen manifesteren zijn zeer divers:
 - Ze kunnen in het hele lichaam optreden en kunnen ook bij vele andere ziektebeelden passen.
 - Vrouwen met endometriose hebben zo bvb. meer dan twee keer zoveel kans op het prikkelbaredarmsyndroom dan vrouwen zonder endometriose.
- Tussen de uitgebreidheid van de ziekte en de mate van de klachten die iemand ervaart, bestaat er geen duidelijke relatie:
 - Vaak maakt dit alles het lastig om de diagnose te stellen.
 - Dit duurt in Nederland gemiddeld 7,4 jaar.
- Diepe endometriose of een endometriosecyste kunnen met gynaecologisch en beeldvormend onderzoek (echoscopie, MRI) aangetoond worden.
- Worden er bij dit onderzoek geen afwijkingen gevonden, dan sluit dit endometriose echter niet uit:
 - Zo is een coloscopie nuttig bij endometriose om andere afwijkingen

uit te sluiten die rectaal bloedverlies kunnen veroorzaken.

- Kan bvb. gaan om een poliep of een colitis.
- Men kan de endometriosehaard zelden zien omdat de endometriose de darmwand vanaf de serosale zijde infiltreert en de mucosa vaak niet is aangedaan.
- Het lukt vrouwen vaak niet om aan de samenleving deel te nemen omdat ze veel pijn kunnen hebben met endometriose:
 - Ze kunnen hierdoor in een sociaal isolement terecht komen of hun studie of werk niet meer volhouden.
 - De socio-economische impact van deze ziekte is dan ook aanzienlijk.
- Genezing is tot op heden onmogelijk: de behandeling is gericht op het verminderen van de klachten.
- Mits een groter bewustzijn van het bestaan van deze ziekte en daardoor een vroegere diagnose en behandeling kan de negatieve impact van de ziekte op de kwaliteit van leven mogelijk afnemen.

Herkenning van de klachten passend bij endometriose:

- In de tabel die volgt staan de meest voorkomende symptomen en diagnoses bij



patiënten die uiteindelijk de diagnose ‘endometriose’ kregen.

- Deze diagnoses werden geregistreerd tijdens huisbezoeken in de drie jaar voorafgaand aan de diagnose.
- Ter vergelijking is de frequentie weergegeven van deze symptomen en diagnoses bij controlepatiënten zonder endometriose.
- Hoe meer symptomen er waren, hoe groter de kans was op endometriose.
- Vrouwen die uiteindelijk de diagnose ‘endometriose’ kregen, waren vaker bij een dokter geweest en hadden een twee keer zo hoog risico op werkverzuim dan vrouwen zonder endometriose:
- Daarom is het belangrijk om bij een patiënte met pijnklachten in de bekkenregio of met vruchtbaarheidsproblemen naar deze symptomen en voorgeschiedenis te vragen.
- Minstens één derde van de vrouwen met chronische bekkenpijn en de helft van vrouwen met onbegrepen onvruchtbaarheid heeft endometriose.
- Maar vrouwen kunnen zich ook met diverse andere klachten presenteren:
 - Kan gaan om lage rugpijn, bilpijn, uitstralende pijn in de benen, opgezette buik, rectaal bloedverlies en vermoeidheid.
 - Kan ook gaan om pijn in de bovenbuik of schouderpijn (bij endometriose op

het diafragma), cyclisch bloed ophoesten of cyclische pneumothorax, pijn in een litteken of bloedverlies uit de navel.

- Deze klachten kunnen cyclisch optreden, maar ook continu aanwezig zijn, dus sluit het ontbreken van een cyclisch patroon endometriose niet uit.
- Endometriose kan zich bij adolescenten anders voordoen:
 - Chronische of cyclische buikpijn staat hierbij vaak op de voorgrond, in combinatie met misselijkheid.
 - Het is ook van belang om bij deze jonge vrouwen naar schoolverzuim en familiair voorkomen van endometriose te vragen.

Richtlijn voor diagnostiek en behandeling:

- De nieuwe Europese richtlijn voor diagnosestelling en behandeling van endometriose verscheen in februari 2022.
- Op de website www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis is er ook een patiëntversie van de richtlijn in het Nederlands verkrijgbaar.
- Als gouden standaard voor het stellen van de diagnose is de diagnostische laparoscopie verlaten.
- Als huidig advies geldt om bij sterke verdenking op peritoneale endometriose op

grond van de anamnese empirisch te starten met hormonale therapie:

- Kan gaan om een anticonceptiepil – bvb. zonder stopweek –, progestagenen of een hormoonspiraaltje.
- Dit kan ook plaatsvinden in de eerste lijn.
- Samen met de patiënte kan een voor haar geschikte keuze gemaakt worden, vermits het ene preparaat niet duidelijk meer effect heeft dan het andere:
 - Effect valt na 3 maanden te verwachten.
 - Belangrijkste nadeel van de hormonale behandeling is dat er bijwerkingen kunnen optreden.
- Men kan bij kinderen of als de patiënte de voorkeur geeft aan een niet-hormonale behandeling bij dysmenorroe pijnstilling geven tijdens de menstruatie.
- De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) heeft in juni 2020 de Kwaliteitsnorm Expertisecentra Endometriose aangenomen:
 - Het wordt voor patiënten en verwijzers door het aanwijzen van expertisecentra duidelijker waar zij kwalitatief goede endometriosezorg kunnen verwachten.
 - Er staat op de website van de NVOG een overzicht van ziekenhuizen die voldoen aan de criteria voor een expertisecentrum.



symptoom	vrouwen met endometriose: %	vrouwen zonder endometriose: %
buikpijn	45,1	12,9
dysmenorroe	24,0	3,4
menorragie	23,1	6,0
bekkenpijn	15,1	3,4
dyspareunie	9,2	1,0
<u>comorbiditeit</u>		
<u>prikkelbaredarmsyndroom</u>	10,6	3,3
<u>'pelvic inflammatory disease'</u>	10,3	1,0
<u>subfertiliteit of infertiliteit</u>	9,6	1,0

Besluit:

- Endometriose kan zich dus op veel verschillende manieren en op verschillende momenten presenteren.
- Als men de diagnose mist, leidt dit tot een vertraging in de behandeling, en dat kan een evidente vermindering van de kwaliteit van leven tot gevolg hebben.
- Daarom is het van belang om deze diagnose op te nemen in de differentiaaldiagnose als een patiënte klachten heeft die bij endometriose kunnen passen. Als dat mogelijk en gewenst is, start dan met een empirische hormonale behandeling.

Ned Tijdschr Geneeskd 21 september 2023 pag. 29.

Met dank aan dr. Willy Storms



Infectieziekten

GROUP A BETA-HAEMOLYTIC STREPTOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN

Group A beta-haemolytic streptococci (GAS) are Gram positive bacteria resembling chains (“streptos”) of berries (“kokkus”) that colonise mucus membranes and damaged skin. They are spread by skin contact and respiratory droplets. People of all ages are susceptible, but especially children, pregnant women, and older adults. Invasive GAS (iGAS) refers to when GAS moves from “colonising” skin or mucosal surfaces, reaching normally sterile sites such as blood, cerebrospinal, synovial, or pleural fluids, or deep tissues.

Manifestations of GAS infection reflect the type of toxins produced. Scarlet fever occurs following a hypersensitivity reaction to “erythrogenic” exotoxins. Exotoxins acting as enterotoxins cause diarrhoea and vomiting, whereas collagenases, hyaluronidase, streptokinase, and lipases aid the spread of organisms through tissue in necrotising fasciitis.

With seasonal increases in influenza and respiratory syncytial virus infection, healthcare practitioners working in community and acute settings may find making a clinical diagnosis of GAS pharyngitis (and more serious complications) challenging. This article aims to

increase understanding and recognition of GAS infection in children, highlight clues that inform earlier recognition of invasive disease, and inform on how to manage the condition.

How common is GAS infection?

In 2022, notifications of scarlet fever in the UK quadrupled, and iGAS infections increased. In England, Scotland, and Wales all cases of iGAS and scarlet fever, including children admitted to hospital, are notifiable to national public health bodies and feed into national reporting data. During the 2022 epidemic, the incidence of children under 10 diagnosed with scarlet fever in northwest England was 957/100000, compared with 185.7/100000 in 2014.

The overall hospital admission rate for GAS infection in children under 15 in December 2022 was 16.16/100000 population, seven-fold higher than in 2021, and higher proportions of GAS empyemas were also reported at this time. Similar increases in GAS infection were reported throughout Europe, the US, and Australia.

The rate of iGAS, including septicaemia, meningitis, streptococcal toxic shock, and

necrotising fasciitis, is far less common than the more superficial infection such as pharyngitis and scarlet fever, but has a high case fatality rate. In 2022-23 the rate of iGAS in children under 1 did not change substantially in the UK (1.3/100000); however, the case fatality rate in this age group from September 2022 to June 2023 was 9.5% (9/95 cases), four times that of 2018-19 (2.1%). Rates of iGAS for children aged 1-4 and 5-9 almost quadrupled, to 2.3/100000 and 1.2/100000 population, respectively, with case fatality rates of 6.3% and 5.6% respectively.

As a result, national guidance recommended prescribing empirical antimicrobial treatment for suspected scarlet fever, temporarily lowering the clinical scoring threshold for treatment of presumed streptococcal pharyngitis. The guidance also recommended early notification to public health bodies of iGAS and scarlet fever to enable antimicrobial prophylaxis for susceptible individuals within 24 hours.

How does GAS infection present?

Pharyngitis is the commonest manifestation of GAS infection in children, and is responsible for more than 25% of cases in a systematic review



of pharyngitis from 19 countries. In a meta-analysis of prevalence data gathered over 70 years from mainly high income countries, GAS pharyngitis was responsible for about a quarter of GAS infections in children¹¹ (table 1).

Scarlet fever is common in children under 10, with large outbreaks occurring at nurseries and schools. Inflammation of mucous membranes and damage to the mucociliary escalator following viral co-infection is thought to facilitate translocation of pharyngeal GAS into the bloodstream or descent into the lungs. This may lead to pneumonia and viral co-infection, possibly explaining the increase in childhood GAS empyemas noted in the UK during 2022. GAS is also associated with otitis media. In one cohort study of 11311 children with acute otitis media and inner ear fluid analysed, GAS was observed in 3.1%, and aggressive disease was associated with higher rates of perforation. A systematic review including 2560 children with acute otitis media found an increased incidence of GAS in those with discharge and, overall, five times higher risk of mastoiditis (11.6/100 episodes) compared with *Streptococcus pneumoniae*. Very rarely, GAS meningitis can result.

Although GAS is the third commonest cause of septic arthritis in children, it remains uncommon, affecting 0.46/100000 population per year. GAS necrotising fasciitis is even more uncommon. A systematic review of paediatric

GAS necrotising fasciitis reported an incidence between 0.022/100000 children per year (Finland) and 0.843/100000 children per year (US). Early GAS necrotising fasciitis typically presents with subtle changes and misleading symptoms such as gastroenteritis or features compatible with viral illness (box 1).

Box 1: Early clinical features to suspect necrotising fasciitis when assessing a child with possible GAS

- Fever is present in about 75% of childhood necrotising fasciitis
- Recent varicella zoster infection is a major risk factor, the mean time from onset of rash to hospital admission is about five days
- Warm, swollen area, with rapidly progressive cellulitis
- Extreme pain out of proportion to visible signs is pathognomonic of fasciitis, but may be difficult to discern in children, especially if masked by analgesics early in illness
- Woodiness of subcutaneous tissues; “bruising” and bullae are late features
- Altered mental state
- Tachycardia and tachypnoea in the setting of a possible skin infection
- Rapidly deteriorating clinical picture
- Streptococcal toxic shock-like syndrome affects 0.38/100000 children per year. Like necrotising fasciitis, it is associated with varicella zoster virus infection, whereby skin

- lesions allow entry of organisms into host tissue. Exotoxins acting as superantigens
- cause non-specific flu-like symptoms, vomiting, diarrhoea, persistent fever, and sepsis with late hypotension. However, the defining sunburn rash of staphylococcal toxic shock is present in only 50% of cases of GAS toxic shock. Patients with features of streptococcal toxic shock should be examined carefully for features of necrotising fasciitis as the two commonly co-occur.
- Immunologically mediated post-streptococcal infections such as rheumatic fever and acute glomerulonephritis are now very rare in the UK and other high or middle income countries.



Table 1: Common clinical presentations of GAS in children

Condition	Epidemiology	Presentation, notable features
Pharyngitis	Causes 17-22% of pharyngitis in children under 5 Uncommon (1.9-7.1%) in children under 2	<p>Symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acutely painful sore throat (especially in children under 5) - Difficulty swallowing - Headache - Vomiting <p>Signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharyngeal exudate - Palatal petechiae - Tender, anterior cervical lymphadenopathy
Scarlet fever	Usually affects children under 10 (especially 2-8 years)	<p>Symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Initial non-specific symptoms include sore throat, headache, fever (38.3°C or higher) <ul style="list-style-type: none"> - Nausea and vomiting <p>Signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blanching, maculopapular rash that begins on the trunk or face, spreads to the limbs, but spares palms and soles, then fades and desquamates over a week - Palpable “sandpaper” rash aids diagnosis on darker skins - “Strawberry tongue” and circumoral pallor are typical but not diagnostic - “Pastias lines” (accentuated erythema, linear petechiae) occur in skin folds—antecubital fossae, groin, axillae
Pneumonia	GAS infection is increasingly associated with viral coinfection and empyemas. Studies have found rates of viral co-infection in children with GAS pneumonia ranging from 30-100%	<p>Symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Those consistent with lower respiratory tract infection; cough (88%) and fever (94%) - Pharyngitis (13%) <ul style="list-style-type: none"> - Lethargy <p>Signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rash (50%) <p>Large pleural effusions are characteristic of GAS and often associated with streptococcal toxic shock-like syndrome</p>



How can I differentiate viral from bacterial pharyngitis clinically?

In table 2 we outline five questions to ask for any patient presenting with pharyngitis to help determine whether GAS infection should be suspected. The questions are based on our clinical experience and appraisal of the available evidence. Viral pharyngitides typically produce a cough, coryza, oral ulceration (herpangina, enteroviruses), croup, laryngitis, hoarseness, or conjunctivitis (adenovirus). Distinguishing bacterial from viral infection on clinical grounds alone becomes more difficult when they co-exist. For example, a cough following a typical viral pharyngitis could also herald secondary bacterial pneumonia, and present in up to 88% of children with empy. Pharyngitis resulting from Epstein-Barr virus (EBV) typically manifests in adolescents with fever, cervical adenopathy (especially posterior chain), and fatigue. Less common features of EBV include generalised lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, stomatitis, a faint maculopapular rash, and periorbital oedema.

No single symptom is diagnostic of bacterial pharyngitis, however clinical decision rules (scoring systems incorporating typical bacterial symptoms and signs) are used in clinical practice. UK guidelines suggest combining a Centor or FeverPAIN score with history and examination to make a clinical diagnosis, and recommend treating children empirically based

on scoring cut-off values. Routine diagnostic testing is discouraged.

A systematic review of eight different clinical prediction rules found that none showed sufficient diagnostic accuracy, nor identified children at low risk (probability $\leq 12\%$) or high risk (probability $\geq 85\%$) of infection.

Furthermore, since presentation differs with age, even fewer prediction rules apply to children under 5. Of two rules validated for children under 3, the one judged most useful clinically was time consuming to complete and missed 16% of positive cases. Hence, a meta-analysis and systematic reviews conclude that scoring systems are insufficient to justify empirical prescribing without microbiological confirmation, which is consistent with most international guidelines.

What microbiological tests are available?

Culturing bacterial throat swabs takes up to 48 hours and requires laboratory resources and processing, but results in an isolate of GAS that can be tested for antimicrobial sensitivity. This approach is considered the gold standard for diagnosis of GAS infection in practice. Rapid antigen detection tests (RADT) enable diagnosis of GAS using minimal resources within minutes, but do not provide antimicrobial sensitivities. They are 70-90% sensitive and 95% specific when compared with throat swab culture. In the UK, national guidance has been issued for healthcare professionals on how to interpret patients' self-testing results from RADTs.

Molecular methods, such as real time polymerase chain reaction (PCR) testing, take about 15 minutes to make a diagnosis, but necessitate access to more complex laboratory equipment and reagents, and because they are ultra-sensitive may also detect incidental pharyngeal carriage, which affects about 8% of children. They have a sensitivity of $>82\%$ and specificity of $>91\%$ for diagnosis of GAS infection. Difficulties in obtaining a high quality posterior pharyngeal swab may be obviated in future by salivary nucleic acid testing, with one trial currently under way in France.

In most high income countries, children under 3 are not swabbed routinely because they rarely acquire GAS related tonsillo-pharyngitis, and are unlikely to develop rheumatic heart disease as a complication. Although no international consensus exists, 2012 US guidelines and two thirds of international guidelines recommend RADTs for children over 3 to confirm GAS pharyngitis on the grounds that diagnoses based on clinical features alone are unreliable. Some advocate bacterial throat culture in children with negative RADT results to reduce false negative results, which may be as high as 10%. Evidence underlying the utility of RADTs in clinical practice remains mixed.



Table 2: Risk factors in history taking for GAS infection

Question	Significance of question
Has the child been in contact with a case of streptococcal infection, eg, scarlet fever, pharyngitis, impetigo?	Children with a diagnosis of scarlet fever have unwell family or contacts commonly, with one small cross-sectional study estimating 43% of cases. Risk of iGAS is significantly increased if a household contact has confirmed scarlet fever
Has the child been reviewed by a clinician recently?	Children re-presenting to healthcare professions with fever after initial evaluation and discharge may be more likely to have GAS than viral illness. In one surveillance study, (54%) of children admitted with iGAS had presented to a medical practitioner for review in the 48 hours before eventual admission, including 7 of 10 patients with severe iGAS infection
Has the child had recent varicella zoster virus infection?	Increased risk of iGAS, streptococcal toxic shock- like syndrome, and necrotising fasciitis
Has the child had diarrhoea or vomiting?	Gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea, and vomiting, are clinical features suggestive of GAS pharyngitis, whereas gastroenteritis associated with viral pharyngitis rarely produces a high temperature. GAS strains can produce exotoxins that act as enterotoxins
Has the child taken non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)?	NSAIDs may prevent neutrophils killing the GAS they ingest, promoting infection. They also may mask temperature, lessen pain, and inflammation, making evaluation of severity and identification of the focus more difficult



What treatment should I choose?

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are more effective than antibiotics in relieving pharyngeal related pain and fever, but it is unclear how much NSAIDs delay presentation and potentially promote development of invasive disease by inhibiting neutrophil killing of ingested streptococci. No evidence supports avoidance of systemic NSAIDs in routine GAS pharyngitis, but children with varicella zoster and GAS symptoms should avoid them because of concerns about possible predisposition to necrotising soft tissue infection.

Antibiotics shorten illness duration by a day, and limit the period of communicability of GAS from children with proven GAS from two weeks (if untreated) to 24 hours in 80-90% of cases. Treatment reduces the risk of suppurative complications. A Cochrane review of randomised trials including children found a reduced risk of peritonsillar abscess (risk ratio 0.15) and otitis media (risk ratio, 0.30). Consult local guidelines for the recommended treatment of GAS pharyngitis. In the UK, phenoxymethylpenicillin for five to 10 days (or five days of clarithromycin for children with mild/severe penicillin allergy) is recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), whereas in the US 29 10 days of oral first generation cephalosporins, clindamycin, or macrolides are alternative options. Consider local macrolide resistance rates when treating empirically. Clarithromycin is unlicensed for children under 12 months. For

toddlers declining unpalatable liquid phenoxymethylpenicillin, amoxicillin is more palatable, with good oral bioavailability. Five days of oral penicillin may be enough for symptomatic cure, whereas a 10 day course may increase the chance of microbiological cure, but 10 days may result in an increased microbiological cure and less recurrence of infection. Ten days' treatment is advocated for scarlet fever and also prophylaxis of rheumatic fever in countries where the risk is higher. Children with GAS infection should not return to nursery or school until at least 24 hours after starting treatment with an appropriate antibiotic, and have no fever and are feeling well. After 24 hours of an appropriate antibiotic, the risk of transmission is considered minimal. In the UK, once public health bodies have been notified, prophylaxis is recommended for close contacts of scarlet fever (risk of infection being 12 times increased). For iGAS household or close contacts, the risk of iGAS is increased almost 2000-fold, hence prophylaxis is recommended for contacts with open wounds, especially varicella, at extremes of age, or who are pregnant. Despite a lack of high quality evidence proving a direct effect, avoidance of NSAIDs is usually advised in patients with varicella infection.

When should I refer to secondary care?

If sepsis is strongly suspected, refer the child to secondary care urgently. Although uncommon in these age groups, neonates (<1 month) and

infants (1-3 months) with iGAS often present with non-specific signs and symptoms. In children >3 months and pre-school and school aged children, features of systemic inflammatory response syndrome are typical. These include an abnormal core temperature (<36°C or >38.5°C), an abnormal heart rate, or an abnormal respiratory rate (fig 1). However, the presence of an altered mental status only or reduced perfusion without other listed features also might indicate sepsis.



Fig 1: Signs and symptoms suggesting sepsis in suspected GAS infection. NICE “traffic light system” criteria, NICE guideline

Red flags/red traffic light system (high risk criteria) + if one red flag is present, recommend urgent review in secondary care	Amber flags (intermediate risk of sepsis)
Child appears ill to health professional Unresponsive to social cues/difficult to rouse Pale/mottled/ashen/blue/non-blanching rash Cyanosis of skin, lips or tongue Weak, high pitched, or continuous cry Reduced skin turgor	Abnormal response to social cues Not smiling Wakes only with prolonged stimulation Decreased activity Dry mucous membranes Parent or carer concerned child behaving differently to usual
Under 3 months Temperature >38°C Any age Temperature <36°C	3-6 months Temperature ≥39°C Any age Fever ≥5 days
Grunting respiration or apnoeic episodes Moderate or severe chest indrawing SpO ₂ <90% in air Severe tachypnoea (see below)	Nasal flaring Tachypnoea (see below) Oxygen saturation ≤95% in air OR nasal flaring Crackles on auscultation
Severe tachycardia or bradycardia <60 Age Severe tachypnoea Severe tachycardia <1 year ≥60 ≥160 1-2 years ≥50 ≥150 3-4 years ≥40 ≥140	Tachycardia Age Moderate tachypnoea Moderate tachycardia <1 year 50-59 150-159 1-2 years 40-49 140-149 3-4 years 35-39 130-139 Capillary refill time ≥3 seconds
No wet nappies/not passed urine in past 18 hours Temperature <36°C	Reduced urine output Poor feeding in infants Leg pain Cold hands or feet
Non-blanching rash Bulging fontanelle Neck stiffness/neurological signs/seizures	Swelling limb or joint Non-weight bearing limb or not using an extremity

<https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-077561>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



CYSTITES RÉCIDIVANTES CHEZ LES FEMMES : PETITE EFFICACITÉ DU CRANBERRY EN PRÉVENTION

D'après une méta-analyse de huit essais randomisés, ayant inclus au total 1 555 femmes ayant des cystites récidivantes, le cranberry semble réduire un peu les récurrences. Après une première cystite aiguë simple, 3 % des femmes ont au moins une récurrence dans l'année qui suit. Selon une synthèse méthodique publiée en 2017, avec méta-analyse de 7 essais randomisés versus placebo ou absence de traitement, la plupart menés en double aveugle, le cranberry, alias canneberge à gros fruits (*Vaccinium macrocarpon*), semblait réduire un peu la fréquence des récurrences de cystites aiguës simples chez les femmes, avec une durée de traitement de 6 mois dans la quasi-totalité de ces essais.

Cette méta-analyse a été mise à jour en 2023, après la publication d'un nouvel essai. Les résultats de la méta-analyse des 8 essais retenus, ayant inclus 1 555 patientes au total, sont semblables à ceux rapportés précédemment.

En pratique, chez les femmes gênées par des cystites récidivantes, des produits à base de cranberry, pris quotidiennement pendant plusieurs mois, semblent avoir une petite efficacité en prévention des récurrences. Ils ne

paraissent pas exposer à des risques graves, sauf en cas de traitement anticoagulant par un

antivitamine K. Pour les patientes qui souhaitent recourir au cranberry, les données manquent pour conseiller une forme ou un dosage en particulier

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/68030/0/NewsDetails.aspx>

Met dank aan dr. Lesly Vander Ginst



Bronnen



MCH WEBSITE

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

REACTIES

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

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be
Technische ondersteuning:
helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen
Maria Theresiastraat 63A
3000 Leuven

