



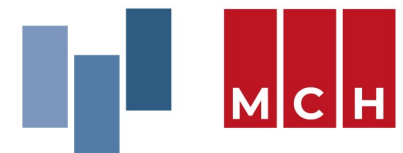
Suze Robertson, Pietje - Lezend meisje, ca. 1898

# MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Oktober 2024

nr. 401



# Inhoudstafel

<b>Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025 .....</b>	<b>3</b>
<b>Medische artikels .....</b>	<b>10</b>
Abdominale heelkunde.....	10
Een zwelling van de buikwand: denk ook aan een neurologische oorzaak.....	10
Cardiovasculair .....	14
DOAC's.....	14
Dagelijkse praktijk.....	23
Ouderenmishandeling.....	23
Een aangeboren afwijking: het bijootje .....	29
Uw diagnose .....	31
Blaasjes op de rug.....	31
Oplossing vraagstelling: blaasjes op de rug.....	32
Endocrinologie.....	34
Nieuwere farmacologische behandelingen bij volwassenen met diabetes type 2: een klinische richtlijn van het American College of Physicians.....	34
Farmacologie .....	37
Biphosfonaten.....	37
Ostéoporose chez les femmes ménopausées : peu de preuves d'efficacité du raloxifène et du téraparatide en prévention des fractures ostéoporotiques .....	44
Gynaecologie / Farmacologie .....	45
Aangepaste doseringen van medicatie voor zwangere en foetus: een zoektocht .....	45
Gynaecologie .....	50
Polycysteus Ovariumsyndroom .....	50
Bronnen .....	56



# Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

## Webinars

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

- 21.11.2024    Titel: Een overzicht van de nieuwe Vlaamse richtlijnen rond screening naar zwangerschapsdiabetes en het diabetes type 2 landschap in België  
Sprekers: prof. dr. Katrien Benhalima & dr. Margaretha Visser  
Moderator: dr. Annelies Van Raemdonck
- 19.12.2024    Titel: Het RSV landschap bij zowel pasgeborenen als de oudere populatie  
Spreker: prof. Corinne Vandermeulen  
Moderator: dr. Evelien Lenaerts
- 16.01.2025    Titel: Dichter op de huid met de dermatoscoop  
Spreker: mevr. Maartje Spit  
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 20.02.2025    Titel: Genderdysforie in de puberteit  
Sprekers: prof. dr. Patrick Vankrunkelsven & dr. Marleen Finoulst  
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 20.03.2025    Titel: Slaapproblemen: medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak  
Spreker: Kristien Coteur, PhD  
Moderator: info volgt



- 17.04.2025 Titel: Sportmedische keuring  
Spreker: info volgt  
Moderator: info volgt
- 15.05.2025 Titel: Een overzicht van de verschillende vormen van psychotherapie  
Spreker: info volgt  
Moderator: info volgt
- 19.06.2025 Titel: Acute cardiologische beelden  
Spreker: info volgt  
Moderator: info volgt



## Fysieke nascholingen

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

- 12.11.2024    Titel: Nieuws uit de wereld van de nefrologie  
Spreker: dr. Tine Keersmaekers  
Moderator: dr. Karel De Koker
- 10.12.2024    Titel: Omgaan met gedragsveranderingen bij dementie: do's and don'ts  
Sprekers: dr. An Haekens & mevr. Liet De Wachter  
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 14.01.2025    Titel: Voedingsproblemen bij kinderen: handvaten voor de huisarts  
Sprekers: prof. dr. Ilse Hoffman, mevr. Indr Lens, mevr. Tessa Bosmans & mevr. Alix Suys  
Moderator: dr. Karel De Koker
- 11.02.2025    Titel: Nieuwe diagnostische en therapeutische inzichten in OCD  
Spreker: dr. Chris Bervoets  
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 11.03.2025    Titel: Health check-up  
Sprekers: dr. Suzanne De Grooff & dr. Augusta Darius  
Moderator: dr. Jacqueline Van De Walle
- 01.04.2025    Titel: De huisarts als urgentiearts: veel voorkomende urgenties en competenties op de wachtpost  
Sprekers: prof. dr. Jan Verbakel en dr. Chris Van der Mullen  
Moderator: info volgt



13.05.2025 Titel: Labo MCH: update anno 2025  
Spreker: info volgt  
Moderator: info volgt

10.06.2025 Titel: Wondzorg in de huisartsenpraktijk  
Spreker: dhr. Kris Bernaerts  
Moderator: dr. Karel De Koker



## Lunchboxsessies (webinar)

- **WERKGROEP HUISARTSEN NASCHOLINGSCYCLUS**
- **DERDE DINSDAG VAN DE MAAND**
- **AANVANG: 12U30**

19.11.2024 Titel: Werving en selectie in de huisartsenpraktijk  
Spreker: mevr. Ann Vancompernelle

17.12.2025 Titel: Feedback geven en ontvangen  
Spreker: mevr. Dorien De Ryck

18.02.2025 Titel: Een veilige huisartsenpraktijk  
Spreker: mevr. Ingrid Vleugels

18.03.2025 Info volgt

15.04.2025 Info volgt

20.05.2025 Info volgt

17.06.2025 Info volgt



## P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

- 28.11.2024    Titel: Hartfalen  
Spreker: dr. Agnieszka Ciarka  
Moderator: dr. Veerle Fonteyn
- 19.12.2024    Titel: Endometriose en gynaecologische valkuilen  
Spreker: info volgt  
Moderator: dr. Jan Walraet
- 23.01.2025    Titel: Nieuwe diabetes medicatie. Zorgtrajecten: wat en hoe.  
Spreker: dr. Francine Defoer & dr. Margaretha Visser  
Moderator: dr. Jan Walraet
- 27.02.2025    Titel: Dermatoscopie  
Spreker: info volgt  
Moderator: dr. Luc De Pelecijn
- 27.03.2025    Titel: Symptoombestrijding bij palliatieve patiënten  
Sprekers: PANAL & dr. Katharina Lobisch  
Moderator: dr. Veerle Fonteyn
- 24.04.2025    Titel: Forensische psychiatrische geneeskunde  
Spreker: prof. dr. Cris Dillen  
Moderator: dr. Noël Mortier





22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de de 1<sup>ste</sup> lijn  
Spreker: mevr. Ann Vanbelle  
Moderator: dr. Noël Mortier

26.06.2025 Titel: IA infiltraties: pro's en contra's  
Spreker: dr. Tom De Baere  
Moderator: dr. Jan Walraet



# Medische artikels

## Abdominale heelkunde

### EEN ZWELLING VAN DE BUIKWAND: DENK OOK AAN EEN NEUROLOGISCHE OORZAAK

Een buikwandbreuk is niet altijd de oorzaak van een zwelling van de buikwand, integendeel...

#### *Casus 1:*

Een man, 54 jaar oud, met in de voorgeschiedenis een goed geregelde HT, begeeft zich naar de polikliniek Chirurgie omwille van een zwelling in epigastrio.

- Anamnese:
  - De zwelling is sinds 2 maanden aanwezig.
  - Geeft bij drukverhogende momenten, zoals hoesten en zwaar tillen, pijnklachten.
- Lichamelijk onderzoek:
  - Men ziet in staande houding een circumschripte zwelling in de buik van ongeveer 4,5 cm.
  - Er is geen sprake van hyperesthesie van de huid.
  - Men kan de zwelling bij palpatie terugduwen (= reponibel).
  - Men voelt bij diepere palpatie een duidelijke ring (breukpoort) met een diameter van ongeveer 2 cm.

- De zwelling verdwijnt in liggende houding, maar de breukpoort is bij diepere palpatie nog steeds voelbaar.
- Diagnosestelling: 'hernia epigastrica' oftewel een buikwandbreuk.
- Behandeling:
  - Gebeurt operatief bij middel van een laparoscopische herniacorrectie.
  - Hierbij wordt er pre-peritoneaal een kunststof mat geplaatst.
- Postoperatief verloop:
  - Gunstig, de patiënt gaat nog dezelfde dag naar huis.
  - Hij kan na 1,5 week zijn dagelijkse bezigheden hervatten.

#### *Casus 2:*

Een man, 61 jaar oud, met een blanco voorgeschiedenis, komt op de polikliniek Chirurgie omwille van een zwelling op de rechter buikhelft.

- Anamnese:
  - De huisarts denkt aan een buikwandhernia.

- De zwelling bestaat sinds een week, is pijnlijk en de pijn straalt uit naar de flank en de rug aan de rechter zijde.
- Er is geen toename van de pijn bij hoesten of zwaar tillen.
- De klachten zijn niet voorafgegaan door een trauma of huidafwijkingen.
- Lichamelijk onderzoek:
  - In staande houding ziet men een zwelling in de rechter flank die doorloopt tot en met de ventrale buikwand.
  - De zwelling wordt niet groter en de pijn niet erger tijdens de Valsalvatest.
  - Er is bij palpatie sprake van een elastische zwelling zonder evident punctum maximum.
  - Er is geen breukzak of breukpoort palpabel.
  - De zwelling trekt volledig weg wanneer de patiënt gaat liggen.
  - Er is sprake van hypesthesie van de betrokken buikhuid.



- Echografisch onderzoek: toont geen afwijkingen, in het bijzonder geen buikwandhernia.
  - Verdere aanpak: vermits de chirurg al snel vermoedde dat er een neurologische oorzaak was van de klachten, verwijst hij de patiënt naar de neuroloog.
  - Neurologisch onderzoek:
    - Hier blijkt er sprake te zijn van hyperpathie en allodynie in het verzorgingsgebied van spinale zenuw T 10.
    - De proef volgens Lasègue van het rechter been is negatief en er is ook geen sprake van spierzwakte of afwijkende peesreflexen.
    - De neuroloog besluit om een MRI van de wervelkolom te verrichten.
    - Hierbij is er sprake van een paramediane hernia nucleii pulposi (HNP) op het niveau T 9-10 met vernauwing van de recessus lateralis en compressie van de wortel van T 10.
  - Diagnosestelling: 'buikwandcompressie als gevolg van HNP T 10.
  - Verder verloop:
    - De patiënt geeft aan dat de klachten hem niet beperken in het functioneren.
    - In samenspraak met de patiënt wordt er voor een conservatieve behandeling gekozen.
    - Deze bestaat uit oefentherapie en pijnstilling, met als doel de klachten te verlichten.
  - De pijn is na 4 maanden verdwenen en de zwelling van de buikwand is afgenomen.
- Beschouwing:*  
 Buiten de klassieke buikwandbreuken zijn er dus nog andere oorzaken van buikwandzwellingen. Volgt hier nu een beschrijving van de verschillende oorzaken:
- De buikwandbreuk:**
- Betreft een pathologische onderbreking van de buikwand die leidt tot uitstulping van een peritoneale zak, al dan niet met inhoud en gepaard gaande met een zichtbare zwelling.
  - Lichamelijk onderzoek:
    - Meestal kan deze zwelling gereponeerd worden en kan er een breukpunt gepalpeerd worden.
    - Dat is het geval in casus 1: hij heeft een buikwandbreuk met de klassieke kenmerken van een breuk, zijnde een reponibele zwelling en een palpabele breukpoort.
  - Door een forse panniculus kan het lichamelijk onderzoek bij patiënten met obesitas soms bemoeilijkt worden.
  - Bij het overgrote deel van de patiënten kan de diagnose echter gesteld worden op basis van de anamnese en het lichamelijk onderzoek.
  - Het is hierbij van belang dat het onderzoek staande verricht wordt:
    - In liggende houding kan de breukinhoud immers terug de buik in gaan.
    - Hierdoor is de zwelling dan vaak niet zichtbaar.
- Geschatte prevalentie:
    - Voor buikwanddefecten die leiden tot een breuk is dat 1,7% voor alle leeftijden.
    - Voor mensen ouder dan 45 jaar is dat 4%.
  - Risicofactoren voor ontstaan van buikwandhernia's:
    - Een positieve familieanamnese, het mannelijke geslacht en hogere leeftijd.
    - Verder zijn er een afwijkend collageenmetabolisme en een eerdere buikoperatie.
  - Bij patiënten met een symptomatische buikwandbreuk:
    - Hier is een open of laparoscopische correctie aangewezen.
    - De breukpoort kan daarbij primair gesloten worden of afgedicht worden met een mat (bij breukpoorten vanaf 1 cm).
- Overige zwellingen van de buikwand:**
- Een zwelling kan ook ontstaan door een ontsteking met of zonder abcesvorming, wat meestal gepaard gaat met klassieke verschijnselen zoals rubor, calor en dolor.
  - Zeer zelden komt een (maligne) tumor van de buikwand voor, terwijl metastasen in de



buikwand of in een litteken vaker voorkomen:

- Het aspect van de zwelling verandert in zulke gevallen niet met de positie van de patiënt of bij aanspannen van de buikmusculatuur.
- Wanneer de buikmusculatuur aangespannen wordt zijn de tumoren van de buikwand juist niet meer palpabel.
- Soms kan herpes zoster ook een oorzaak zijn van een buikwandzwelling:
  - Het virus tast niet alleen sensibele zenuwen aan, wat tot postherpetische pijn leidt.
  - Het virus kan ook motorische zenuwen binnendringen.
  - Kenmerkend hiervoor is een recente periode van een herpes zoster op de plaats van de zwelling.
- Er bestaat ook een buikwandzwelling in de mediaanlijn:
  - Dit kan een aneurysma van de aorta abdominalis inhouden.
  - Kenmerkend voor deze zwelling zijn de expansieve pulsaties.
- Er kan in de mediaanlijn tenslotte ook sprake zijn van een rectusdiastase, wat betekent dat de rectusmusculatuur wijkt als uiting van een zwakke linea alba.

### ***Thoracale hernia:***

- Thoracale hernia's komen in vergelijking met cervicale en lumbale HNP's zelden voor.
- Een zwelling van de buikwand ontstaat bij circa 0,1-3% van alle patiënten als gevolg van een thoracale HNP:
  - Kennis van de spinale zenuwen T 7-12 is in dit geval van belang.
  - Het zijn deze zenuwen die segmenteel de anterolaterale buikwand innervieren.
- Samenstelling van de buikwand: intercostale spieren, de m. rectus abdominis, de m. pyramidalis, de m. transversus abdominis, de m. obliquus internus en de m. obliquus externus.
- Er is bij een thoracale hernia vaak sprake van pijn of gevoelsverlies in een huidsegment aan de voorzijde van de borstkas, thorax en buik:
  - Hangt af van welke zenuwwortel aangedaan is.
  - Door ernstige verdrinking van een zenuwwortel (T 7-12) kan er ook motorische uitval van de buikwandspieren ontstaan.
  - Direct gevolg daarvan is afname van de spiertonus, waarna de spieren secundair atrofiëren door inactiviteit.
  - Dit leidt allebei tot lokale zwakte van de buikwand, waardoor er een zichtbare uitstulping kan ontstaan.

- Diagnosestelling:
  - Bestaat primair uit een neurologisch onderzoek.
  - Bij twijfel kan er een aanvulling gebeuren met MRI-scan of emg van de aangedane spier.
- Een thoracale hernia valt echter moeilijk te herkennen:
  - Het is namelijk lastig om onderscheid te maken tussen een radicaire, intra-abdominale, thoracale of lokale oorzaak van de pijn.
  - Niet alle patiënten hebben daarnaast pijn en gevoelsverlies.
- Het lichamelijk onderzoek bij patiënten met een thoracale hernia is verder niet altijd betrouwbaar:
  - Komt omdat de motorische functie van de aangedane spieren niet los te testen is.
  - Dit is duidelijk anders dan bij patiënten met een lumbale hernia.
  - Bij dezen worden dikwijls spierzwakte, gevoelsstoornissen en afwijkende reflexen vastgesteld in combinatie met een positieve proef van Lasègue.
- Er zijn tot op heden in de literatuur 10 casusbeschrijvingen gepubliceerd van patiënten met een thoracale hernia die leidde tot een zwelling van de buikwand.



### *Behandeling:*

- Het klinisch beeld van een thoracale HNP en een buikwandbreuk kunnen erg op elkaar gelijken:
  - De aandoeningen gaan allebei gepaard met een zichtbare uitstulping en pijn.
  - Bij casus 2 stond alzo de diagnose 'buikwandhernia' in eerste instantie bovenaan in de differentiaaldiagnose.
  - Dat gebeurde wegens de kenmerkende uitstulping en de hoge prevalentie in de bevolking.
  - Bleek echter bij lichamelijk en aanvullend onderzoek dat de klachten door een thoracale HNP veroorzaakt werden.
- Onderscheid maken tussen beide diagnoses is van belang omdat ze anders behandeld worden:
  - Men behandelt een symptomatische buikwandbreuk namelijk vaak operatief, en daarbij wordt de breuk gesloten.

- Omwille van de goede respons op fysiotherapie, pijnbehandeling en eventuele injectie van de aangedane zenuwwortel met een corticosteroid kiest men bij een HNP juist primair voor een conservatieve behandeling.
- Alzo is ongeveer 80% van de patiënten na een conservatieve behandelperiode van twee tot drie maanden goed hersteld.
- Bij aanhoudende klachten kan men een operatie overwegen om de betrokken zenuw te decomprimeren.

### *Besluit:*

- Het klinisch beeld van een thoracale HNP kan erg lijken op dat van een buikwandbreuk:
  - De oorzaak is echter verschillend.
  - Ook de behandeling van de beide diagnoses is verschillend.
- Een buikwandparese als gevolg van een thoracale hernia is inderdaad zeldzaam:

- Toch is het een aanrader om deze diagnose bij patiënten met een eenzijdige uitstulping van de buikwand te overwegen.
- Iets wat zeker geldt bij een uitstulping die niet door een buikwandbreuk verklaard wordt.
- Men kan de diagnose stellen op basis van de klinische kenmerken:
  - Het is hierbij raadzaam om een neurologisch onderzoek uit te voeren.
  - Om kosten te besparen kan een MRI-scan meestal achterwege gelaten worden.
- Conservatief behandelen is meestal aangewezen en geeft doorgaans goede resultaten.

*Ned Tijdschr Geneeskd maart 2024 pag. 44-48.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Cardiovascular

### DOAC'S

Vitamin K antagonists were previously the standard treatment for oral anticoagulation, but in the past decade DOACs have superseded them because of their superior safety profile, ease of use, fewer monitoring requirements, and minimal food and drug interactions. An extended study of drug usage across six European nations found increased prescriptions of DOACs in non-valvular atrial fibrillation between 2008 and 2015. In England, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban rank in the top 10 for prescription items dispensed in the community. In the US, apixaban and rivaroxaban rank among the top three selling drugs under Medicare.

Four DOACs—dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban—are available worldwide. In adults, national and international guidelines recommend prescribing DOACs for the acute treatment and the prevention of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism, and the prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation. Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are indicated for thromboprophylaxis after elective hip or knee replacement surgeries. Additionally, low dose rivaroxaban in combination with low dose aspirin is indicated for the prevention of stroke, myocardial

infarction, and cardiovascular death in patients with chronic coronary artery or peripheral vascular disease. Finally, this combination is also indicated to prevent atherothrombotic events in patients with symptomatic peripheral artery disease following revascularisation.

DOACs are antithrombotic agents that target key activated coagulation factors in the coagulation cascade. Dabigatran selectively inhibits thrombin (coagulation factor IIa), whereas rivaroxaban, apixaban, and edoxaban, target coagulation factor Xa. Factor Xa is critical

for the conversion of prothrombin to thrombin, which catalyses the conversion of fibrinogen to fibrin and activates coagulation factors V, VIII, and XI to further propagate thrombin generation and coagulation. Both mechanisms effectively reduce the formation of the fibrin clot matrix and modulate the positive feedback loops essential for clot propagation and stabilisation (fig 1).

For atrial fibrillation related stroke prevention, network meta-analyses of phase 3 trials showed reduced risks of stroke/systemic embolism,

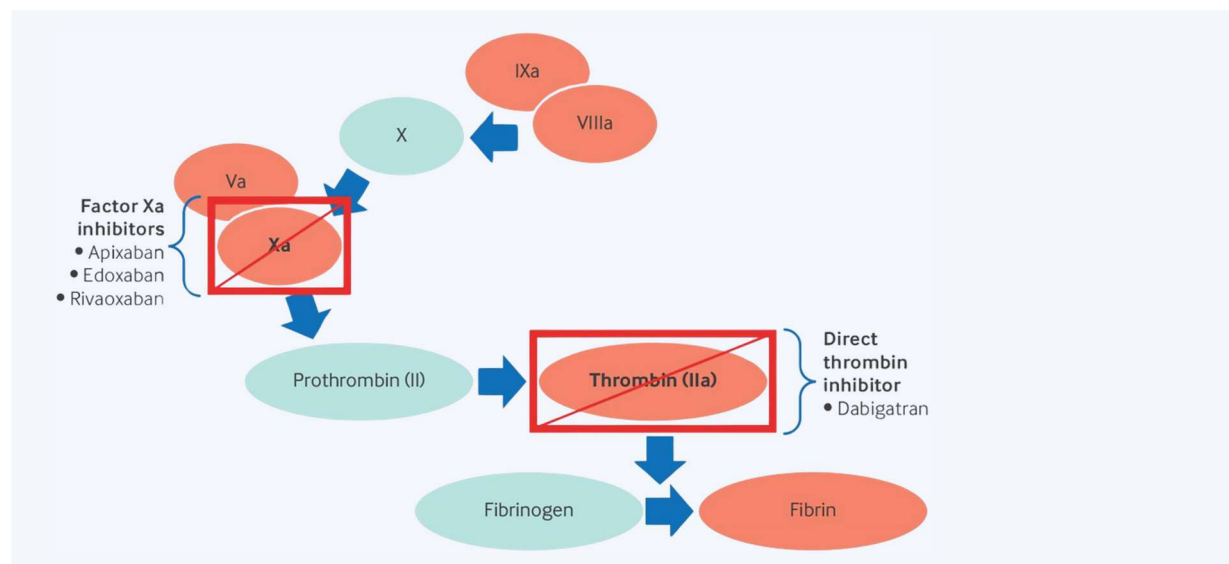


Fig 1: Mechanism of action of direct oral anticoagulants



intracranial haemorrhage, and all cause mortality with standard dose DOACs versus vitamin K antagonists. The absolute risk reduction for stroke/systemic embolism is 0.68% (from 3.69% with warfarin to 3.01% with DOACs) with a number needed to treat of 147 over 26.6 months. For symptomatic intracranial bleeding, a complication with 40% mortality, DOACs reduced risk by 0.77% (from 1.40% with

warfarin to 0.63% with standard dose DOACs). For acute venous thromboembolism (VTE), meta-analysis of six phase 3 randomised controlled trials showed similar recurrence VTE rates with DOACs and vitamin K antagonists (2.0% v 2.2%, relative risk 0.90, 95% CI 0.77 to 1.06), but significantly lower major bleeding risk in favour of DOACs (1.1% v 1.8%, risk difference 0.7%, 95% CI -1.1% to -0.3%).

Evidence based dosing regimens and indications for DOACs are summarised in table 1 and box 1. In box 1, we also describe specific patient populations or conditions when DOACs should be avoided or used with caution because of a lack of data or negative trial data showing inferiority to other anticoagulant therapies.

**Table 1: Dosing recommendations for DOAC's**

	Apixaban	Dabigatran‡	Edoxaban§	Rivaroxaban§
<b>Treatment of acute DVT and/or PE (minimum duration of 3 months)*</b>	10 mg PO BID for 7 days, then 5 mg PO BID†	Parenteral anticoagulant therapy (eg, LMWH, UFH) for 5-10 days, then 150 mg PO BID	Parenteral anticoagulant therapy (eg, LMWH, UFH) for 5-10 days, then 60 mg PO daily OR 30 mg PO daily if ≥1 of the following: CrCl 15-50 mL/min, BW ≤ 60 kg, or concomitant use of potent P-gp inhibitors	15 mg PO BID with food for 21 days, then 20 mg PO daily with food
<b>Prevention of recurrent DVT and PE (after at least 6 months of standard dosing)</b>	2.5 mg PO BID OR 5 mg PO BID¶	150 mg PO BID**	60 mg PO OD** OR 30 mg PO daily Recommended if ≥1 of the following: CrCl 15-50 mL/min, BW ≤ 60 kg, or concomitant use of potent P-gp inhibitors	10 mg PO daily OR 20 mg PO daily (with food)¶
<b>Thromboprophylaxis after elective TKR or THR surgeries</b>	2.5 mg PO BID starting 12-24 hours after surgery and establishment of haemostasis and continuing for 14 days (TKR) and 35 days (THR).	110 mg PO daily starting 1-4 hours after surgery and establishment of haemostasis, then 220 mg PO daily starting the day after surgery for 10-35 days.	Not a licensed indication	10 mg PO daily starting at least 6-10 h after surgery and establishment of haemostasis and continuing for 14 days (TKR) and 35 days (THR)



	Apixaban	Dabigatran†	Edoxaban§	Rivaroxaban§
<b>Stroke and systemic embolism prevention in non-valvular atrial fibrillation</b>	5 mg PO BID OR 2.5 mg PO BID if ≥ 2 of the following: age ≥ 80 years actual BW ≤ 60 kg, Serum Cr ≥ 133 µmol/L (1.5 mg/dL)	150 mg PO BID OR 110 mg PO BID if age ≥ 80 years or age ≥ 75 years with at least 1 other bleeding risk factor (ie, CrCl 30-50 mL/min, concomitant ASA/NSAID, interacting drug, blood dyscrasia, recent bleed etc)	60 mg PO daily OR 30 mg PO daily if ≥ 1 of the following: CrCl 15-50 mL/min actual BW ≤ 60 kg Concomitant use of P-gp inhibitors EXCEPT amiodarone and verapamil	20 mg PO daily with food OR 15 mg PO daily with food if CrCl 15-49 mL/min or in combination with a P2Y12 inhibitor in patients who undergo angioplasty with stent placement (max 12 months) <sup>19</sup>
<b>Prevention of atherothrombotic events in adults with coronary artery disease or symptomatic peripheral artery disease who are at high risk of ischaemic events</b>	Not a licensed indication	Not a licensed indication	Not a licensed indication	2.5 mg PO BID + ASA 75-100 mg PO daily

ASA=aspirin; BID=twice daily; BW=body weight; CAD=coronary artery disease; Cr=Creatinine; CrCl=creatinine clearance; DVT=deep vein thrombosis; LMWH=low molecular weight heparin; NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs; OD=once daily; PAD=peripheral arterial disease; PE=pulmonary embolism; P-gp=P-glycoprotein; THR=total hip replacement; TKR=total knee replacement; VTE=venous thromboembolism; UFH=unfractionated heparin

- \* Prescribe DOACs with caution for cancer associated VTE in unresected luminal gastrointestinal malignancy and consider using LMWH
- † Avoid use if CrCl < 15 mL/min. FDA label suggests no dose adjustment for VTE patients with renal impairment, including those with end stage renal disease on dialysis
- ‡ Avoid use if CrCl < 30 mL/min
- § Avoid use if CrCl < 15 mL/min
- ¶ In the US, FDA labelled dosing for prevention of recurrent VTE is restricted to apixaban 2.5 mg BID and rivaroxaban 10 mg daily unless the patient has another indication to continue standard dosing. In settings outside the US, the decision for dose reduction should be based on the thrombotic and bleeding risk assessment, and shared decision making. Clinical trials showed no difference in major bleeding between the two regimens, and numerically fewer clinically relevant non-major bleeding events with reduced dosing of apixaban and rivaroxaban.
- \*\* No recommendation made regarding dose reduction because dose reduction of dabigatran or edoxaban for secondary prevention of VTE has not been evaluated in clinical trial.





## Box 1

Summary product characteristics for DOACs

Mechanism of action

Reduction of fibrin formation through the reversible binding of the active binding site of factor Xa (apixaban, rivaroxaban, edoxaban) to decrease thrombin generation, or the active binding site of thrombin [factor IIa] (dabigatran) to reduce thrombin activity

### Indications

- Prevention of stroke and systemic embolism in non-valvular atrial fibrillation
- Acute treatment of DVT and/or pulmonary embolism
- Prevention of recurrent DVT and/or pulmonary embolism
- Thromboprophylaxis after elective total hip replacement or total knee replacement surgeries

Indications specific to low dose rivaroxaban in combination with low dose aspirin:

- Prevention of atherothrombotic events in adults with coronary artery disease or symptomatic peripheral artery disease who are at high risk of ischaemic events

### Cautions

- Gastrointestinal or genitourinary cancer associated VTE (primary prevention, or treatment)\*
- Chronic kidney disease
- Concomitant use of antiplatelets, NSAIDs, selective serotonin re-uptake inhibitors or selective serotonin norepinephrine re-uptake inhibitors, amiodarone, diltiazem, quinidine, verapamil
- Congenital or acquired bleeding diathesis (eg, haemophilia, von Willebrand disease, and other rare bleeding disorders)
- Excessive alcohol use
- Recent brain, spinal, or ophthalmologic surgeries
- Thrombocytopenic or platelet function disorders
- Uncontrolled hypertension (thresholds defined according to local guidelines)
- Thrombosis or haematology subspecialty input recommended if:
- Weight >120 kg or BMI >40, cancer associated VTE (especially gastrointestinal luminal primary or intracranial metastasis), bariatric surgery, CrCl 15-30 mL/min, history of severe bleeding, Child Pugh B

### Contraindications

- Valvular atrial fibrillation (moderate to severe mitral stenosis)
- Rheumatic heart disease associated atrial fibrillation

- Mechanical heart valve (including low thrombogenic On-X valves)
- Antiphospholipid syndrome (especially patients with arterial thrombosis, small vessel thrombosis, or triple positivity in anti-cardiolipin, anti- $\beta$ 2 glycoprotein 1, and lupus anticoagulant)

### Important adverse effects

- Bleeding
- Dyspepsia

### Important drug interactions

Contraindicated:

- Azole-antifungals (eg, ketoconazole), HIV protease inhibitors (eg, ritonavir), macrolides (eg, clarithromycin, erythromycin, azithromycin)

Should be avoided:

- Rifampin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort
- Prescribing in renal/liver impairment (if relevant)
- Hepatic impairment
- Use factor Xa inhibitors and dabigatran with caution in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh class B), but avoid in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh class C)
- Renal impairment
- For factor Xa inhibitors: generally, avoid use for CrCl < 15 mL/min; use with caution and consider dose reduction (if applicable) for CrCl 15-29 mL/min



- For thrombin inhibitor (dabigatran): generally, avoid use if CrCl <15-30 mL/min (specific threshold varies by country)

### Pregnancy and breastfeeding

Avoid use

Emphasise avoidance of excess alcohol and chronic use of NSAIDs because of increased bleeding risks. Encourage patients to communicate any significant lifestyle changes, particularly in physically demanding jobs or sports that increase bleeding risks. Tailored strategies may be necessary, involving specialists in thrombosis.

### What are the important side effects to discuss?

Bleeding events are the most prevalent and feared complications of DOACs. In the US, anticoagulant related bleeding was estimated to be the top reason for emergency room visits, and commonly required admission to hospital. A meta-analysis from 32 randomised controlled trials (RCTs) found 9-15% of patients on DOACs for VTE or atrial fibrillation experienced clinically relevant non-major bleeding (bleeds not meeting major criteria but necessitating clinician evaluation). Another meta-analysis of 27 studies investigating anticoagulants for the first unprovoked VTE reported the incidence of major bleeding with DOACs at 1.12 events per person-year with a 9.7% case fatality rate; details beyond one year were limited because of insufficient data. RCTs and observational studies

Table of equivalence (within class comparisons)

	Standard dose	Reduced dose	Induction dose for VTE
Apixaban	5 mg BID	2.5 mg BID	10 mg BID for 7 days
Dabigatran	150 mg BID	110 mg BID	NA: Need parenteral
Edoxaban	60 mg daily	30 mg daily	anticoagulation for 5-10 days
Rivaroxaban	20 mg daily	15 mg daily	15 mg BID for 21 days

\*For patients with cancer, DOACs do not currently have a licensed indication for primary prevention or treatment of cancer associated VTE, but clinical practice guidelines suggest their use in appropriately selected patients based on favourable results of several large randomised controlled trials. The major concern with DOAC use in the treatment of cancer associated VTE relates to increased risk of major bleeding in patients with unresected gastrointestinal luminal malignancy, especially in trials that evaluated edoxaban and rivaroxaban against low molecular weight heparins. BID=twice daily; NA=not applicable.

confirm a consistent reduction in the risk of intracranial haemorrhage with DOACs compared with warfarin; however, the risk of other clinically relevant bleeds are less well quantified, because of inconsistencies between study types and design. DOACs, particularly dabigatran and rivaroxaban, have been associated with a 31% increased risk of gastrointestinal bleeding when compared with warfarin. However, head-to-head comparison of DOACs is currently lacking.

Educate patients on recognising bleeding symptoms—coffee-ground vomit, haemoptysis, melena, coloured urine, severe or persistent dizziness, unusual pain or swelling, and unusual fatigue or weakness. In our practice, we recommend wearing medical alert jewellery and/or carrying a wallet card indicating anticoagulant use for emergencies. Reversal agents like idarucizumab (for dabigatran) or andexanet alfa (for anti-Xa inhibitors) should be considered for major bleeding or urgent interventions, although availability and cost can be barriers.



Discuss the possibility of excessive menstrual flow in people treated with DOACs. The true incidence of abnormal uterine bleeding is difficult to estimate because of considerable variability in study design, population, anticoagulant used and dosage, and definitions of excessive menstrual bleeding. However, a retrospective cohort study of 195 menstruating women prescribed rivaroxaban, apixaban, or warfarin between 2012 and 2018 showed that 33% of subjects required treatment for uterine bleeding within six months of initiating anticoagulation therapy. Explore hormonal (eg, combined oral contraceptives, intrauterine devices, etc) and non-hormonal (eg, tranexamic acid) therapies to curb menstrual blood losses, specifically highlighting no increased risk of treatment failure with concurrent use of DOACs and oestrogen-containing products.

Dyspepsia is common with dabigatran, often resolving over time. A short timed trial (eg, four weeks) of H2-blockers or proton pump inhibitors may help alleviate symptoms. However, long term use of antacids should be avoided because of altered dabigatran absorption through an increase in gastric pH.

Before prescribing a DOAC, ask patients for all details of concurrent medication and any over-the-counter medicines (eg, aspirin, NSAIDs), herbal products (eg, St John's wort), and food or supplements that may lead to drug interactions, particularly P-glycoprotein and cytochrome

P450 inducers or inhibitors. Strong inhibitors (eg, azole antifungals, macrolides, protease inhibitors) elevate DOAC levels, while strong CYP3A4 inducers (eg, rifampin, carbamazepine) decrease DOAC concentrations. Drug-food interactions are minimal. Patients treated with rivaroxaban 15 mg or 20 mg should ingest the medication with food for enhanced absorption. Advise patients taking dabigatran to keep the medication in the original packaging as the active ingredient degrades when exposed to moisture.

Re-evaluate antiplatelet therapy when concurrently using therapeutic anticoagulation, as it increases bleeding risk. Combining antiplatelet and anticoagulant drugs may be beneficial in certain clinical scenarios, such as when intensive antithrombotic therapy is needed for atherosclerosis risk reduction or when temporary addition of antiplatelet drugs is required in patients needing long term anticoagulation (eg, after coronary intervention in patients with atrial fibrillation). In these instances, ensure that patients have follow-up with their specialists to discuss antithrombotic therapy duration and de-escalation when clinically appropriate.

#### **What to consider when prescribing?**

When prescribing DOACs for acute VTE treatment, dabigatran and edoxaban require  $\geq 5$  days of initial parenteral anticoagulation (eg, low molecular weight heparin). Initial dosing

also differs for rivaroxaban and apixaban in VTE and atrial fibrillation related stroke prevention (table 1). While no randomised trials provide head-to-head comparisons to recommend one DOAC over another, important considerations include body weight, renal function, and other practical aspects.

Dose adjustments or changes in DOAC may be necessary for extreme body weights. For example, a weight  $<60$  kg necessitates a lower edoxaban dose (30 mg daily) in atrial fibrillation and VTE (table 1). Data mainly from observational studies support DOAC use for BMI  $> 40$  kg/m<sup>2</sup> or weight  $> 120$  kg, but current guidance advises against dabigatran and edoxaban because of insufficient data, though rivaroxaban and apixaban are considered reasonable alternatives. Renal or hepatic impairments require careful DOAC dosing: factor Xa inhibitors and dabigatran should be used cautiously in moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and avoided in severe impairment (Child Pugh class C); for renal impairment, generally avoid factor Xa inhibitors if CrCl is below 15 mL/min, and use cautiously with possible dose reduction for CrCl 15-29 mL/min, while dabigatran is generally contraindicated if CrCl falls below 15-30 mL/min, with specific thresholds varying by country (box 1).



DOACs are contraindicated in pregnancy and breastfeeding owing to placental transfer and presence in breast milk, respectively. Patients should discuss pregnancy plans and management with their clinicians, transitioning to low molecular weight heparin if necessary.

Factor Xa inhibitors can be crushed and suspended in 50-60 mL of water for nasogastric administration, avoiding distal tube placement to ensure adequate absorption. Crushed forms mixed with apple sauce also work. Conversely, dabigatran capsules shouldn't be crushed, chewed, or opened as the exposure can almost double.

DOAC treatment for VTE at atypical sites (eg, cerebral venous thrombosis or splanchnic vein thrombosis) warrants discussion with the multidisciplinary team. Prospective data support the efficacy and safety, but careful anticoagulant modality choice is crucial to mitigate risks of bleeding.

### **What should I monitor during the course of the prescription?**

DOACs have a fixed dosing regimen without requirements for routine therapeutic drug monitoring; however, regular risk assessments help mitigate factors associated with major bleeding.

### **Before initiation**

The European Heart Rhythm Association recommends assessing baseline renal and liver function to tailor dosing. Use the Cockcroft Gault formula with body weight to calculate CrCl, which is pivotal in DOAC trials for assessing renal function and dosing guidance. Also, check baseline platelet count and haemoglobin levels to evaluate bleeding risks and determine therapy appropriateness at follow-up.

For patients at risk of falls, perform gait assessment and consider fall prevention measures (eg, walking aids, strength training, footwear optimisation, vision assessment). Modelling analysis suggests falling frequently does not significantly affect the net clinical benefit of antithrombotic therapy in atrial fibrillation; a person would need to fall approximately 295 times in one year for warfarin to be inferior to aspirin. Therefore, fall concerns should not preclude appropriate antithrombotic use in older people.

Risk assessment tools to identify patients at higher risk of bleeding are available and validated for clinical use. These include the Orbit, Has-bleed, and Hemorr2hages scoring systems for those with atrial fibrillation, and the VTE-Bleed score for those with VTE. These scores may help identify which patients require earlier and more frequent clinical follow-up.

### **Box 2**

#### **Checklist for follow-up visits**

For patients who require long term use of DOACs, evaluate the following points at routine follow-up visits:

- Indication for long term use of DOACs
- Perspectives and concerns about taking DOACs
- Impact on lifestyle, work, sports, and activities
- Bleeding events or concerns
- Adherence to therapy
- If applicable, confirm access, affordability, and insurance plans
- Drug interactions
- Remind patients of medications and supplements to avoid
- Comorbidities
- Weight
- Blood pressure
- Complete blood counts
- Creatinine clearance
- Liver function tests and transaminases if history of hepatic impairment
- Serum ferritin, in patients who menstruate or who have anaemia

**Tailor follow-up periods to the patient, including factors such as comorbidities and treatment duration. We do not prescribe specific periods but rather consider the following recommendations in practice:**



**Re-evaluate the indication for prolonged use of DOACs at each clinical encounter to minimise harm, particularly bleeding, while optimising therapeutic benefits.**

A consensus based monitoring checklist from Thrombosis Canada recommends the following steps at each follow-up visit: verify adherence, review comorbidities for additional bleeding and thrombosis risk factors, assess medication and supplement interactions, check for systolic blood pressure >160 mm Hg, and evaluate weight changes affecting DOAC dosing. If applicable, confirm access, ability to afford and changes to insurance plans.

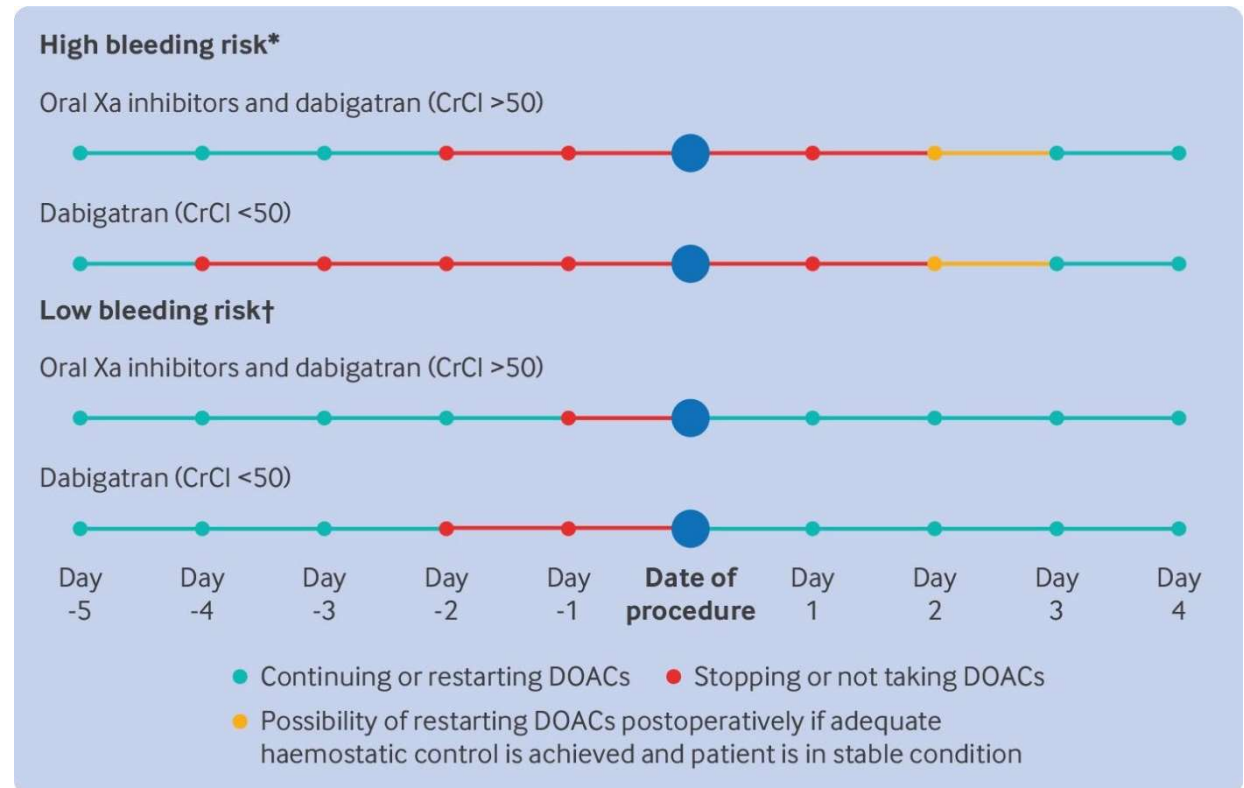
Yearly CrCl monitoring, or more frequently for baseline anomalies or worsening renal function, guides DOAC adjustments. Yearly haemoglobin and platelet count monitoring, or more frequently if clinically indicated, may also aid treatment decisions. Progressive or severe anaemia should prompt DOAC suspension pending bleeding exclusion. Investigate moderate to severe thrombocytopenia and reassess DOAC use when platelets drop below  $50 \times 10^9/L$ . If you have concerns for active bleeding or observe laboratory anomalies that make DOACs contraindicated, interrupt anticoagulation immediately pending further investigations and seek input from experts in thrombosis medicine. In non-bleeding patients, the decision to switch to low molecular weight heparin depends on the indication for DOACs,

the CrCl, and the platelet count. Patients who are menstruating benefit from serum ferritin monitoring and management of iron deficiency (serum ferritin < 30 ng/mL) to avert anaemia.

Ask patients to disclose upcoming procedures or surgeries for safe DOAC interruptions, and to inform other clinicians that they are taking anticoagulants. A written plan for patient and clinician ensures closed loop communication and minimises hazards. Interruptions to

treatment have been prospectively validated to be effective and safe in patients with atrial fibrillation who require surgery, and decisions should take into account thrombotic and bleeding risks, drug half-life, and renal function (fig 2). DOAC resumption hinges on adequate haemostatic control, absence of neuraxial analgesia, post-procedural bleeding risk, and indication. Multidisciplinary collaboration ensures patient safety and favourable outcomes.

**Figure 2**



DOAC interruption for surgical or other procedures. \*High bleeding risk procedures—any surgery or procedure with neuraxial (spinal or epidural) anaesthesia; neurosurgery (intracranial or spinal); cardiac surgery (eg, coronary artery bypass graft, heart valve replacement); major vascular surgery (eg, aortic aneurysm repair, aortofemoral bypass); major orthopaedic surgery (eg, hip/knee joint replacement surgery); lung resection surgery; urological surgery (eg, prostatectomy, bladder tumour resection); extensive cancer surgery (involving, eg, pancreas, liver); intestinal anastomosis surgery; reconstructive plastic surgery; selected procedures involving vascular organs (eg, kidney biopsy, prostate biopsy) or high bleeding risk interventions (eg, colonic polypectomy, endoscopic sphincterotomy, spinal injection, pericardiocentesis)

†Low/moderate bleeding risk procedures—abdominal surgery (eg, cholecystectomy, hernia repair, colon resection); other general surgery (eg, breast surgery); other intrathoracic surgery; other orthopaedic surgery; other vascular surgery; non-cataract ophthalmologic surgery; gastroscopy or colonoscopy with biopsies; coronary angiography; selected procedures with large bore needles (eg, bone marrow biopsy, lymph node biopsy); complex dental procedure (eg, multiple tooth extractions).

### What other concerns might my patients have?

Patients who have experienced bleeding may ask about restarting DOACs. Consider factors such as bleeding severity, risk factors for recurrent bleeding or thrombotic events, patient's age, comorbidities (eg, chronic kidney disease, anaemia, cerebral amyloid angiopathy), and drug-drug interactions. Explore alternatives, such as left atrial appendage closure for atrial fibrillation, along with interdisciplinary consultations. Prioritising the patient's values and quality of life is essential for shared decision making and ensuring safety. Additionally, addressing modifiable risk factors (eg, hypertension, renal/liver function, medications, and alcohol) can reduce bleeding risks.

If a DOAC dose is missed, advise the patient to continue with the usual dose at the next scheduled time. Exceptions include patients in the lead-in phase of rivaroxaban (15 mg twice daily during first three weeks of VTE treatment) and apixaban (10 mg twice daily during the first week of VTE treatment); if a morning dose is missed, it should be taken as soon as possible to maintain two daily doses.

### When should I stop the prescription?

Be aware of the recommended duration of DOAC therapy to minimise unnecessary extended anticoagulant exposure, but also avoid stopping prematurely. For example, acute VTE in the setting of a transient, strong provoking factor requires three months of therapy; continued DOAC therapy for secondary prevention is generally not recommended for such events and remains an area of need for quality improvement.

For atrial fibrillation, practice guidelines have well defined criteria for initiating anticoagulation based on the validated risk stratification tools, such as CHA2DS2VASc score, but no clear standards for deprescribing. A recent cross-sectional study showed that 33.1% of nursing home residents with advanced dementia and a greater bleeding risk were inappropriately maintained on anticoagulation for atrial fibrillation in the last six months of life.

<https://www.bmj.com/content/386/bmj-2024-079520>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



## Dagelijkse praktijk

### OUDERENMISHANDELING

#### *Voorwoord:*

De KNMG-meldcode Kindermishandeling en huiselijk geweld is een uitgave van de 'Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering van de Geneeskunst'. Deze vormt de professionele norm voor artsen en omvat **5 stappen**: van het in kaart brengen van symptomen tot finaal de beslissing: is melding nodig...?

- Ouderenmishandeling hangt samen met verschillende negatieve gezondheidsuitkomsten:
  - Betreft o.a. verhoogde mortaliteit en morbiditeit, psychologische stress en een groter gebruik van de gezondheidszorg.
  - Vormt aldus een belangrijk maatschappelijk probleem.
- Zorgprofessionals signaleren het echter nog onvoldoende en er is sprake van een hoge mate van handelingsverlegenheid.
  - Dit komt mede door onbekendheid met het probleem en kennistekort.
  - Er rust daarnaast nog steeds een groot taboe op het bespreekbaar maken van

dit onderwerp, zowel onder patiënten als onder zorgprofessionals.

#### *Definiëring van ouderenmishandeling:*

- Betreft 'al het handelen of nalaten van handelen van al degenen die in een terugkerende persoonlijke of professionele relatie met de oudere (iemand van 65 jaar of ouder) staan, waardoor de oudere persoon lichamelijke, psychische en/of materiële schade lijdt en waarbij van de kant van de oudere sprake is van een vorm van gedeeltelijke of volledige afhankelijkheid'.
- Ouderenmishandeling komt dus in allerlei vormen voor.

#### *Enkele cijfers:*

- Van de thuiswonende mensen van 65 jaar en ouder heeft ongeveer 1 op de 20 ooit te maken met oudermishandeling.
- 1 op de 50 wordt jaarlijks slachtoffer:
  - Het gaat vaak om ontspoorde mantelzorg, waarbij onmacht, onvermogen en overbelasting een belangrijke rol spelen.

- Er wordt in toenemende mate beroep gedaan op partners, kinderen en andere naasten, omdat ouderen langer zelfstandig blijven wonen en professionele zorg beperkter beschikbaar is.
- Bijna 40% van de oudere patiënten die de dienst Spoedgevallen bezochten, had een mantelzorg die een hoge belasting ervaart, zo bleek uit een recente studie.
- Vermoedelijk zullen zorgprofessionals, en dan huisartsen in het bijzonder, regelmatig met deze problematiek te maken krijgen, en daarom is bewustwording en herkenning van de signalen van groot belang.

#### *Casus:*

- Een dame, 79 jaar oud, wordt door ambulanceverpleegkundigen beoordeeld na een val nadat de echtgenoot de 112 gebeld had:
  - Ze zagen geen reden om de vrouw naar het ziekenhuis mee te nemen.
  - Wat hen wel opviel was dat ze onverzorgd was en vergeetachtig en argwanend overkwam.



- De echtgenoot leek enigszins ontredder en daarom stelden ze voor om de huisarts te laten langskomen.
- De echtgenoot ging akkoord en de patiënte zelf aarzelde aanvankelijk, maar toen bleek dat ze niet mee naar het ziekenhuis moest, stemde ze in.
- Bij de huisarts is het echtpaar al meer dan 25 jaar bekend:
  - 6 jaar tevoren had patiënte na een myocardinfarct een circulatiestilstand buiten het ziekenhuis ('out-of-hospital cardiac arrest') doorgemaakt.
  - 3 jaar nadien deed ze een CVA links, maar op het voorschrijven van recepten na was er de laatste 2 jaar geen contact.
  - Ze is sinds het CVA kwetsbaar en afhankelijk van de zorg van haar man.
  - Deze laatste heeft diverse lichamelijke klachten, waaronder uitgebreid perifeer vaatlijden.
  - Hij maakt buitenshuis gebruik van een loophulpmiddel, maar binnenshuis is hij nog redelijk zelfredzaam, afgezien van evenwichtsproblemen bij het wassen en aankleden.
  - Thuiszorg hebben ze altijd afgehouden omdat ze het niet hebben voor vreemden in huis.
  - Kinderen heeft het echtpaar niet.
- De huisarts gaar de volgende dag bij ze langs, waar de echtgenoot hem binnen laat:
  - Hij verschiet van de matige conditie van de patiënte in vergelijking met 2 jaar terug.
  - In haar geheugenfuncties vallen er nieuwe beperkingen op en ziekte-inzicht is afwezig.
  - Ze is enigszins argwanend en bij herhaling geeft ze aan dat ze nergens last van heeft.
- De huisarts stelt dan vragen over de oorzaak van de val:
  - Ze geeft dan ineens aan dat haar man haar geduwd heeft.
  - Ze had in de badkamer niet snel genoeg gereageerd, en toen werd hij hardhandig, en dat gebeurt wel vaker.
  - Hierop wordt haar echtgenoot boos, en zegt dat dit niet waar is.
- Dan voert de huisarts lichamelijk onderzoek uit:
  - Hij ziet een cachectische vrouw met vlekken op de kleding en ze ruikt naar urine.
  - Op haar linker bovenarm zijn er enkele gegroepeerde ovaal-ronde paarsblauwe verkleuringen te zien, die bij onderhuidse bloedingen zouden kunnen passen.
  - Overig top-teenonderzoek levert geen bijzonderheden op.
- Verdere anamnese:
  - Navraag betreffende de bloedingstoringen levert geen verdere verklaring op, behalve dat ze zegt dat ze zich vaak stoot.
  - Ze ontkent dat ze vermagerd is, en zegt gewoon te eten.
- Hierop besluit de huisarts om mijnheer apart te spreken:
  - Deze geeft aan dat hij goed voor zijn vrouw wil zorgen, maar dat zij steeds vaker zonder aanleiding boos wordt en hem vaak niet vertrouwt.
  - Hij geeft aan dat hij de zorg voor zijn vrouw steeds zwaarder vindt .
  - Soms wordt hij zelf ook boos, vooral als ze door hem niet geholpen wil worden met wassen en aankleden;
  - Als zij wegloopt, probeert hij haar tegen te houden, maar duwen doet hij niet.
  - Als de huisarts zijn zorgen over haar conditie uit, zegt de echtgenoot dat patiënte nauwelijks eet en alleen maar koffie drinkt.
  - Hierover gaar hij met haar niet in discussie, omdat ze dan boos wordt.
- Conclusie van de huisarts na de beoordeling:
  - Bij de patiënte zijn er aanwijzingen voor cognitieve beperkingen en achterdocht.
  - Daarnaast maakt zij een matig verzorgde en cachectische indruk.





- Op haar arm heeft zij enkele onderhuidse bloeditstortingen die qua vorm het meest weghebben van vingertopafdrukken.
- Haar echtgenoot wekt de indruk dat hij overbelast is in zijn rol van mantelzorg en is lichamelijk ook kwetsbaar.
- Al deze signalen geven de huisarts een duidelijk niet-pluisgevoel:
  - Hij is bezorgd over het tekort aan verzorging van de patiënte en de mogelijk ruwe verzorgingsmomenten.
  - Over deze bevindingen wil hij graag in gesprek met het echtpaar, maar hij heeft er twijfels over hoe hij dit kan aanpakken.
  - Hij vraagt zich ook af of en hoe dit als verwaarlozing en fysieke mishandeling te duiden is.
- Hij besluit om zijn bevindingen met een collega-huisarts te bespreken, en deze bevestigt het niet-pluisgevoel:
  - De huisarts pakt het stappenplan van de KNMG-meldcode erbij.
  - Hij neemt ook contact op met Veilig Thuis om de casus anoniem te presenteren.
  - Dit gebeurt dus zonder de tot de persoon herleidbare gegevens (**respectievelijk stap 1 en 2** van de KNMG-meldcode).

#### *Het advies van Veilig Thuis:*

- De signalen en risicofactoren die de huisarts tijdens het huisbezoek heeft opgemerkt, worden in het adviesgesprek met een vertrouwensarts van Veilig Thuis besproken en gewogen:
  - Betreft de geestelijke kwetsbaarheid van mevrouw, haar matig verzorgde toestand en de onderhuidse bloeditstortingen.
  - Verder gaat het over de overbelaste en mogelijk ontspoorde mantelzorg-situatie.
  - De huisarts en vertrouwensarts wegen ook het feit mee dat beide partners eerder thuiszorg weigerden.
- De huisarts besluit naar aanleiding van dit adviesoverleg tot een tweede gesprek met het echtpaar, gericht op het doorbreken van deze risicovolle situatie.
- De volgende dag gaat hij bij ze langs en gaat wederom in gesprek (**stap 3** KNMG-meldcode):
  - Waarom de signalen en aanwijzingen die hij waargenomen heeft bij hem zorgen oproepen, probeert hij uit te leggen.
  - Hij vertelt ook dat hij anoniem advies heeft ingewonnen bij Veilig Thuis.
  - Hij laat de echtgenoot ook weten dat hij veel waardering heeft voor diens zorginspanningen.

- Hij zegt echter ook dat het nu noodzakelijk is om andere thuiszorg in te schakelen, omdat zijn vrouw niet de zorg ontvangt die ze nodig heeft.
- Hij geeft ook aan dat er verder onderzoek nodig is naar het geheugen en de vermagering van de patiënte.
- Hierop geeft de echtgenoot schoorvoetend toe dat hij zijn geduld soms verliest:
  - Hij voelt zich dan niet meer in staat om de zorg te geven die zijn vrouw nodig heeft.
  - Hij vindt het goed dat er iemand hem gaat helpen om zijn vrouw te verzorgen en zou graag zelf eens zijn hart willen luchten.
  - Het gevoel dat zijn vrouw geestelijk achteruit gaat en hem niet meer vertrouwt, heeft hij zelf ook.
  - Daarnaast heeft hij zelf in verband met zijn evenwichtsproblemen behoefte aan enige lichamelijk ondersteuning.
- Vervolgens geeft mevrouw aan dat ze niet wil dat vreemden haar verzorgen:
  - Ze staat wel toe dat de praktijkondersteuner ouderenzorg binnenkort bij hen langskomt om hun zorgbehoefte in beeld te brengen en hopelijk hun vertrouwen te winnen.
  - De huisarts laat verstaan dat hij blij is met de mogelijkheid hen te kunnen ondersteunen.



- Hij vertelt dat hij dit ook zal terugkoppelen aan Veilig Thuis.
- Valt wel te vermelden dat er verder geen professionals zijn die hij wenst te raadplegen (**stap 4** KNMG-meldcode).
- De huisarts besluit om opnieuw contact op te nemen met Veilig Thuis (**stap 5** KNMG-meldcode) en de vragen van het afwegingskader te doorlopen:
  - Er bestaat risico op verwaarlozing en fysieke mishandeling.
  - Dit lijkt echter vooral het gevolg te zijn van de overbelaste en mogelijk ook ontspoorde mantelzorgsituatie.
- Hij besluit in overleg met Veilig Thuis om voorlopig geen melding te doen gezien de gemaakte afspraken met mevrouw en mijnheer.
- Hij zal eerst kijken of de praktijkondersteuner het vertrouwen van mevrouw kan winnen:
  - Hij koppelt deze uitkomst terug aan het echtpaar.
  - Beiden reageren ze hier positief op.

*Beschouwing:*

- Feit dat thuiszorg mede door mevrouw zelf was afgehouden is in deze casus een belangrijk punt:

- De huisarts doorliep de stappen van de KNMG-meldcode en nam contact op met Veilig Thuis.
- Een melding kon in dit geval achterwege blijven omdat hulp bieden mogelijk was.
- De huisarts heeft hierdoor de communicatie tussen hemzelf en het echtpaar opgehouden en de verwachting is dat uiteindelijk hulp zal geaccepteerd worden.
- Het wel doen van een melding had geen betere oplossing kunnen brengen:
  - Wel is het van belang dat de huisarts volgt of de ingezette zorg voldoende oplevert.
  - Mocht er sprake zijn van weigering van de hulp of als er nieuwe signalen zouden zijn van mogelijke ouderenmishandeling, dan kan de KNMG-meldcode weer opgepakt worden.

*Vormen van ouderenmishandeling:*

- Ouderenmishandeling wordt in de KNMG-meldcode onder 'volwassenengeweld' geressorteed.
- Men kan bij ouderenmishandeling onderscheid maken tussen vijf verschillende vormen:
  - Gaat om lichamelijke mishandeling, psychische mishandeling, financieel

misbruik, verwaarlozing en seksueel geweld.

- Financieel misbruik, gevolgd door psychische en lichamelijke mishandeling zijn de meest gerapporteerde vormen van mishandeling bij thuiswonende ouderen van 65 jaar en ouder.
- Er blijkt sprake te zijn van meerdere vormen van ouderenmishandeling bij 1 op de 10 slachtoffers.
- Elke fysieke interactie waarbij schade wordt toegebracht of dreigt toegebracht te worden in de vorm van fysiek letsel behelst **lichamelijke ouderenmishandeling**:
  - Men kan hierbij ook denken aan de gevolgen van een overdosering van medicatie.
  - Betreft bvb. overmatig toedienen van sedativa om de oudere minder onrustig te laten zijn.
- Professionele aanwijzingen over de manier waarop een letsel toegebracht is, kunnen verworven worden door de grootte, locatie en vorm van een letsel:
  - Onderhuidse bloeditstortingen met een diameter > 5 cm zijn bvb. verdacht voor niet-accidenteel trauma.
  - Bloeditstortingen met een centrale bleke lijn ('tramline bruising') zijn suggestief voor een slag met een langwerpige of cilindervormige voorwerp.



- Vingertopafdrukken op een arm of bovenbeen kunnen wijzen op het vastpakken van het slachtoffer. ('fingertip bruising')
- Als het letsel niet past bij de opgegeven toedracht is het belangrijk om alert te zijn op mogelijke mishandeling.
- **Verwaarlozing** omvat het nalaten van emotionele of lichamelijke zorg:
  - Soms kan dit moeizaam objectief vast te stellen zijn.
  - Men moet denken aan aandacht, inadequate lichamelijke verzorging, dehydratie, ondervoeding en het ontbreken van noodzakelijke medicatie of medische hulpmiddelen.
- Zeker in het geval van verhoogde kwetsbaarheid zal het niet geven van de benodigde zorg bij de oudere een neerwaartse spiraal in gang zetten of de reeds bestaande kwetsbare situatie verergeren:
  - In andere landen wordt zelfverwaarlozing ook wel als vorm van ouderenmishandeling beschouwd.
  - Zelfverwaarlozing valt in Nederland echter niet onder de definitie omdat het niet binnen een afhankelijkheidsrelatie plaatsvindt.
- **Psychische mishandeling** omvat elke handeling die geestelijk of emotioneel kwetsend is en psychische schade

toebrengt, maar soms zijn signalen moeilijk te herkennen:

- Denk hierbij aan een oudere die een angstige, apathische of depressieve indruk laat.
- Kan ook gaan om een oudere die door een naaste geïsoleerd wordt, verbaal agressief of kleinerend bejegend wordt.
- Gaat mogelijk ook om een oudere die het gevoel wordt gegeven een last te zijn voor de omgeving.
- Het is ten slotte ook goed om alert te zijn op financieel misbruik, mede omdat dit vaak samen voorkomt met ander vormen van ouderenmishandeling:
  - Er is hierbij sprake van het ongepast gebruiken of wegnemen van financiële en materiële middelen.
  - Men denke hierbij aan misbruik van het persoonsgebonden budget of het niet mogen aanschaffen van noodzakelijke medicatie of een rollator (en dgl.).

*Risicofactoren:*

- Een aantal factoren maken mensen meer kwetsbaar om slachtoffer, respectievelijk pleger, van ouderenmishandeling te worden:
  - Men kan bij het slachtoffer bvb. denken aan cognitieve en functionele beperkingen.

- Verder is er multimorbiditeit, afhankelijkheid van zorg en een beperkt sociaal netwerk.
- Bij de beschreven casus speelden deze factoren alle een rol: er kan bij de pleger sprake zijn van middelenmisbruik, psychische of psychiatrische aandoeningen en overbelasting in de mantelzorgsituatie.

*Handelen volgens de KNMG-meldcode:*

- De noodzaak tot het signaleren van kindermishandeling is algemeen aanvaard, maar voor ouderenmishandeling is dit minder gebruikelijk:
  - Zorgprofessionals vinden het daarnaast vaak moeilijk om het probleem te herkennen én bij het volwassen slachtoffer aan te kaarten.
  - Dat is zeker het geval als ze hierin niet voldoende geschoold zijn.
- De KNMG-meldcode 'Kindermishandeling en huiselijk geweld' en het bijhorende 5-stappenplan geldt voor alle artsen en voor alle vormen van kindermishandeling en huiselijk geweld, waaronder ook ouderenmishandeling.
- Tot aan het besluit van het eventueel doen van een melding ondersteunt de meldcode de professional bij het signeren en handelen:



- De verplichte adviesfase (stap 2 KNMG-meldcode), waarbij de arts de casus anoniem – zonder tot de persoon herleidbare gegevens – presenteert bij Veilig Thuis, bij voorkeur de vertrouwensarts, is een belangrijk onderdeel van het stappenplan.
- De arts dient ook anoniem een of meer ter zake deskundige collega's te consulteren, naast of voorafgaand aan een Veilig Thuis-advies.
- In stap 5 van het stappenplan is daarnaast een afwegingskader opgenomen dat beschrijft op basis van welke overwegingen de arts moet besluiten of een situatie of vermoeden van ouderenmishandeling zo ernstig is dat het doen van een melding bij Veilig Thuis noodzakelijk geacht wordt:
  - Als er sprake is van acute of structurele onveiligheid is het doen van een melding een professionele norm.
  - Er wordt echter binnen het afwegingskader ook overwogen of de inzet van hulp en zorg de ouderenmishandeling kan voorkomen, respectievelijk oplossen binnen de mogelijkheden van de betrokken professional.
- Bovenstaande handelwijze bij ouderenmishandeling is vergelijkbaar met

de aanpak bij de kindermishandeling, maar er is wel een belangrijk verschil:

- Weigert een oudere weloverwogen en in vrijheid om toestemming te geven voor doorbreking van het beroepsgeheim, dan behoort de arts dit te respecteren, immers een oudere heeft recht op zelfbeschikking.
- Alleen als er sprake is van ernstig gevaar voor zwaar lichamelijk of psychisch letsel dan wel voor de dood, en alleen als de hulp dit ernstige gevaar op geen enkele wijze kan afwenden, ligt dit anders.
- De arts kan in een dergelijke situatie de gegevensverstrekking of de melding aan Veilig Thuis doorzetten volgens het stappenplan.
- De arts moet uitdrukkelijk mee overwegen hoe kwetsbaar het slachtoffer is door bvb. diens hoge leeftijd of lichamelijke of psychische zorgafhankelijkheid bij de beoordeling of er sprake is van een weloverwogen en in vrijheid geuite weigering:
  - Er is bvb. geen sprake van een weloverwogen en in vrijheid geuite weigering als de weigering te veel wordt ingegeven door een afhankelijkheidsrelatie met de pleger.

- De arts kan in een dergelijk geval wederom volgens het stappenplan de gegevensverstrekking of melding aan Veilig Thuis doorzetten.

#### *Besluit:*

- Ouderenmishandeling treft 1 op de 20 thuiswonenden van 65 jaar en ouder, maar wordt nog onvoldoende gesignaleerd en daarom is het belangrijk dat zorgprofessionals hun kennis op dit gebied vergroten.
- Nadere informatie is te vinden op de factsheet 'Ouderenmishandeling en ontspoorde mantelzorg' ([www.huiselijkgeweld.nl/vormen](http://www.huiselijkgeweld.nl/vormen), klik op 'ouderenmishandeling').
- Van artsen en andere zorgprofessionals wordt verwacht dat ze alert zijn op mogelijke risicofactoren voor ouderenmishandeling en bij een 'niet-pluisgevoel' de KNMG-meldcode volgen en gebruikmaken van de expertise van Veilig Thuis: tijdig signaleren kan erger voorkomen!

*Ned Tijdschr Geneeskd 1 februari 2024 online  
[www.ntvg.nl/D6584](http://www.ntvg.nl/D6584).*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## EEN AANGEBOREN AFWIJKING: HET BIJOORTJE

Bijoorstjes zijn vleesachtige papeltjes die meestal een kern van kraakbeen bevatten. Meestal zijn ze onschuldig, maar ze kunnen geassocieerd zijn met erfelijke nierafwijkingen en gehoorstoornissen, alsook met een aantal zeldzame syndromen.

### *Korte beschrijving:*

- Gaat om een aangeboren afwijking dat zich meestal anterior van de tragus of de helix bevindt.
- Kan zich in zeldzamere gevallen op de wang of anterior van de musculus sternocleidomastoïdeus bevinden.
  - Het is aanwezig vanaf de geboorte en verandert niet in de tijd.
  - Er is meestal 1 unilateraal bijoorstje, maar ze kunnen ook multipel of bilateraal voorkomen.

### *Etiologie en pathogenese:*

- De aanleg van de oorschelp uit de eerste tweede kieuwboog begint in week 5 van de embryonale ontwikkeling:
  - Er ontstaan heuveltjes weefsel op de kieuwbogen die in de verdere ontwikkeling naar dorsaal verschuiven.
  - Het enige deel van het oor dat uit de eerste branchiale boog ontstaat, is de

tragus en het bijoorstje is in feite een extra stukje tragus.

- Zoals veel andere aandoeningen aan het oor zijn bijoorstjes geassocieerd met nierafwijkingen en gehoorstoornissen.
- Ook komen ze voor bij een aantal syndromen met multipele aangeboren afwijkingen:
  - Goldenharsyndroom, CHARGE-associatie, townes-brocksyndroom en nagersyndroom.
  - Branchio-otorenaal syndroom, millersyndroom en diabetische embryopathie.
- Vooral bij een positieve familieanamnese voor gehoorstoornissen of nierafwijkingen is het risico op nier- of gehoorafwijkingen verhoogd.
- Als het geïsoleerd voorkomt, dus zonder nierafwijkingen of familiale gehoorstoornissen, dan is een bijoorstje enkel een cosmetische afwijking.
- Uit zichzelf verdwijnt het nooit, en het zal, indien gewenst of noodzakelijk, operatief verwijderd moeten worden.

### *Differentiaaldiagnose:*

- Epidermoïdcyste: is niet aanwezig bij de geboorte en groeit in de tijd.

- Bronchiale cysten en fistels: voornamelijk posterieur van de musculus sternocleidomastoïdeus.
- Andere verhevenheden van de (sub)cutis: o.
  - a. poliep, benigne papiloom, fibroom en lipoom.

### *Epidemiologie:*

- De prevalentie van het bijoorstje is in Nederland 1,7 per 1000 levendgeborenen.
- De prevalentie van RCPC-code H80 (aangeboren afwijkingen van het oor) is 1,5; de incidentie 5,4-5,7 per 1000 levendgeborenen.
- Er worden in China en Turkije hogere prevalenties gevonden van respectievelijk 2,2 en 4,3 per 1000 levendgeborenen.

### *Anamnese:*

- Wanneer is het bijoorstje ontdekt en was er na verloop van tijd een verandering van grootte, vorm of kleur?
- Zijn er familiaal bijoorstjes, gehoorstoornissen, oorafwijkingen of nierafwijkingen bekend?
- Heeft de moeder diabetes gehad tijdens de zwangerschap?
- Heeft het Centrum Jeugd en Gezin (CIG) de screening op oto-akoestische emissies (OAE) gedaan en wat was de uitslag daarvan?



#### *Lichamelijk onderzoek:*

- Bij palpatie voelt het zacht aan, het kan gesteeld zijn, bestaat soms uit meerdere huidlobjes en kan een stevige kern (van kraakbeen) bevatten.
- Men moet eventuele afwijkingen opsporen die passen bij een syndroom:
  - Asymmetrie van het gelaat, defecten aan ooglid, iris en retina.
  - Afwijkingen in de mondholte (is het gehemelte gesloten ?), kaakhypoplasie.
  - Geruisen over het hart, afwijkingen aan de distale ledematen, gesloten of anterieur geplaatste anus.

#### *Aanvullend onderzoek:*

- Als er buiten het bijootje geen andere afwijkingen gevonden worden bij anamnese en lichamelijk onderzoek, dan is aanvullend onderzoek overbodig.
- Een echo van de nieren wordt enkel in bepaalde omstandigheden geadviseerd:
  - Als er ook andere malformatie of dysforme kenmerken zijn.
  - Als de familieanamnese positief is voor nierafwijkingen.
  - Als de moeder diabetes had tijdens de zwangerschap.
- Als de OAE-screening (Otoakoestische Emissie) al niet gebeurd is via het CIG en de familieanamnese voor afwijkingen aan het

oor of gehoorstoornissen positief is, dan is een gehooronderzoek alsnog aan te raden.

#### *Afwachtend beleid:*

- Zijn er geen aanwijzingen voor gehoor- of nierpathologie, dan stelt men de ouders gerust en legt dan uit dat het bijootje een onschuldige afwijking is.
- Benadruk tevens dat hun kind geen verhoogde kans op nier- of gehoorafwijkingen heeft.
- Overweeg met de ouders of ze het bijootje ter plaatse willen laten en zo nee, op welke leeftijd ze het zouden willen laten weghalen.

#### *Chirurgie:*

- Heeft het bijootje een smalle steel, dan kan de huisarts het makkelijk zelf weghalen.
- Heeft het een breder basis of bevat het kraakbeen, dan kan verwijdering beter aan een chirurg overgelaten worden:
  - De wonde geneest soms lastig door het aanwezige kraakbeen en er kan chondrodermatitis ontstaan.
  - Men moet kraakbeen dan ook zorgvuldig verwijderen.

#### *Wanneer verwijzen?*

- Bij een verhoogde kans op nierafwijkingen luidt het advies om een echo van de nieren te doen en bij een verhoogde kans op

gehoorstoornissen een gehoortest uit te voeren.

- Alle kinderen in Nederland krijgen in principe via het CIG een OAE-screening om gehoorstoornissen uit te sluiten:
  - Bij vermoeden dat het bijootje onderdeel is van een syndroom moet het kind naar een kinderarts verwezen worden.
  - Het kind kan naar een dermatoloog verwezen worden bij twijfel of het om een bijootje of een andere epidermale afwijking gaat.
  - Voor excisie van een bijootje geldt een verwijzing naar een chirurg, tenzij het een smalle basis heeft.

#### *Preventie en voorlichting:*

- Benadruk bij de voorlichting dat het bijootje (meestal) een goedaardig karakter heeft.
- De onderzoeken naar de noodzaak van nadere diagnostiek spreken elkaar tegen en zijn niet altijd goed met elkaar te vergelijken.

*Huisarts & Wetenschap februari 2024 pag. 46-47.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Uw diagnose

### BLAASJES OP DE RUG

#### *Casus:*

Een man, 65 jaar oud, bezoekt zijn huisarts met pijnlijke en jeukende blaasjes op zijn rug.

- Anamnese:
  - Hij heeft de blaasjes nu al 2 dagen en in den beginne nam het aantal toe.
  - Hij vertelt dat hij als kind waterpokken gehad heeft, maar kan zich niet herinneren of hij wel eens een koortslip meemaakte.
  - Hij ontkent dat hij ooit genitale herpes zou gehad hebben .
  - Verder heeft hij een blanco voor- geschiedenis en gebruikt hij geen medicijnen.
- Lichamelijk onderzoek:
  - De huisarts ziet op de onderrug meerdere vesikels op een erythemateuze onderlaag.
  - Ze zijn bilateraal te vinden en zijn bij aanraken pijnlijk.
  - Er zijn geen afwijkingen elders op het lichaam en buiten de pijn heeft de patiënt geen andere klachten.

#### *Vraagstelling:*

- Wat is uw diagnose ?
  1. Herpes simplex infectie
  2. Herpes zoster infectie
  3. Impetigo bullosa
- Het antwoord en de verklaring volgen in het volgende artikel.

*Huisarts & Wetenschap februari 2024 pag. 39.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## OPLOSSING VRAAGSTELLING: BLAASJES OP DE RUG

Herpes simplex infectie is het juiste antwoord.

- Diagnosestelling: gebeurde hier via een PCR-test en de uitslag was een herpes simplex virus type 2.
  - Typisch voor de herpes simplex infecties is de herpetiforme (boeketvormige) rangschikking.
  - Meest voorkomende herpesvirussen zijn het herpes simplex virus type 1 (HSV-1) en type 2 (HSV-2).
- Ziektebeelden:
  - Meest bekend zijn de koortslip (herpes simplex labialis) en de genitale herpes (herpes genitalis).
  - Er kunnen ook huidafwijkingen optreden op andere delen van de huid en slijmvliezen, zoals de vingers, armen of andere lichaamsdelen.
  - De huid is op deze plekken dan vaak ook niet helemaal intact.
  - Er is bij 21% van de gevallen sprake van een niet-genitale herpes.
- Men noemt een eerste besmetting met het herpesvirus ook wel 'primo-infectie':
  - Deze kent een variabel verloop, en kan gepaard gaan met symptomen zoals koorts, malaise en spierpijn.

- Vaak blijft de infectie echter onopgemerkt, omdat er geen of slechts milde klachten zijn.
- De incubatietijd ligt tussen de 2 en 12 dagen, en is gemiddeld 4 dagen.

### Behandelopties:

- Gaat om een zelflimiterende ziekte die meestal binnen de 10 dagen geneest.
- Een goede handhygiëne en het vermijden van huid-op-huidcontact op de plek van de infectie vormen de niet-medicamenteuze adviezen:
  - Contact met pasgeborenen (< 4 weken) en immuungecompromitteerde patiënten dient vermeden te worden.
  - Indifferentie middelen (bvb. zinkoxide en zinksulfaat) kunnen eventueel de blaasjes sneller laten indrogen.
- Mits vroegtijdig opstarten kan een antivirale crème (5 dd aciclovircrème 5%) de duur van de klachten iets verkorten.
- Men kan bij ernstige klachten (of recidieven) systemisch antivirale middelen geven, bij voorkeur binnen 48 uur na het verschijnen van de huiduitslag.

- De behandeling verschilt per type HSV:
  - Bij HSV-1: hier geldt het advies om gedurende 1 dag valaciclovir 2000 mg 2 dd te geven ofwel aciclovir 5 dd 200 mg gedurende 5 dagen.
  - Bij HSV-2: hier luidt het advies om valaciclovir 2 dd 500 mg gedurende 3-5 dagen toe te dienen.
- Er gelden andere adviezen voor zwangeren en immuungecompromitteerde patiënten.
- Bij uitgebreide afwijkingen of ernstige klachten moet men bedacht zijn op een eventuele slechte immunestatus (bvb. hiv bij jonge mensen).

### Differentiaaldiagnose:

- Gordelroos (herpes zoster, varicellazostervirus):
  - Net als bij herpes simplex zijn er ook vesikels te zien, maar die geven vaak hevige pijnklachten.
  - De klachten blijven lange tijd duren, ook wanneer de huid weer genezen is.
  - Komt typisch unilateraal in een of meer dermatomen voor.
- Impetigo bullosa:
  - Is een variant van impetigo vulgaris en wordt vrijwel steeds door *Staphylococcus aureus* veroorzaakt.





- Blaarvorming staat hierbij op de voorgrond, en deze blaren gaan gemakkelijk kapot.
- Ze vormen een soort kraagje rondom de blaarbodem (collerette) en er is vaak sprake van impetiginisatie (gelige crustae).
- Het gaat hier niet om gegroepeerde vesikels en pijn staat niet op de voorgrond.

*Correcte afname van materiaal voor de PCR-test:*

- Het opvangen van vocht uit de vesikels is de meest gemaakte fout, want dit geeft fout-negatieve uitslagen.
- HSV is namelijk een intracellulair virus:
  - Het zit dus in de keratinocyten.
  - Om de besmette keratinocyten mee te nemen moet men dus met het PCR-stokje goed over de blaasbodem strijken.

*Huisarts & Wetenschap februari 2024 pag. 48.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



## Endocrinologie

### NIEUWERE FARMACOLOGISCHE BEHANDELINGEN BIJ VOLWASSENEN MET DIABETES TYPE 2: EEN KLINISCHE RICHTLIJN VAN HET AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS

#### Aanbeveling 1

ACP adviseert om een natrium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-remmer of glucagon-achtige peptide-1 (GLP-1)-agonist toe te voegen aan metformine en veranderingen in de levensstijl aan te brengen bij volwassenen met diabetes type 2 en onvoldoende glycemische controle (sterke aanbeveling; bewijs van hoge zekerheid).

Gebruik een SGLT-2-remmer om het risico op totale sterfte, ernstige cardiovasculaire voorvallen, progressie van chronische nierziekte en ziekenhuisopname vanwege congestief hartfalen te verminderen.

Gebruik een GLP-1-agonist om het risico op totale sterfte, ernstige cardiovasculaire voorvallen en beroertes te verminderen.

De enige nieuwere farmacologische behandelingen van diabetes type 2 die de totale sterfte verminderden in vergelijking met placebo of gebruikelijke zorg waren SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten. Echter, na evaluatie van de voordelen en nadelen van deze farmacologische klassen, kon de CGC niet de superioriteit van de ene boven de andere

bepalen. Bovendien was het meest voorkomende gebruikelijke medicijn in de opgenomen onderzoeken metformine. Bewijs met hoge zekerheid geeft aan dat het toevoegen van een SGLT-2-remmer aan gebruikelijke zorg het risico op totale sterfte, ziekenhuisopname vanwege CHF en progressie van CKD vermindert, en bewijs met matige zekerheid geeft aan dat het waarschijnlijk het risico op MACE vermindert in vergelijking met gebruikelijke zorg (dat wil zeggen, achtergrondfarmacologische behandeling en veranderingen in levensstijl). Bewijs met hoge zekerheid geeft aan dat het toevoegen van een GLP-1-agonist aan gebruikelijke zorg het risico op totale sterfte, MACE en beroerte vermindert. Het CGC Public Panel heeft de voor- en nadelen van SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten overwogen en hun gebruik ondersteund, wat in overeenstemming was met de conclusies in de systematische review van studies naar de waarden en voorkeuren van patiënten.

Wanneer SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten indirect worden vergeleken (NMA), verminderen SGLT-2-remmers waarschijnlijk het risico op ziekenhuisopname vanwege CHF,

terwijl GLP-1-agonisten waarschijnlijk het risico op een beroerte verminderen. Geen van beide farmacologische klassen veroorzaakt ernstige hypoglykemie, maar beide worden geassocieerd met verschillende schadelijke effecten en dragen specifieke waarschuwingen. Natrium-glucose-cotransporter-2-remmers worden geassocieerd met botbreuken, amputaties van de onderste ledematen, urogenitale mycotische infecties, Fournier-gangreen, orthostatische hypotensie, euglycemische ketoacidose en andere schadelijke effecten. Glucagon-achtige peptide-1-agonisten worden geassocieerd met schildklier C-celtumoren (bij knaagdieren), pancreatitis, acute galblaasziekte, diabetische retinopathie en andere schadelijke effecten. De analyse van SAE's werd beperkt door variatie in definitie tussen studies, maar omvatte ook gebeurtenissen die als effectiviteitsuitkomsten konden worden beschouwd (zoals beroerte en MI). Als gevolg hiervan resulteerden nieuwere therapieën, zoals SGLT-2-remmers, in een vermindering van SAE's vergeleken met de gebruikelijke zorg, maar dit was waarschijnlijk toe te schrijven aan de manier waarop de uitkomst werd gemeten in tegenstelling tot de behandeling die SAE's daadwerkelijk verminderde.



Gedurende de onderzoeksperioden resulteerden SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten in een totaal gewichtsverlies van het lichaamsgewicht. Inconsistente rapportage van klinisch belangrijk totaal gewichtsverlies van 10% of meer belette een nauwkeurige vergelijkende beoordeling van deze uitkomst per farmacologische klasse. Individuele RCT's suggereerden echter dat een hoger percentage deelnemers een totaal gewichtsverlies van meer dan 10% had met GLP-1-agonisten dan met de gebruikelijke zorg of langwerkende insulines. Hoewel alle onderzochte medicijnen zijn geïndiceerd voor verbetering van de glycemische controle, beletten primaire onderzoeksopzetten die postrandomisatie-behandelingen toestaan als reactie op ontoereikende glycemische controle, ter beoordeling van de onderzoekers en artsen van de studie, een nauwkeurige beoordeling van de vergelijkende glycemische controle per farmacologische klasse.

Het vergelijkende bewijs tussen alle geëvalueerde farmacologische klassen suggereert dat het meest gunstige netto voordeel wordt verkregen uit een aanvullende SGLT-2-remmer of GLP-1-agonist. Vergeleken met langwerkende insulines kunnen SGLT-2-remmers de totale mortaliteit verminderen en GLP-1-agonisten verminderen deze waarschijnlijk. Vergeleken met DPP-4-remmers verminderen GLP-1-agonisten waarschijnlijk de totale mortaliteit. Natrium-glucose-

cotransporter-2-remmers verminderen waarschijnlijk MACE vergeleken met DPP-4-remmers en verminderen MACE vergeleken met sulfonylureumderivaten. Het risico op ernstige hypoglykemie is lager bij SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten dan bij sulfonylureumderivaten en langwerkende insulines.

Naast de voordelen en nadelen toonde een systematische review van kosten-effectiviteitsanalyses geen substantiële genoeg verschillen aan tussen SGLT-2-remmers en GLP-1-agonisten om prioriteit te geven aan de ene farmacologische klasse boven de andere. De systematische review vond bewijs met lage zekerheid dat beide medicijnklassen een tussenliggende waarde kunnen hebben (dat wil zeggen een incrementele kosten-effectiviteitsratio van \$ 50.000 tot \$ 150.000 per gewonnen kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar) vergeleken met gebruikelijke zorg bestaande uit metformine. Bewijs met lage zekerheid suggereert ook dat een GLP-1-agonist (orale semaglutide) van lage waarde kan zijn (incrementele kosten-effectiviteitsratio, > \$ 150.000 per gewonnen kwaliteitsgecorrigeerd levensjaar) vergeleken met een SGLT-2-remmer (empagliflozine).

### **Aanbeveling 2**

De ACP raadt af om een dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer aan metformine toe te voegen en de levensstijl aan te passen bij volwassenen met diabetes type 2 en onvoldoende

glycemische controle om de morbiditeit en de totale mortaliteit te verminderen (sterke aanbeveling; bewijs met hoge zekerheid).

Bewijs met hoge zekerheid toonde aan dat aanvullende DPP-4-remmers, vergeleken met gebruikelijke zorg, geen verschillen in totale mortaliteit, MACE, MI, beroerte, CHF-hospitalisatie, CKD-progressie of ernstige hypoglykemie tot gevolg hebben. Bewijs van de NMA suggereert dat DPP-4-remmers de ziekenhuisopname vanwege CHF kunnen verhogen en waarschijnlijk het risico op MACE en progressie van CKD kunnen verhogen in vergelijking met SGLT-2-remmers. Vergeleken met GLP-1-agonisten verhogen DPP-4-remmers waarschijnlijk de totale mortaliteit en ziekenhuisopname vanwege CHF en het risico op MACE. Het meest voorkomende gebruikelijke medicijn in de opgenomen onderzoeken was metformine. Bovendien gaf het CGC Public Panel de voorkeur aan het niet gebruiken van DPP-4-remmers, voornamelijk vanwege een gebrek aan voordelen in vergelijking met SGLT-2-remmers of GLP-1-agonisten. Bewijs van lage zekerheid uit een kosten-effectiviteitsanalyse suggereerde ook dat DPP-4-remmers duurder en minder effectief kunnen zijn dan sulfonylureumderivaten wanneer ze aan metformine worden toegevoegd voor de behandeling van diabetes type 2.



Enige uitleg: De CGC gaf prioriteit aan de volgende uitkomsten voor besluitvorming: totale sterfte, congestief hartfalen (CHF) waarvoor ziekenhuisopname nodig was, ernstige ongunstige cardiovasculaire voorvallen (MACE; over het algemeen gedefinieerd als het optreden van cardiovasculaire dood, een niet-fataal MI of een niet-fatale beroerte), MI alleen, progressie van CKD (nierfalen).

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-2788>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



# Farmacologie

## BIPHOSFONATEN

### How often are bisphosphonates prescribed and how do they work?

From February 2023 to January 2024, UK primary care data for England showed that about 6.2 million prescriptions for oral bisphosphonates (alendronate or risedronate) were made. Almost all patients who are treated for postmenopausal osteoporosis are prescribed oral bisphosphonates, and in a review of nearly half a million treated patients from seven European countries with osteoporosis, 84% were prescribed bisphosphonates. There are four licensed preparations commonly available worldwide, alendronate, risedronate, ibandronate, and zoledronate (zoledronic acid).

Bisphosphonates have been used since 1995, when alendronate received regulatory approval for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Since then, bisphosphonates have been introduced for a range of additional indications including Paget disease of bone, prevention of skeletal-related events in advanced malignancies, hypercalcaemia of malignancy, and osteoporosis in men. UK and other osteoporosis guidelines uniformly recommend the use of either oral or

intravenous bisphosphonates for reducing fracture risk in patients meeting their country-specific intervention threshold. Secondary care guidelines also recommend bisphosphonate use in patients taking chronic glucocorticoid therapies or with oncology-related conditions such as osteolytic metastases.

Taken orally, bisphosphonate bioavailability is low (about 1%), and even lower if taken within 30-60 minutes of food intake. After administration, bisphosphonates are

incorporated into the crystalline mineral structure of bone, particularly at sites of active resorption (fig 1). The drug is then taken up by the osteoclast (bone-resorbing) cell where it inhibits an enzyme, farnesyl pyrophosphate synthase, essential to osteoclast survival and function. Consequently, osteoclast activity is inhibited, and bone resorption is reduced. Despite their low oral bioavailability, bisphosphonates have proved effective at reducing bone loss and thereby maintaining bone density.

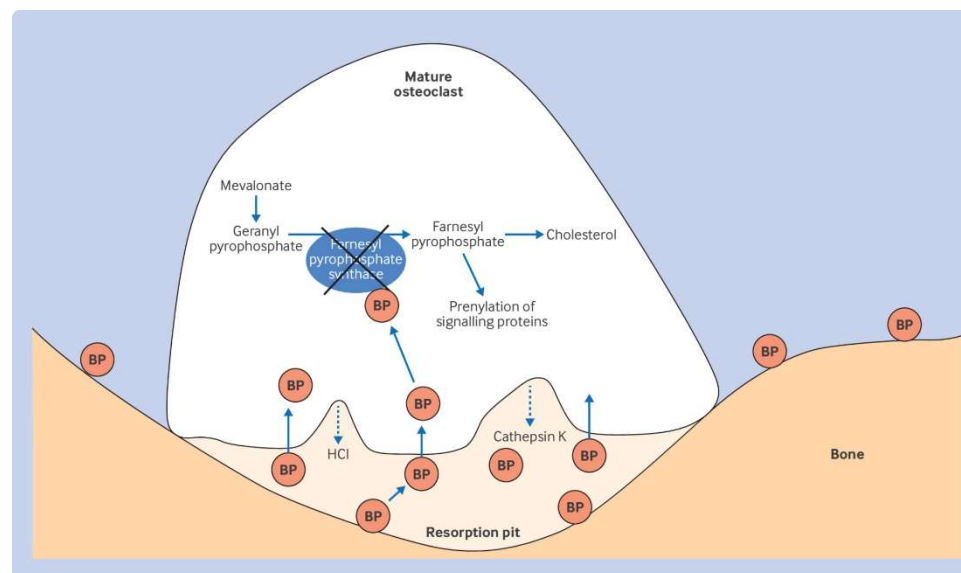


Figure 1



Mechanism of action of bisphosphonate (BP) on osteoclasts. Bisphosphonates bind to bone mineral and are taken up by osteoclasts during bone resorption. Within the osteoclast, nitrogen-containing bisphosphonates block the mevalonate pathway by inhibiting the enzyme farnesyl pyrophosphate synthase, resulting in impaired osteoclast secretion of acid/proteases (cathepsin K) for bone resorption, loss of cellular integrity, and apoptosis.

**What should I discuss with patients before starting treatment?**

When prescribed in primary care, the primary

purpose of bisphosphonates is to prevent fractures in disease processes that lead to osteoporosis. The major trials used for the regulatory approval of bisphosphonates evaluated anti-fracture efficacy of three to five years of continuous therapy with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis, and three years of therapy with intravenous zoledronate in postmenopausal women with osteoporosis. These data demonstrated reductions in both vertebral and non-vertebral fractures, beginning approximately one year after treatment initiation. A 2019 network meta-analysis including 26 studies of bisphosphonates versus

calcium, vitamin D, or placebo suggested that bisphosphonates reduce the relative risk of any non-vertebral osteoporotic fracture by approximately 20% (95% confidence interval 10% to 30%), and the relative risks of vertebral and hip fractures by about 40% and 30%, respectively. Table 1 shows the estimated fracture risk reductions for individual bisphosphonates based on clinical trial data and real-world data. Among women with a major fracture risk (on FRAX fracture risk assessment tool) of  $\geq 20\%$ , 33 need to be treated with bisphosphonates for three years to prevent one osteoporotic fracture.

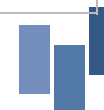
**Table 1: Specific indications, dosing, and benefits expected for bisphosphonates as described in clinical trials<sup>15</sup> and real world observations**  
 eGFR = Estimated glomerular filtration rate. VF = Vertebral fracture. NVF = Non-vertebral fracture. HF = Hip fracture. RRR = Relative risk. GI = Gastrointestinal. AFF = Atypical femur fracture. ONJ = Osteonecrosis of the jaw. IV = Intravenous.

- \* Real world studies present hazard ratios and incidence rate ratios, not strictly relative risk

Drug and dose	Indications	Administration considerations	Fracture risk reduction	Adverse effects	Treatment duration and follow-up
<b>Alendronate</b>					
Oral 70mg/week (10mg/day)	Treatment of postmenopausal, male, and glucocorticoid osteoporosis	Take fasting with a glass of water while sitting or standing. Remain upright and fasting for 30 minutes	Clinical trials: VF 43% RRR NVF 16% RRR HF 39% RRR	Upper GI symptoms in 20-30%	Treat for 5-10 years followed by drug holiday
Oral 35mg/week (5mg/day)	Prevention of postmenopausal osteoporosis	Requires eGFR >30-35 mL/min Contraindicated in active upper GI disease.	Real world: VF 24-57% RRR* NVF 28% RRR* HF 18-34% RRR*	Incidence of AFF <1% for treatment duration <5 years; risk increases with duration of therapy Incidence of ONJ <0.01%	



Drug and dose	Indications	Administration considerations	Fracture risk reduction	Adverse effects	Treatment duration and follow-up
<b>Risedronate</b>					
Oral 5 mg/day, 35 mg/week, 75 mg x2 per month, 150mg/month	Treatment or prevention of postmenopausal osteoporosis; treatment of male and glucocorticoid osteoporosis	Take fasting with a glass of water while sitting or standing. Remain upright and fasting for 30 minutes Requires eGFR >30-35 mL/min Contraindicated in active upper GI disease.	Clinical trials: VF 39% RRR NVF 22% RRR HF 27% Real world: VF 54% RRR* NVF 21% RRR* HF 27% RRR*	Upper GI symptoms in 20-30% Too few reports of AFF and ONJ to estimate incidence	Treat for 5-10 years followed by drug holiday
<b>Ibandronate</b>					
Oral 150mg/month	Treatment or prevention of postmenopausal osteoporosis	As above, but remain upright and fasting for 60 minutes Requires eGFR >30 mL/min Contraindicated in active upper GI disease	Clinical trials: VF 33% NVF NS HF 38% Real world: VF 31% RRR*	Upper GI symptoms in 20-30% Too few reports of AFF and ONJ to estimate incidence	Treat for 5-10 years followed by drug holiday
IV 3 mg/month	Treatment of postmenopausal osteoporosis	Inject over 15-30 seconds Requires eGFR >30 mL/min Ensure vitamin D-replete before infusion		Self limited acute phase response (“flu-like illness”) in 30-40% after first IV dose Too few reports of AFF and ONJ to estimate incidence	
<b>Zoledronate</b>					
IV 5 mg/year	Treatment of postmenopausal, male and glucocorticoid osteoporosis, fracture prevention after hip fracture	Infusion in 100mL over ≥15 minutes. Requires eGFR >30-35 mL/min Ensure vitamin D-replete before infusion	Clinical trials: VF 62% RRR NVF 21% RRR HF 40% Real world: VF 50% RRR HF 31% RRR	Self limited acute phase response (“flu-like illness”) in 30-40% after first dose Too few reports of AFF and ONJ to estimate incidence	Treat for 3-6 years followed by drug holiday



Personalise the anticipated risk reduction to the patient's absolute 10-year fracture risk, using positive and negative framing (that is, present both the likelihood of not having a fracture and the likelihood of having a fracture), and provide a visual depiction of risk (fig 2). For some patients, it may be helpful to discuss the role of non-prescription strategies such as calcium and vitamin D supplementation and exercise to reduce falls, though these strategies should not be viewed as equal alternatives to medications for fracture prevention.



**Figure 2: Example of graphical representation of fracture risk at baseline and on therapy for patient counselling**

Where possible, provide this information within the context of shared decision making, potentially using patient-oriented decision aids. Such an approach has been shown to result in treatment persistence of over 90% after one year among those who choose to be treated, whereas real-world data show long term adherence rates to often be very poor. Bisphosphonates cannot prevent all fractures, and so a single fracture occurring within one year of regular use does not imply therapy failure. However, patients may see it as a failure, and a drop in continued adherence may be avoided by a pre-emptive discussion about therapy purpose and expectations.

Compared with newer parenteral drugs for fracture prevention, such as denosumab, once-weekly oral bisphosphonate therapy is usually the least expensive option. However, once-yearly intravenous infusion of bisphosphonate may be more convenient and thereby enhance long term persistence. Although formally licensed as once-yearly dosing, a recent randomised controlled trial in postmenopausal women showed that intravenous zoledronic therapy every 18 months was still effective in reducing fractures by 37%. Parenteral bisphosphonate may be suitable for patients with malabsorption or intolerance to oral formulations. The optimal duration of therapy remains controversial, with some guidelines recommending 3-6 years and others saying up to 10 years is acceptable. Counsel patients

about the expected duration of treatment and the importance of having a scheduled visit at the end of that time to discuss a drug hiatus.

### What are the important adverse events to discuss?

Oral bisphosphonates may cause upper gastrointestinal side effects such as nausea, reflux, or oesophagitis; these are common reasons for discontinuation, affecting about 7% of patients in a retrospective study of over 5000 users. However, a case-control study of bisphosphonate users versus non-users showed that use was not associated with increased risk for hospitalisation due to serious upper gastrointestinal events such as oesophageal ulcer or bleeding. Oral bisphosphonates should be avoided in patients with oesophageal disorders or hypocalcaemia, or if they are unable to follow the dosing requirements (that is, remain upright for at least 30-60 minutes after treatment).

Intravenous bisphosphonate therapy can cause cytokine mediated acute phase reactions, manifesting as low grade fever, myalgia, and arthralgia, usually within 24-72 hours of infusion. This was demonstrated in one third of patients after their first infusion in a trial of over 3000 recipients. Symptoms typically last two to three days and decrease in frequency and severity with subsequent infusions.





Less commonly, intravenous bisphosphonates may be associated with transient, mild hypocalcaemia in patients with vitamin D deficiency. Therefore, these patients should receive calcium and vitamin D supplements in accordance with guideline recommendations.<sup>5</sup> If severe vitamin D deficiency is suspected or discovered, this must be corrected with therapeutic doses of vitamin D before bisphosphonate treatment. Other uncommon but treatment-interrupting side effects of oral and intravenous therapy include musculoskeletal pain (bone, joint, and/or muscle pain, 5%), ocular side effects (pain, blurred vision, conjunctivitis, uveitis, and scleritis, ~1%).

Bisphosphonates are not recommended for use in patients with creatinine clearance <30 mL/min. Safety among patients with less severe renal impairment remains unknown and has been difficult to assess in the context of comorbidities and varying degree of chronic kidney disease. Before starting oral bisphosphonate and before each infusion of zoledronic acid, in our practice we check patients' creatinine and calcium levels and ensure adequate oral hydration.

Osteonecrosis of the jaw is a rare complication of bisphosphonates, characterised by pain, swelling, exposed bone, and local infection. The estimated risk is about 1-6 per 10000 person-years in those taking oral bisphosphonates for

osteoporosis. Risk factors include cancer and anticancer therapy, high dose and long duration of exposure to bisphosphonates, substantial dental work (extractions, implants, dentures), taking glucocorticoids, smoking, diabetes, and pre-existing dental disease. If osteonecrosis of the jaw occurs, discontinue therapy.

Atypical femur fracture is another rare complication of bisphosphonate use. Estimated risk is 3-50 cases per 100000 person-years, although risk increases with longer duration of therapy (for example, beyond three to five years of use, up to 100 cases per 100000 person-years). Other risk factors include glucocorticoid use for more than a year, shorter stature, overweight, and East Asian ethnicity. Atypical femur fractures develop over time and typically present as dull or aching pain in the groin or thigh. In our practice, we recommend an xray for patients with new onset groin or thigh pain who have been taking bisphosphonates for more than 3-10 years. If signs of atypical femur fracture are confirmed, stop bisphosphonate therapy and seek urgent orthopaedic and/or bone specialist consultation.

Given the potential teratogenicity and placental permeability, bisphosphonates are not recommended without specialist input in women who are pregnant or who could become pregnant.

### What to consider when prescribing?

Using bisphosphonate therapy to delay or prevent fractures requires continuous drug exposure and adherence to medication long term. Observational data indicate there may be minimal clinical fracture reduction unless long term medication adherence exceeds 60-70%. In addition, a time-to-benefit meta-analysis of clinical trial data showed that a treatment duration of >12 months was required to observe any reduction in clinical fractures. Together, these suggest that maximal benefit will be achieved in those who take the medication regularly for at least one year. With advanced age, many patients may accumulate multimorbid conditions, which may function as real or perceived barriers to bisphosphonate treatment. At the same time, real-world data show that the presence of multiple chronic conditions or recurrent hospitalisations identify patients at 30-50% higher risk of fracture than predicted by models, and so the decision to treat or defer therapy must be weighed carefully.

Anti-fracture efficacy of bisphosphonates has not been demonstrated for indications other than what it is licensed for, such as low bone mineral density secondary to malnutrition or anorexia, spinal cord injury, premature ovarian insufficiency, or some forms of bone disease linked to advanced chronic kidney failure. Clinical trials of bisphosphonates for



osteoporosis have largely included healthy White or Asian postmenopausal women, and therefore there may be many clinical situations where bone health is considered for a patient who does not fit the classic trial profile. Racial biases in clinical application of such data have yet to be fully explored. Specialist input is useful for special or complex situations, including the use of sequential anti-fracture therapies.

### What should I monitor during the prescription?

Many patients like to have bone mineral density (via DEXA scan) and bone turnover markers (such as the bone resorption marker C-telopeptide), monitored during therapy to provide an indication of effect. However, there is little evidence that routine measurement of these reduces fracture incidence or corresponds with individual drug effect. This can leave physicians in the challenging situation of balancing patient preferences for monitoring versus evidence based allocation of resources. While there is no clear consensus, monitoring recommendations published by the UK National Osteoporosis Guidelines Group and the International Osteoporosis Foundation acknowledge the limited utility of serial DEXA scans during treatment, advocating instead for clinical review and fracture risk re-evaluation (with or without DEXA) after three to five years of therapy.

### When should I stop the prescription?

A controlled extension study of the pivotal registration trial for alendronate indicated that continuing this agent for a total of 10 years is associated with a cumulative clinical vertebral fracture incidence of 2.4%, compared with 5.3% among those who transition from alendronate to placebo after five years. Similarly, six years of continuous intravenous zoledronate was associated with reduced incidence of xray detected (but not clinical) vertebral fractures compared with three years of therapy (xray fracture incidence 3.0% v 6.2%, odds ratio 0.51 (95% CI 0.26 to 0.95).

While some high-risk individuals may benefit from a longer duration therapy, the most substantial benefits are demonstrated in the first three to five years, and enthusiasm for long term therapy (>5 years) has been tempered by concern about the rare but serious side effects of osteonecrosis of the jaw and atypical femoral fractures. While the risk of osteonecrosis of the jaw does not seem to increase substantially with duration of therapy, the likelihood of experiencing an atypical femoral fracture does increase with continuous bisphosphonate use, although the absolute risk remains low and drops substantially within a year of treatment cessation.

Our practice is to prescribe oral bisphosphonates for a duration of five years and intravenous bisphosphonates for a duration of three years for most patients. As bisphosphonates have a long half-life in bone and can maintain bone mass and possibly provide some residual anti-fracture effect for months to years after treatment cessation, we consider interrupting treatment (“drug holiday”) after completing a course of therapy. However, recommended duration of treatment interruption is based primarily on expert opinion and varies from one to five years, depending on the bisphosphonate used and the characteristics of the patient.

### Summary characteristics of bisphosphonate therapy

#### Mechanism of action

- Deposits in bone after administration
- Later ingested by osteoclast cells, where drug causes inhibition of farnesyl— inhibiting further osteoclast-mediated bone resorption and osteoclast survival

#### Indications

- Prevention of osteoporosis in postmenopausal women or older men
- Prevention of osteoporotic fracture related to age or glucocorticoid use
- Treatment of hypercalcaemia of malignancy



#### Important adverse effects

- Oral bisphosphonate—Commonly, nausea, gastric upset, vomiting. Very rarely, oesophageal ulceration
- Intravenous bisphosphonate—Commonly, transient (1-3 days) flu-like or inflammatory reaction. Very rarely, hypocalcaemia, acute iritis, acute kidney injury
- Both oral and intravenous—Very rarely, atypical femur fractures, osteonecrosis of the jaw (mostly with long term or high dose use, oncology patients, and other predisposing factors)

#### Important interactions

- Oral bisphosphonates—May not be absorbed if taken with other oral medications, vitamin tablets, or liquid besides water

#### Cautions

- Renal impairment, especially intravenous bisphosphonates
- Do not give if existing hypocalcaemia
- Coexisting untreated severe vitamin D deficiency (may precipitate hypocalcaemia)
- Prescribing in renal or hepatic impairment
- Hepatic impairment—No dose change; possible caution if oesophageal varices or prior upper gastrointestinal ulceration
- Renal impairment—Specialist advice recommended: UK guidance advises against use when estimated glomerular filtration rate (eGFR) <35 mL/min<sup>5</sup>

#### Pregnancy

- Relative contraindication given potential fetal transfer and long effective drug half-life in mother

#### Cost effectiveness

- Varies by country: wide availability of generic preparations means that cost effectiveness is largely driven by cost of managing immediate and long term consequences of hip and other fractures
- Likely to be cost effective in most health systems where hip fractures represent common causes of hospitalisation
- A 2016 economic evaluation of bisphosphonate use to prevent fractures in the UK suggested cost savings with oral bisphosphonates even at low fracture risk; intravenous bisphosphonates were less cost effective than oral preparations at all levels of fracture risk

<https://www.bmj.com/content/386/bmj-2023-076898>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



## OSTÉOPOROSE CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES : PEU DE PREUVES D'EFFICACITÉ DU RALOXIFÈNE ET DU TÉRIPARATIDE EN PRÉVENTION DES FRACTURES OSTÉOPOROTIQUES

Mi-2024, les essais cliniques randomisés du raloxifène (Evista° ou autre) et du tériparatide (Forsteo° ou autre) en prévention des récurrences de fractures chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose sont peu nombreux, et leurs résultats sont discordants.

L'ostéoporose est définie par un T-score inférieur ou égal à -2,5 à l'ostéodensitométrie. Elle est dite sévère quand elle est associée à au moins une fracture par fragilité osseuse, c'est-à-dire consécutive à un traumatisme de faible intensité.

Chez les femmes ménopausées qui ont une ostéoporose sévère, en prévention des récurrences, un diphosphonate tel que l'acide alendronique (Fosamax° ou autre) ou l'acide risédronique (Actonel° ou autre) par voie orale

est le médicament de premier choix, à condition que l'apport en calcium et en vitamine D soit suffisant. Dans cette situation, un tel traitement a une efficacité modeste pour prévenir les fractures vertébrales, du col du fémur ou du poignet.

Le raloxifène (Evista° ou autre) et le tériparatide (Forsteo° ou autre) font partie des médicaments autorisés dans l'Union européenne en prévention des fractures symptomatiques chez les femmes ménopausées. Mi-2024, les essais cliniques randomisés du raloxifène et du tériparatide sont peu nombreux et leurs résultats sont discordants, avec au mieux une diminution modeste du risque de fractures symptomatiques chez les femmes ménopausées ayant une ostéoporose documentée.

En pratique, quel que soit le médicament choisi, il est utile de rappeler aux patientes concernées et à leur entourage que la prévention des fractures par fragilité osseuse repose surtout sur la prévention des chutes, notamment par l'aménagement de l'habitat, la pratique régulière d'exercices physiques et la réévaluation des prescriptions médicamenteuses, les médicaments étant des facteurs de chute importants. Une supplémentation en vitamine D, éventuellement associée avec du calcium, est utile dans certaines situations.

<https://www.prescrire.org/fr/3/31/69210/0/NewsDetails.aspx>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



### AANGEPASTE DOSERINGEN VAN MEDICATIE VOOR ZWANGERE EN FOETUS: EEN ZOEKTOCHT

Tijdens de zwangerschap gebruikt driekwart van alle Nederlandse vrouwen medicatie, en dat varieert van paracetamol tegen hoofdpijn tot onderhoudsmedicatie voor epilepsie.

- Meestal ontbreken zwangerschaps-specifieke doseeradviezen wegens schaarste aan klinisch bewijs.
- Er zijn farmacotherapeutische kennisbronnen beschikbaar zoals de KNMP-Kennisbank, Lareh Moeders voor Morgen en TDM-monografie.org.:
  - Deze bieden vooral informatie over de geschiktheid van geneesmiddelen voor gebruik tijdens de zwangerschap en ze geven ook advies over het aanpassen van doseringen op basis van geneesmiddelenpiegels.
  - Dit laatste gaat uit van a posteriori personaliseren van therapie.
  - Hierbij kunnen doseringen achteraf gewijzigd worden in het geval van afwijkende bloedspiegels.
- Bij zwangere vrouwen wordt het vooraf wijzigen van doseringen zelden geadviseerd.
- Zwangere vrouwen blijken in de praktijk vaak medicatie voorgeschreven te krijgen volgens doseeradviezen voor niet-zwangere volwassenen.

- Om de ontwikkeling van haar foetus te ondersteunen verandert echter de fysiologie van een zwangere vrouw:
  - Hartminuutvolume en nierfiltratie nemen bvb. toe.
  - De activiteit van enzymen die bij geneesmiddelenmetabolisme betrokken zijn verandert.
- Vooral in het tweede en derde zwangerschapstrimester treden deze wijzigingen op:
  - Bepaalde fysiologische veranderingen kunnen echter al eerder waargenomen worden.
  - Voorbeeld is een toename van 35% van het hartminuutvolume aan het einde van het eerste trimester.

#### *Implicaties voor de farmacokinetiek:*

- Tijdens de zwangerschap hebben de fysiologische wijzigingen effect op de farmacokinetiek:
  - Gaat om de absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie van geneesmiddelen.
- Dit alles kan leiden tot substantiële veranderingen van de plasmaspiegel.

- Als een zwangere vrouw dezelfde dosering gebruikt als een niet-zwangere, dan bestaat er een kans op onder- of overdosering:
  - Geldt vooral voor geneesmiddelen met een beperkte therapeutische breedte.
  - Gevolg hiervan kunnen maternale of foetale therapiefalen of toxiciteit zijn.
- Zo kunnen bvb. de maternale bloedspiegels van het anti-epilepticum lamotrigine significant dalen tijdens de zwangerschap met als mogelijk gevolg een toename van epileptische insulden.
- Dit is de reden waarom 'therapeutic drug monitoring' (TDM), het triteren van de dosering op basis van bloedspiegels, aanbevolen wordt voor zwangere lamotriginegebruikers.
- Door de zwangerschap kan naast veranderingen in de farmacokinetiek ook de concentratie-effect relatie beïnvloed worden:
  - Hierbij treedt er bij dezelfde bloedspiegels meer of minder effect op.
  - Er is hierover weinig bekend en lijkt een groter probleem te zijn bij de foetus, bij wie de organen nog in ontwikkeling zijn.



- Informatie over maternale blootstelling ontbreekt voor de meeste geneesmiddelen en het blijft gissen of een dosering adequaat is en informatie over foetale blootstelling is vaak nog beperkter.
- Het kan dus zijn dat het gemis aan zwangerschapsspecifieke doseeradviezen bij bepaalde geneesmiddelen leidt tot suboptimale zorg voor zowel zwangere vrouwen als hun ongeboren kind.

#### *Farmacokinetische modelvoorspellingen:*

- Voor bredere deelname van vrouwen aan geneesmiddelenonderzoek bestaat er een groeiende steun:
  - Het verzamelen van klinisch bewijs voor zwangerschapsspecifieke doseringen blijft echter beperkt.
  - Komt door het uitblijven van wetgeving die geneesmiddelenonderzoek bij zwangeren verplicht.
- Het duurt na markttoelating meestal jaren alvorens er data beschikbaar komen over de maternale blootstelling aan een geneesmiddel:
  - Dit gebeurt dan niet via gestructureerde studies, maar omdat vrouwen het geneesmiddel omwille van medisch noodzaak toch gebruiken.
  - Vaak gaat het dan om kleine aantallen zwangeren en een lager niveau van bewijs.

- Er heeft echter de laatste decennia een belangrijke ontwikkeling plaatsgevonden:
  - Farmacotherapeutische modellen stellen ons in staat om met relatief beperkte data van zwangere vrouwen en hun foetussen doseringen op te stellen met computervoorspellingen.
  - Er is wel enige kennis vereist van farmacokinetische principes om deze modellen te begrijpen.
- Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam met geneesmiddelen doet en daarmee het concentratiebeloop van geneesmiddelen in het lichaam:
  - Door verschillen in fysiologische kenmerken van gebruikers kan de farmacokinetiek van geneesmiddelen variëren.
  - We spreken dan van gewicht, geslacht, leeftijd, ziekte en zwangerschap.

#### *Traditionele studies en populatiefarmacokinetiek:*

- Om de farmacokinetiek te bepalen bestaan er verschillende manieren.
- Traditionele farmacokinetische studies:
  - Een kleine groep proefpersonen krijgt het geneesmiddel toegediend, waarna er op vaste tijdstippen bloedspiegels afgenomen worden.
  - Is weinig ingrijpend en geeft weinig inzicht in de factoren die de variatie bepalen.

- Populatiefarmacokinetiek (pop-PK):
  - Hier wordt een grotere groep patiënten onderzocht, die in het kader van hun behandeling het geneesmiddel vaak krijgen, en er worden enkele bloedmonsters afgenomen.
  - Vervolgens helpt een pop-PK-model met het voorspellen van de farmacokinetiek, inclusief factoren die variabiliteit verklaren.

#### *Op fysiologie gebaseerde farmacokinetische modellen (PBPK-modellen):*

- Hier combineer je kennis van fysiologie met eigenschappen van geneesmiddelen om de farmacokinetiek te simuleren.
- Deze modellen zijn ondertussen zo ver ontwikkeld dat ze ook de fysiologische veranderingen door leeftijd en zwangerschap goed beschrijven.
  - Met simulaties kan een dosering op maat worden bepaald, als de gewenste concentraties uit de literatuur bekend zijn.
  - Beide modelmatige benaderingen van de farmacokinetiek, en combinaties hiervan, worden tijdens geneesmiddelenontwikkeling gebruikt en zijn door medicijnautoriteiten, zoals het Europees Geneesmiddelenbureau, erkend.



### *Toepassingen:*

- Voor verschillende patiëntengroepen die als 'therapeutics orphans' kunnen aanzien worden, biedt de beschikbaarheid van modelgebaseerde doseringen nieuwe kansen:
  - We spreken dan over groepen kinderen, ouderen, obese mensen en patiënten met lever- of nierfalen.
  - Zij vormen groepen die vanwege hun afwijkende fysiologie – in vergelijking met 'standaard' volwassenen – voor bepaalde geneesmiddelen mogelijk dosisaanpassingen behoeven.
- Farmacokinetische modellen stellen ons in staat om relatief snel en kosteneffectief data te verzamelen over de farmacokinetiek van geneesmiddelen onder deze gebruikers:
  - Men kan hiermee geschiktere doseringen vaststellen, in combinatie met de beschikbare data over geneesmiddelen-effectiviteit en -veiligheid.
  - En dat geldt ook voor zwangere vrouwen en hun ongeboren kind.
- Men kan naast data over de maternale farmacokinetiek ook de foetale farmacokinetiek beschrijven door het integreren van gegevens over placentapassage en de foetale fysiologie.
- Een verandering van farmacokinetiek betekent uiteraard niet altijd een verandering in effect:

- De therapeutische breedte speelt hierbij een rol, evenals het al of niet aanwezig zijn van een duidelijke relatie tussen spiegel en effect.
- Men kan een weging maken tussen effectiviteit en veiligheid voor zowel de moeder als de foetus voor middelen waar dit wel geldt.
- Er is dus ter zake een enorme schaarste aan omvangrijke klinische studies met zwangere vrouwen:
  - Dus zal een modelvoorspelling voor veel geneesmiddelen, in het bijzonder geneesmiddelen waarbij TDM niet mogelijk is, een onmisbare informatiebron zijn voor het opstellen van geschikte doseringen.
  - Er zijn huidige farmacokinetische data die erop wijzen dat de standaard-dosering van sommige geneesmiddelen tot significant lagere spiegels leidt, namelijk later in de zwangerschap.
  - Het antipsychoticum quetlapine en het AB amoxicilline zijn hiervan voorbeelden.

### *Toetsen van modelvoorspellingen:*

- Gebruik maken van computermodellen om zwangerschapsspecifieke farmacokinetiek te bepalen roept wel de volgende vraag op:
  - In hoeverre kunnen modelvoorspellingen ingezet worden om betrouwbare en klinisch bruikbare doseeradviezen op te stellen?

- De gewenste mate van zekerheid in een modelvoorspelling hangt af van de risico's die met toepassing hiervan gepaard gaan.
- Hoe groter de kans is op ernstige gevolgen voor de patiënt bij een onjuiste dosering, hoe kleiner de ruimte is voor onzekerheid.
- Wat ook nog geldt is het feit dat hoe zwaarder de weging is van modelvoorstellingen in de besluitvorming, hoe rigouze de benodigde kwaliteitscontrole is.
- Men kan voorspellingen van de maternale en foetale blootstelling aan het geneesmiddel vergelijken met beschikbare data (maternale plasmaconcentratie-tijdcurves of navelstrengbloedconcentraties):
  - Zo kan men een uitspraak doen over de mate waarin het model in staat is om de farmacokinetiek van een geneesmiddel juist te voorspellen.
  - Plasmaspiegels in de zwangerschap zijn voor sommige geneesmiddelen beschikbaar, bvb. verkregen door TDM of kleine farmacokinetische studies.
- Een model dat aan de hand van klinische data getoetst is, kan gebruikt worden om te bepalen welk doseringsregime tot de meest gewenste geneesmiddelenconcentratie leidt tijdens verschillende fases van de zwangerschap:
  - Zijn er voor modelverificatie geen zwangerschapsdata beschikbaar, dan



- moeten puur prospectieve voorspellingen gedaan worden.
  - Deze voorspellingen brengen een hoger risico met zich mee.
- Om modelvoorspellingen verantwoord te kunnen gebruiken als bewijs voor zwangerschapsspecifieke doseeradviezen is een transparante rapportage van de verificatiemethode dus essentieel.

#### *Zwangerschapsspecifieke doseeradviezen:*

- Een eerste stap richting implementatie van zwangerschapsspecifieke doseeradviezen in de praktijk is het bestuderen van de geneesmiddelfarmacokinetiek tijdens de zwangerschap:
  - Dit kan al dan niet gebeuren met behulp van een computermodel.
  - De volgende stappen kunnen ook overwogen worden bij het toepassen van modelgebaseerde doseeradviezen voor ander patiëntengroepen.
- Er dienen enkele vragen beantwoord te worden nadat een farmacokinetisch onderbouwde dosering opgesteld is:
  - Wat is het risico van onder- of overdosering en wat zijn de mogelijke schadelijke gevolgen voor de zwangere vrouw en de foetus?
  - Kunnen deze gevaren ondervangen worden door risicobeperkende maatregelen, bvb. TDM?
  - En wat niet onbelangrijk is: is de voorspelde dosering compatibel met
- beschikbare geneesmiddel-formuleringen?
  - Het beantwoorden hiervan vraagt een pragmatische maar rigoureuze aanpak.
- Volgende stap is het verzamelen van additioneel bewijs over effectiviteit en veiligheid in relatie tot over- en onderdosering:
  - Omvat literatuuronderzoek en kritische blik van klinische experts.
  - Tevens is het cruciaal om eventuele tegenstrijdige belangen en risico's voor moeder en kind zorgvuldig af te wegen bij een eventuele dosisaanpassing.
- Dit is een van de kerntaken van de redactieraad van project MADAM (Model Aangepaste Doseringen voor Alle Moeders):
  - Dit initiatief is gericht op het opstellen en publiceren van zwangerschapsspecifieke medicatiedoseringen.
  - Het wordt uitgevoerd op de website van Lareb Moeders van Morgen.
- In de redactieraad zijn verschillende experts vertegenwoordigd:
  - Er zitten in deze raad o.a. voorschrijvers uit verschillende specialismen.
  - Daarnaast zijn er ook modelleerexperts die de modelvoorspellingen kunnen interpreteren.
  - Vertegenwoordigers van zwangere vrouwen en hun man, een medisch ethicus en teratologische experts leveren bovendien een cruciale bijdrage aan het besluitvormingsproces.

- Er wordt hiernaast aandacht besteed aan een raamwerk voor het definiëren van weloverwogen en aanvaardbare doseeradviezen:
  - Het raamwerk omvat elementen van kwaliteitscontroles van het model en klinische overwegingen zoals de therapeutische breedte van het geneesmiddel.
  - Verder omvat het handvatten om de risico's en baten van aangepaste doseringen voor moeder en kind tegen elkaar af te wegen.
- Er moet ook besloten worden wat de beste manier is om overwegingen onderliggend aan doseeradviezen te rapporteren aan gebruikers, waaronder patiënten.
- Deze aanpak is gebruikersgericht:
  - De verschillende belanghebbenden en beoogde gebruikers zijn direct bij het ontwerpproces betrokken.
  - Bedoeling is om draagvlak te creëren voor modelgebaseerde doseringen.

#### *Besluit:*

- Suboptimale zorg voor zwangere vrouwen en hun ongeboren kind kan optreden bij tekort aan informatie over gepaste medicatiedoseringen.
- Men kan deze onwenselijke situatie deels ondervangen door farmacokinetische modellen in te zetten.





- Modelvoorspellingen kunnen bruikbare doseeradviezen opleveren bij middel van een grondige kwaliteitscontrole, betrokkenheid van experts en belanghebbenden, en transparante communicatie van overwegingen aan gebruikers.

*Ned Tijdschr Geneeskd maart 2024 pag. 60-63.*

---

Met dank aan dr. Willy Storms



# Gynaecologie

## POLYCYSTEUS OVARIUMSYNDROOM

### Samenvatting

Polycysteus ovariumsyndroom is een veelvoorkomende en vaak niet-geïdiagnosticeerde vrouwelijke endocriene stoornis die gepaard gaat met diverse symptomen en kenmerken, en een verhoogd risico op chronische ziekten op de lange termijn, zoals diabetes type 2 en hart- en vaatziekten. Farmacotherapie voor polycysteus ovariumsyndroom moet gericht zijn op de belangrijkste zorgen van de individuele patiënt.

De gecombineerde orale anticonceptiepil of metformine kan worden voorgeschreven voor onregelmatige menstruaties. De gecombineerde orale anticonceptiepil heeft de voorkeur boven anti-androgenen voor de behandeling van hirsutisme en acne.

Metformine is gunstig voor het verminderen van overgewicht en het verbeteren van hormonale en metabolische uitkomsten bij mensen met een hoog metabolisch risico (bijv. een body mass index groter dan 25 kg/m<sup>2</sup>). Inositol lijkt beperkte voordelen te hebben voor metabolische uitkomsten, hoewel het

geassocieerd wordt met minder bijwerkingen dan metformine.

Aanpassing van leefstijlfactoren is belangrijk als onderdeel van een holistische benadering van het omgaan met polycysteus-ovariumsyndroom. Anti-obesitasmedicijnen kunnen worden overwogen voor gewichtsbeheersing naast leefstijlinterventies.

### Inleiding

Polycysteus ovariumsyndroom (PCOS) is een veelvoorkomende vrouwelijke endocrinopathie met reproductieve, cardiometabole, dermatologische en psychologische kenmerken. De belangrijkste zorgen van vrouwen met PCOS zijn subfertiliteit, verlies van vrouwelijke identiteit, onregelmatige menstruatie, overgewicht, hirsutisme en acne, die allemaal een significante negatieve impact kunnen hebben op het emotionele welzijn van de patiënt.

Ondanks dat PCOS wereldwijd ongeveer 1 op de 8 vrouwen treft en aanzienlijke gevolgen heeft voor de volksgezondheid, hebben 3 vrouwen

met PCOS melding gemaakt van vertragingen in de diagnose. Dit komt doorgaans door een gebrek aan kennis over PCOS, met name een lage mate van bekendheid met de diagnostische criteria bij eerstelijnszorgverleners. Zelfs op het moment van de diagnose krijgen vrouwen soms niet voldoende informatie over PCOS en de aanvankelijke informatie die wordt gegeven, kan per medisch behandelaar verschillen.

De International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023 integreert het beste beschikbare bewijs met multidisciplinaire expertise en consumentenvoorkeuren, om richtlijnen te bieden voor diagnose, beoordeling van PCOS-gerelateerde zorgen en optimale behandeling. Niet-farmacologische en leefstijlinterventies zijn een essentieel onderdeel van het management en worden besproken in de internationale richtlijn. Dit artikel richt zich op de huidige diagnostische criteria en belangrijkste overwegingen voor het farmacologisch management van PCOS op basis van de richtlijn.



In dit artikel wordt de term 'vrouw' gebruikt om alle geslachten aan te duiden die getroffen zijn door PCOS. De term 'vrouwelijk' wordt gebruikt wanneer het biologische geslacht het meest relevant is.

### Diagnose

De diagnose van PCOS omvat nu het gebruik van anti-Müller-hormoonconcentratie als alternatief voor echografie bij volwassenen ( Kader 1 ). Als echografie wordt gebruikt voor de diagnose, kan deze transabdominaal of transvaginaal zijn; transvaginale echografie is het meest nauwkeurig.

#### Kader 1: Diagnostische criteria voor polycysteus ovariumsyndroom

Voor de diagnose van polycysteus ovariumsyndroom bij volwassen vrouwen zijn twee van de volgende criteria vereist, na uitsluiting van andere etiologieën:

- oligo-anovulatie of anovulatie [NB1]
- klinische en/of biochemische hyperandrogenisme [NB2]
- polycysteuze eierstokken op echografie of verhoogde anti-Müller-hormoonconcentratie. [NB3]

Voor de diagnose van polycysteus ovariumsyndroom bij adolescente vrouwen zijn de volgende criteria vereist, na uitsluiting van andere etiologieën :

- oligo-anovulatie of anovulatie [NB1]
- klinische en/of biochemische hyperandrogenisme. [NB2]

**NB1:** Anovulatie is een aandoening waarbij de eierstok niet elke menstruatiecyclus een eicel produceert en vrijgeeft. Oligo-anovulatie verwijst naar onregelmatige cycli die korter dan 21 dagen of langer dan 35 dagen duren, minder dan 8 menstruaties per jaar, of een afwezigheid van verhoogd serumprogesteron 7 dagen voor een menstruatie.

**NB2:** Klinisch hyperandrogenisme omvat acne, haaruitval bij vrouwen (alleen volwassenen) en hirsutisme. Biochemisch hyperandrogenisme verwijst naar verhoogde serumandrogenen zoals totaal serumtestosteron of verhoogde vrije androgeenindex; referentiebereiken variëren afhankelijk van de gebruikte test – vraag advies aan het laboratorium.

**NB3:** De drempelwaarde voor polycysteuze ovariummorfologie is een follikelaantal per eierstok van 20 of meer en/of een ovariumvolume van 10 ml of meer (met transvaginale echografie), of follikelaantal per sectie van 10 of meer en/of een ovariumvolume van 10 ml of meer (met transabdominale echografie). Referentiebereiken voor anti-Müller-hormoonconcentratie zijn populatie- en assayspecifiek – vraag advies aan het laboratorium.

Het gebruik van echografie of anti-Müllerhormoonconcentratie om polycysteuze ovaria te diagnosticeren wordt niet aanbevolen bij adolescente vrouwen binnen 8 jaar na de menarche, omdat er een risico op overdiagnose bestaat.

### Beoordeling van comorbiditeiten

Omdat PCOS sterk geassocieerd wordt met een verhoogd risico op diabetes type 2 en hart- en vaatziekten, moet de diagnostische beoordeling van vrouwen met PCOS ook de beoordeling van de glycemische status (bij voorkeur met een orale glucosetolerantietest) en het risico op hart- en vaatziekten omvatten. Leefstijl-interventies (alleen lichaamsbeweging of gecombineerd met dieetmaatregelen en gedragsstrategieën) worden aanbevolen voor alle vrouwen met PCOS om hun metabolische gezondheid te verbeteren, waaronder het verminderen van centrale adipositas en het verbeteren van hun lipidenprofiel.

Vrouwen met PCOS moeten worden geïnformeerd over het verhoogde premenopauzale risico op endometriumkanker (twee- tot zesvoudig), hoewel het absolute risico laag is en routinematige screening niet wordt aanbevolen. Vrouwen informeren over dit risico kan helpen bij het nemen van beslissingen over farmacologische behandeling.



Obstructief slaapapneu is een veelvoorkomende comorbiditeit bij vrouwen met PCOS. Klinische artsen moeten patiënten onderzoeken op symptomen van obstructief slaapapneu (bijvoorbeeld snurken, niet uitgerust wakker worden, slaperigheid overdag, vermoeidheid).

Bij vrouwen met PCOS is de kans op angst en depressie groot. Het is dan ook raadzaam om bij de diagnose de psychologische symptomen te beoordelen.

Na de eerste beoordeling moeten vrouwen met PCOS worden gecontroleerd op deze comorbiditeiten, gebaseerd op hun individuele risicofactoren.

### **Principes van farmacologisch management**

Effectieve farmacotherapie voor symptomen die van groot belang zijn voor vrouwen met PCOS richt zich op patiëntgerichte zorg, waarbij behandelingen worden afgestemd op individuele behoeften, doelen en voorkeuren. Monitoring van de respons op de behandeling, het identificeren van bijwerkingen en het aanpassen van de therapie zullen patiënten ondersteunen bij het bereiken van de gewenste gezondheidsresultaten. Discussies over het beheer van PCOS en gerelateerde zorgen moeten op een gevoelige manier worden gevoerd. Klinische professionals moeten zich bijvoorbeeld bewust zijn van hun eigen

mogelijke vooroordelen over gewicht en ernaar streven om gewichtsinclusieve praktijken te promoten en aan te nemen die pleiten voor de acceptatie van en het respect voor mensen van alle lichaamsgroottes.

De aanbevolen voorkeuren voor farmacologische therapieën bij onregelmatige menstruatie, overgewicht en metabole effecten, en klinische hyperandrogenisme worden samengevat in Tabel 1 en worden hieronder in meer detail besproken in de afzonderlijke paragrafen over elke therapie.

Subfertiliteit kan een belangrijk aandachtspunt zijn bij vrouwen met PCOS; echter, niet alle vrouwen met PCOS zullen subfertiliteit ervaren. Vrouwen moeten ervan verzekerd zijn dat zwangerschap vaak succesvol kan worden bereikt, hetzij op natuurlijke wijze of met hulp. Het beheer van subfertiliteit bij vrouwen met PCOS vereist het optimaliseren van gezonde levensstijlgewoonten en metabolische gezondheid vóór de conceptie. Als farmacologische behandeling van subfertiliteit vereist is, moeten patiënten worden doorverwezen naar een specialist. Anticonceptie moet worden overwogen bij vrouwen met PCOS die niet zwanger willen worden.

### **Gecombineerde orale anticonceptiepil**

De gecombineerde orale anticonceptiepil (COCP) is doorgaans de eerstelijnsbehandeling om symptomen van onregelmatige menstruatie of klinische hyperandrogenisme, zoals hirsutisme of acne, bij vrouwen met PCOS te verlichten. De COCP kan symptomen via meerdere wegen verbeteren, waaronder:

- directe remming van de productie van androgeen in de eierstokken
- verhoogde leverproductie van geslachtshormoonbindend globuline, waardoor de beschikbaarheid van vrije androgeen afneemt
- directe anti-androgene effecten van nieuwere progestagenen.

Ondanks de algemene opvatting dat de COCP de eerstelijnsbehandeling is voor vrouwen met PCOS, mag de COCP alleen worden gebruikt bij patiënten die zich zorgen maken over onregelmatige menstruaties of klinische hyperandrogenisme, of die al een COCP gebruiken voor een andere indicatie.

Richtlijnen voor de algemene bevolking dienen te worden gevolgd bij het voorschrijven van de COCP voor vrouwen met PCOS. Formuleringen die een lage dosis oestrogeen bevatten, hebben de voorkeur, aangezien formuleringen met een hoge dosis oestrogeen geen extra klinische



**Tabel 1: Farmacologische behandeling van symptomen van polycysteus ovariumsyndroom**

Symptoom	Eerstelijns therapie	Tweedelijns therapie	Therapie van de derde lijn
onregelmatige menstruatie	gecombineerde orale anticonceptiepil	metformine	-
overgewicht en metabolische effecten (bijv. insulineresistentie)	metformine	anti-obesitasmedicijnen	anti-androgenen
klinische hyperandrogenisme, inclusief hirsutisme en acne	gecombineerde orale anticonceptiepil	anti-androgenen	-

voordelen opleveren. Afgezien van het minimaliseren van het gebruik van preparaten die cyproteronacetaat bevatten vanwege het minder gunstige bijwerkingenprofiel (bijv. verhoogd risico op veneuze trombo-embolie), worden er geen specifieke typen COCP aanbevolen, aangezien geen van hen superioriteit heeft aangetoond in de context van PCOS.

Orale anticonceptiva met alleen progestageen kunnen worden overwogen voor endometriale bescherming bij vrouwen met contra-indicaties voor, of die intolerant zijn voor, de COCP. Bewijs van andere voordelen, zoals het reguleren van menstruatiecycli of het verbeteren van klinische hyperandrogenisme, bij vrouwen met PCOS is beperkt.

### Metformine

Bij vrouwen met PCOS wordt metformine off-label gebruikt als eerstelijnsbehandeling voor

overgewicht en metabolische effecten. Metformine kan de onderliggende insulineresistentie verbeteren die kenmerkend is voor PCOS. De werking ervan bestaat voornamelijk uit het verbeteren van de insulinegevoeligheid in de lever en perifere weefsels en het verminderen van de glucoseproductie in de lever.

Metformine heeft een significante werkzaamheid aangetoond bij het verbeteren van verschillende antropometrische uitkomsten, waaronder het verminderen van het lichaamsgewicht, de taille-heupverhouding en de body mass index (BMI), naast het verbeteren van metabolische parameters (bijv. bloedglucoseconcentraties, lipidenprofiel). Deze therapeutische effecten zijn vooral uitgesproken bij volwassenen met een BMI van meer dan 25 kg/m<sup>2</sup>. Het combineren van metformine met leefstijlinterventies heeft betere resultaten laten zien in vergelijking met leefstijlinterventies

alleen, wat duidt op synergetische effecten.

Bovendien kan metformine een gunstig effect hebben op het herstellen van de menstruatiecyclus en de ovulatie. Vrouwen die zwanger willen worden, kunnen daarom beter metformine dan COCP gebruiken.

Er is tegenstrijdig bewijs over de vraag of metforminegebruik bij zwangere vrouwen met PCOS zwangerschapsdiabetes, late miskramen, hypertensie, pre-eclampsie of macrosomie kan voorkomen; er is echter bewijs dat metformine de gewichtstoename tijdens de zwangerschap vermindert en het risico op vroeggeboorte verlaagt. Deze effecten rechtvaardigen verder onderzoek en klinische overweging in deze context.

### Inositol

Inositol is een voedingssupplement dat werkt als insulinesensibilisator en waarvan wordt gedacht



dat het de glucoseopname bevordert en de androgeenproductie in granulosa-cellen van de eierstokken vermindert. In Australië is inositol zonder recept verkrijgbaar en staat het als geneesmiddel vermeld in het Australian Register of Therapeutic Goods, wat betekent dat de werkzaamheid ervan niet is beoordeeld.

Een systematische review en meta-analyse uit 2024 rapporteerde geen doorslaggevend bewijs voor het voordeel van inositol bij vrouwen met PCOS. De meest gebruikte vormen van inositol, myo-inositol en D-chiro-inositol, kunnen een beperkt voordeel hebben voor sommige metabolische uitkomsten bij PCOS, waaronder een verlaagde nuchtere insulineconcentratie en een verhoogde insulinegevoeligheid. Metformine lijkt beter te zijn dan inositol voor hirsutisme en centrale adipositas, hoewel metformine meer bijwerkingen heeft, zoals gastro-intestinale effecten. Het is onduidelijk of er enig voordeel is in het toevoegen van inositol aan metformine. Specifieke typen, doses of combinaties van inositol kunnen momenteel niet worden aanbevolen vanwege een gebrek aan bewijs van hoge kwaliteit.

Artsen moeten met patiënten de mogelijke voor- en nadelen van het gebruik van inositol bespreken, waaronder de kosten en het relatieve gebrek aan regelgeving, maar

tegelijkertijd de waarden en voorkeuren van het individu erkennen en respecteren.

### Medicijnen tegen obesitas

Er is beperkt bewijs voor de werkzaamheid van anti-obesitasmedicijnen, zoals orlistat en glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptoragonisten (bijv. liraglutide, semaglutide), met name bij vrouwen met PCOS, inclusief voor reproductieve uitkomsten. Op basis van richtlijnen voor de algemene bevolking kunnen orlistat en GLP-1 receptoragonisten echter worden overwogen voor het beheersen van overgewicht bij volwassenen met PCOS, naast leefstijlinterventies.

Gelijktijdige effectieve anticonceptie is vereist als zwangerschap mogelijk is, omdat er onvoldoende veiligheidsgegevens zijn over het gebruik van GLP-1-receptoragonisten tijdens de zwangerschap. Gastro-intestinale bijwerkingen, zoals diarree en braken, komen vaak voor bij GLP-1-receptoragonisten en geleidelijke dosisverhoging wordt aanbevolen. Vrouwen moeten worden voorgelicht over het gebrek aan langetermijnveiligheidsgegevens en het hoge risico op gewichtstoename na stopzetting.

Medicijnen tegen obesitas worden niet aanbevolen bij adolescenten, aangezien er geen bewijs is gevonden voor de werkzaamheid of veiligheid in deze leeftijdsgroep.

### Antiandrogenen

Antiandrogenen spelen een rol bij het beheersen van klinisch hyperandrogenisme bij PCOS via diverse mechanismen, zoals:

- competitieve remming van androgeenreceptoren
- onderdrukking van androgeensynthese
- remming van de activiteit van 5-alfa-reductase, die testosteron omzet in zijn actieve metaboliet, 5-alfa-dihydrotestosteron.

Spiroonolacton is het meest voorgeschreven anti-androgeen omdat finasteride, flutamide en bicalutamide een verhoogd risico hebben op levertoxiciteit. Langdurig gebruik van cyproteronacetaat wordt geassocieerd met de ontwikkeling van meningeom.

Hoewel er enig bewijs is voor antiandrogenen bij het behandelen van hirsutisme, zijn ze gereserveerd voor gevallen waarin de COCP gecontra-indiceerd is, of waar er sprake is van een suboptimale respons na minimaal 6 maanden van de COCP of cosmetische therapie. Deze voorzichtige benadering komt voort uit de potentiële teratogeniteit van antiandrogenen, die hypovirilisatie van mannelijke foetussen kan veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van effectieve anticonceptie is noodzakelijk voor vrouwen die antiandrogenen nemen en bij wie zwangerschap mogelijk is.



Hoewel het bewijs voor de behandeling van kaalheid bij vrouwen met PCOS beperkt is, moet de combinatie van anti-androgenen met COCP worden overwogen, gezien de aanzienlijke psychologische impact van alopecia op de getroffen patiënten.

### **Conclusie**

Management van PCOS vereist een uitgebreide patiëntgerichte aanpak, met inbegrip van educatie, empowerment en gedeelde besluitvorming om de ervaring en gezondheidsresultaten van de patiënt te optimaliseren. De International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of PCOS 2023 biedt richtlijnen voor niet-farmacologisch en farmacologisch management van PCOS. De keuze van farmacotherapie wordt bepaald door de symptomen van de individuele patiënt en kan de COCP, metformine, inositol, anti-obesitasmedicijnen en antiandrogenen omvatten.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/pharmacological-management-of-polycystic-ovary-syndrome.html>

---

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



## Bronnen



## MCH WEBSITE

Op onze website [www.mchinfo.be](http://www.mchinfo.be) kan u nog veel meer informatie vinden.

## REACTIES

Opmerkingen, ideeën of vragen zijn steeds welkom bij MCH Focus: [focus@mchinfo.be](mailto:focus@mchinfo.be)

## UITSCHRIJVEN

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

## REDACTIE

Verwerking en lay-out: [focus@mchinfo.be](mailto:focus@mchinfo.be)

Technische ondersteuning: [helpdesk@mchinfo.be](mailto:helpdesk@mchinfo.be)

### Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen

Maria Theresiastraat 63A

3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH  
Copyright © 2024

