

Max Pechstein – Meisje op een groene bank
met een kat, 1910

MCH DIGEST

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Mei 2025

nr. 408



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025	3
Medische artikels	6
Dagelijkse praktijk / Dermatologie.....	6
Recente diagnostische en therapeutische inzichten bij scabies	6
Dagelijkse praktijk / Gynaecologie	9
Endometriose: kan herkenning en aanpak wat sneller ?	9
Dagelijkse praktijk / Kinderorthopedie	14
Epifysiolyse van de heupkop bij kinderen	14
Dagelijkse praktijk / Sociale integratie	18
PSMU en leefstijl van adolescenten	18
Endocrinologie.....	21
Bij bijwerkingen kan men de overstap doen van MIR naar MER	21
Infectieziekten	24
The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance	24
Directe en indirecte gevolgen van de COVID-19-pandemie voor de levensverwachting en het aantal verloren levensjaren met en zonder beperking: een systematische analyse voor 18 Europese landen, 2020-2022	36
Neurologie	38
Calcitonine-gen-gerelateerde peptide-gerichte therapieën voor migraine	38
Traumatologie	45
Een visgraat in keel of slokdarm	45
Bronnen	48



Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

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

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



Fysieke nascholingen

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

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



P.U.K. – Druivenstreek vzw

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

22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de 1^{ste} lijn: lage rugpijn
Spreker: mevr. Ann Vanbelle & dhr. Eli Schailleé
Moderator: dr. Noël Mortier

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



Medische artikels

Dagelijkse praktijk / Dermatologie

RECENTE DIAGNOSTISCHE EN THERAPEUTISCHE INZICHTEN BIJ SCABIES

Huisartsen in Nederland zien al enkele jaren meer scabies, en dan gaat het vooral om huisartsen in studentensteden. In de herziene NHG-Behandelrichtlijn wordt vooral aandacht geschonken aan de toegevoegde waarde van aanvullende diagnostiek, maar ook aan het medicamenteuze beleid.

Etiologie:

- De oorzaak van scabies ligt bij de schurftmijt en wordt via langdurig of frequent huidcontact overgedragen.
- Overdracht kan ook indirect gebeuren, bvb. door het delen van een bed of kleding.
- Mensen die in drukke of gedeelde ruimtes verblijven waar nauwe contacten onvermijdelijk zijn, lopen een verhoogd risico.

Klinisch beeld:

- Typisch hier zijn hevige vooral nachtelijke pijn en de aanwezigheid van zogenaamde gangetjes:
 - Gaat om smalle, gekronkelde, iets verheven bruine huidlaesies.

- De strekzijde van de ellebogen, de ruimte tussen de vingers of tenen en de voorzijde van de okselplooien zijn voorkeurslocaties.
- Vaak kan de diagnose met vrij grote waarschijnlijkheid gesteld worden op basis van het klinisch beeld, maar toch kan dit in sommige gevallen lastig zijn.
- Als daarnaast een empirische behandeling onwenselijk is, dan zijn er verschillende opties voor aanvullend onderzoek beschikbaar, zoals dermatoscopie, een PCR-test of microscopie.

Dermatoscopie:

- Behoort niet tot de standaarduitrusting van de huisarts, maar wordt de laatste jaren wel vaker in huisartsenpraktijken gebruikt.
- Soms kunnen schurftmijten met een dermatoscoop waargenomen worden als delta-signs: kleine zwarte driehoekjes.
- Voor het stellen van de diagnose scabies in de huisartsenpraktijk is de waarde van dermatoscopie echter beperkt:
 - Het beschikbare bewijs is immers niet representatief voor de eerstelijnszorg.

- Praktijkervaring wijst er wel op dat dermatoscopie betrouwbaarder wordt naarmate de gebruiker meer ervaren is.
- Geldt ook wanneer een dermatoscoop gebruikt wordt met een vergroting van > 20 x, zoals bij digitale dermatoscopie.

PCR-test:

- Het afnemen van een huidschraapsel voor PCR-diagnostiek naar scabies is iets waar de meeste huisartsen weinig ervaring mee hebben:
 - Deze diagnostiek is nochtans in een groeiend aantal regio's beschikbaar.
 - De procedure voor het afnemen en verzenden van materiaal verschilt per laboratorium.
- Op basis van het beschikbare bewijs is de waarde van PCR-diagnostiek bij scabies nog steeds onzeker.
 - Er kan daarnaast vertraging optreden door het wachten op de uitslag.
 - Daartegenover staat dat PCR-diagnostiek over het algemeen weinig belastend is en doorgaans zowel sensitief als specifiek.



- Diagnosestelling met behulp van dermatoscopie en PCR-test wordt omwille van de genoemde onzekerheden momenteel niet aanbevolen in de behandelrichtlijn bij kenmerkende bevindingen.
- Scabies blijft in de eerste lijn meestal een klinische diagnose:
 - Een empirische behandeling kan bij twijfelachtige gevallen overwogen worden.
 - In bepaalde gevallen kan dit echter onwenselijk zijn, zoals bij zwangeren, lacterende patiënten, of kinderen die minder dan 13 kg wegen.
- De richtlijn adviseert in dergelijke gevallen om aanvullend onderzoek te overwegen:
 - Hiervoor zal in de praktijk veelal naar de tweede lijn of de GGD verwezen worden.
 - Als er met dermatoscopie voldoende ervaring is en er een kwalitatief goede dermatoscoop beschikbaar is, dan kan dit onderzoek in de huisartsenpraktijk plaatsvinden.
- Er kan als alternatief een PCR-test ingezet worden, mits beschikbaar en mits de arts bekwaam is in de juiste afnametechniek.

Permetrine en ivermectine: gelijkwaardige behandelopties:

- Er is geen voorkeur meer voor lokale behandeling met permetrine in de herziene behandelrichtlijn:

- Oraal ivermectine en lokaal permetrine beschouwt men als gelijkwaardige behandelopties.
- Komt omdat er na 2 weken behandeling geen klinisch relevant verschil lijkt te zijn in effectiviteit.
- Mogelijk leidt behandeling met permetrine iets sneller tot vermindering van de jeukklachten, maar er wordt soms eerder gekozen voor ivermectine omwille van het gebruiksgemak:
 - Men moet permetrine immers namelijk over het hele lichaam aanbrengen met uitzondering van het gezicht en minimaal 8 uur laten intrekken.
 - Andere praktische overwegingen om voor ivermectine te kiezen zijn bvb. de behandeling van alleenstaanden of grote groepen personen die gelijktijdig behandeld moeten worden.
- Het advies geldt om huisgenoten, seksuele contacten en andere nauwe contacten (meer dan 15 minuten huid-huidcontact) tegelijkertijd met de patiënt mee te (laten) behandelen.

Behandeling bij zwangerschap, lactatie en jonge kinderen:

- Benzylbenzoaat is bij zwangeren lokaal het middel van eerste keuze en permetrine tweede keuze.
- Permetrine is eerste en benzylbenzoaat tweede keuze voor patiënten die

borstvoeding geven en voor kinderen met een gewicht van minder dan 13 kg:

- Dit advies is gebaseerd op de veronderstelling dat er enige huidresorptie optreedt (2%).
- Verder zijn er beperkte veiligheidsdata beschikbaar over het gebruik tijdens zwangerschap.
- Benzylbenzoaat is echter minder effectief en vereist een bewerkelijke applicatiemethode: het moet namelijk 2 x 24 uur aangebracht worden.
- Voor kinderen jonger dan 2 maanden wordt permetrine in gel ontraden omwille van het hoge alcoholpercentage in de gel.
- Bovendien geldt voor deze leeftijdsgroep bij het gebruik van permetrinecrème een kortere intrektijd van 4 tot 6 uur in plaats van de gebruikelijke 8 tot 12 uur.

Drie pijlers:

- Hoewel dit niet nieuw is, blijft het belangrijk dat de behandeling van scabies steunt op 3 pijlers: de behandeling van de patiënt, de behandeling van diens contacten en het naleven van was- en hygiënevoorschriften.
- Om de behandeling te laten slagen is het succesvol uitvoeren van alle 3 essentieel.
- De was- en hygiënevoorschriften zijn uitgebreid en vereisen inzet van zowel de patiënt als diens contacten:
 - Omvat onder meer het wassen van beddengoed, handdoeken en kleding op 60 graden.



- Items die niet op 60 graden kunnen gewassen worden, kunnen 3 dagen op kamertemperatuur in een afgesloten plastic zak opgeborgen worden.
- De medicamenteuze behandeling en het naleven van alle was- en hygiënevoorschriften moeten na 1 week herhaald worden.

En huisdieren?

- Ze moeten niet behandeld worden omdat ze meestal geen rol spelen in de overdracht van scabies.
- Slechts in zeer uitzonderlijke gevallen kunnen ze voor een herinfectie zorgen.
- Adviseer om gedurende 72 uur alleen kort contact te hebben met het huisdier en te voorkomen dat het huisdier op de schoot of in bed komt.

Huisarts & Wetenschap februari 2025 pag. 44-45.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Gynaecologie

ENDOMETRIOSE: KAN HERKENNING EN AANPAK WAT SNELLER ?

Endometriose zou vaak niet of te laat onderkend worden, terwijl deze aandoening bij de huisarts nogal wat vragen oproept:

- Wanneer moet je eraan denken en is er voor de diagnose altijd een laparoscopie nodig?
- Hoe zeker moet je van de diagnose zijn om zelf een behandeling te starten?
- Wanneer moet je verwijzen en naar wie?

Beschrijving:

- Gaat om een chronische inflammatoire aandoening waarbij endometriumachtig weefsel zich buiten de baarmoeder bevindt, en dan vooral in het bekken, maar het kan ook elders in de buik of soms daarbuiten voorkomen.
- Dit ectopische endometrium bloedt cyclisch met als gevolg een ontstekingsreactie:
 - Dit leidt tot vaatnieuwvorming, ingroei in zenuwen, littekenweefsel en verklevingen.
 - Er ontstaan hierdoor cyclus gebonden pijnklachten die op den duur chronisch kunnen verlopen en subfertiliteit geven.
- Is er een eerstegraads familielid met endometriose, dan verhoogt dit de kans op het krijgen van deze aandoening met een factor 7.

- Bij een derde van de vrouwen met endometriose nemen de klachten in de loop der jaren toe, een derde heeft een wisselend beloop en een derde ervaart spontane regressie.
- Lange tijd was laparoscopie de gouden standaard voor de diagnose:
 - Tegenwoordig geniet echter een meer pragmatische aanpak de voorkeur.
 - Gaat om een benadering op basis van klachten, lichamelijk onderzoek en eventueel vaginale echografie en proefbehandeling, en kan goed plaatsvinden in de huisartsenpraktijk.

Worden er zoveel gevallen van endometriose gemist?

- Over de prevalentie van endometriose zijn er geen Nederlandse cijfers beschikbaar:
 - Dat geldt zowel voor de algemene bevolking als specifiek voor de huisartsenpraktijk.
 - Dat 10% van de vrouwen endometriose heeft in de vruchtbare levensfase, is gebaseerd op oudere gegevens uit geselecteerde populaties, zoals vrouwen die een sterilisatie of uterusextirpatie ondergaan hebben.

- Endometriose ziet men vooral in de leeftijd van 20 tot 55 jaar met een piek tussen de 25 en 35 jaar.
 - In de reguliere zorg ligt de prevalentie onder 15-55 jarigen tussen 0,7 en 2,1%.
 - Enkel in Italië is er gerichte casefinding in de huisartsenpraktijk gedaan.
- Dit toonde aan dat 3,6% van de vrouwen in deze leeftijdsgroep, die met niet-gynaecologische klachten de huisarts bezochten, endometriose had op basis van vragenlijsten, echografie en laparoscopie.
- Dit suggereert dat er voor elke vrouw met de diagnose zeker 2 zijn bij wie de endometriose niet ontdekt is:
 - Het duurt bovendien gemiddeld minstens 7 jaar voor de diagnose definitief gesteld wordt bij middel van laparoscopie of een MRI.
 - De vertraging in de huisartsenpraktijk is hierbij het grootst: bijna 6 jaar.
- Dit artikel biedt handvatten om het diagnostisch traject te verkorten.

Wanneer moet je aan endometriose denken?

- De meest kenmerkende klachten zijn dysmenorroe en diepe dyspareunie:
- Dysmenorroe is pijn tijdens de menstruatie die 1-2 dagen tevoren begint.



- Vaak is de pijn krampend, soms dof, en bevindt zich meestal midden in de onderbuik.
- Soms straalt de pijn uit naar de lage rug of bovenbenen.
- Menstruatiepijn kan gepaard gaan met misselijkheid, braken, hoofdpijn, spierpijn, slaapproblemen en moeheid.
- Een Nederlandse online enquête onder vrouwen van 15-45 jaar toonde aan dat 85% dysmenorroe ervaart, en een derde hiervan heeft ernstige klachten:
 - Vele vrouwen zoeken geen medische hulp, waarschijnlijk omdat ze menstruatiepijn als 'normaal' beschouwen.
 - Een fulltime werkende huisarts noteert slechts 3 keer per jaar 'menstruatiepijn' als nieuwe klacht in zijn praktijk.
- Er zijn twee soorten dysmenorroe: primaire en secundaire:
 - Primaire dysmenorroe zonder onderliggende pathologische oorzaak begint enkele maanden tot jaren na de menarche.
 - Secundaire dysmenorroe heeft wel een pathologische oorzaak.
- Secundaire dysmenorroe komt bij vrouwen van 15-25 jaar vaak door chronische of recidiverende 'pelvic inflammatory disease' (PID) of endometriose.
- Endometriose is bij vrouwen ouder dan 25 de meest voorkomende oorzaak van ernstige dysmenorroe, gevolgd door adenomyose (endometriumachtig weefsel in het myometrium van de uterus), niches na een keizersnede (holtevorming in het litteken) en uterusmyomen.
 - Meestal neemt primaire dysmenorroe geleidelijk aan af.
 - Secundaire dysmenorroe verergert daarentegen vaak met de ernst van de onderliggende aandoening.
- Bij jonge vrouwen met vermoedelijk primaire dysmenorroe en ernstige menstruatiepijn die niet op adequate behandeling reageert (3-6 maanden NSAID's en de combinatiepil) blijkt in 70% van de gevallen na verwijzing sprake te zijn van endometriose.
- Diepe dyspareunie is pijn tijdens het vrijen, diep in de vagina of onderbuik:
 - Endometriose, PID en uterusmyomen zijn veelvoorkomende oorzaken.
 - Bekkenbodempertone kan ook bijdragen aan deze klacht.
 - Gemiddeld ziet een huisarts 2 vrouwen per jaar met de nieuwe klacht 'pijn coïtus'.
- In 25-50% van de gevallen wordt bij fertiliteitsproblemen endometriose als onderliggende oorzaak gevonden:
 - Hierbij is het diagnostisch delay beduidend korter (20 versus 100 maanden) dan bij pijn gerelateerde klachten.
- Chronische buik- of bekkenpijn komen vaak voor, maar zijn voor endometriose minder kenmerkend.
- Tijdens de menstruatie kunnen recidiverende klachten van de darmen (rectaal bloedverlies, obstipatie, diarree en pijn bij defecatie), van de urinewegen (pijn bij plassen, hematurie), van de buikwand (pijn, bloedverlies uit de navel, keizersnedelitteken) of luchtwegen (hemoptoe, pneumothorax) wijzen op endometriose.

Diagnosestelling:

- Ga alle klachten van endometriose na:
 - Het is bij pijnklachten belangrijk om de aard, ernst, lokalisatie, samenhang met de menstruaties en de invloed op het dagelijks functioneren in kaart te brengen.
 - Vraag ook naar medicatie (pijnstilling, anticonceptie), gynaecologische voorgeschiedenis, chirurgische buikingrepen, familieanamnese en soa-risico.
- Onderzoek de buik, voer een speculumonderzoek uit, een vaginaal toucher (niet bij maagden) en indien nodig een rectaal toucher.
- Voer het onderzoek voorzichtig uit omwille van mogelijke pijnklachten, bij voorkeur tijdens de menstruatie, omdat de endometriumlaesies dan actief zijn.



- Volgende bevindingen zijn passend bij endometriose:
 - Drukpijnlijke buik.
 - Rood-, blauw- of bruingekleurde plek in de achterste fornix van de vagina.
 - Immobiliteit of laterale verplaatsing van de uterus.
 - Drukpijnlijke nodi in de uterusachterwand, cavum Douglasi of uterosacrale ligamenten.
 - Vergroot ovarium.

Aanvullend onderzoek en waarschijnlijkheidsdiagnose:

- Transvaginale echografie is bij twijfel over de onderliggende aandoening aangewezen – eventueel transabdominaal bij maagden:
 - Een positieve uitkomst maakt endometriose waarschijnlijk (specificiteit circa 95%), maar een negatieve uitslag sluit het niet uit (sensitiviteit afhankelijk van de lokalisatie: 65-93%).
 - Dit geldt in sterke mate voor adolescenten: bij hen zijn de laesies vaker oppervlakkig, en dat verlaagt de sensitiviteit van de echografie.
- Conform de NHG-Standaard Pelvic inflammatory disease overweeg je bij ingangsklachten zoals dysmenorroe, diepe dyspareunie, onderbuikspijn of bekkenpijn een DIP en doe je een soa-test om een nog actieve PID uit te sluiten.

- Stel de waarschijnlijkheidsdiagnose endometriose in de volgende gevallen:
 - Er zijn geen aanwijzingen voor andere oorzaken.
 - Bij positieve bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek of de echografie.
 - Bij klachten die wijzen op endometriose zoals ernstige dysmenorroe en/of diepe dyspareunie.
 - Minder specifieke klachten zoals chronische buik- of bekkenpijn kunnen bij endometriose ook passen.
- De diagnose is waarschijnlijker wanneer de klachten (aanvankelijk) cyclus gebonden zijn, er meerdere bijpassende klachten zijn en er een positieve familieanamnese is.

(Proef)behandeling door de huisarts:

- Wordt de diagnose endometriose waarschijnlijk geacht, dan hoeft men de patiënt niet te verwijzen voor een hormonale behandeling, want deze is goed uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk.
- Besteed bij de uitleg en begeleiding aandacht aan het volgende:
 - De aard van de aandoening en de mate van (on)zekerheid van de diagnose.
 - Bespreek ook het vermoedelijke beloop en de kans op verminderde fertiliteit.
- Bespreek ook de behandelingsmogelijkheden en de implicaties van een eventuele verwijzing.
- Wijs de patiënt daarnaast op informatie op Thuisarts.nl, op het bestaan van de

patiëntenorganisatie (www.endometriose.nl) en biedt psychosociale ondersteuning aan.

Medicamenteuze behandeling, monitoring en bijwerkingen:

- Doel van een medicamenteuze behandeling is om de hormonale cyclus te onderdrukken, waardoor het endometriumweefsel atrofieert en bloedingen uitblijven:
 - Dit bereikt men door de ovulatie te remmen, meestal met een combinatiepreparaat dat continu (zonder stopweek) gebruikt wordt.
 - Kies bij voorkeur voor een sub-50-anticonceptiepil van de tweede generatie om het tromboserisico te beperken, als er geen contra-indicaties zijn.
 - Bij spotting tijdens pilgebruik kan een pauze van 4-7 dagen ingelast worden.
- Een alternatief is het continu gebruik van progestagenen, en dat kan via een hormoonspiraal, een cutaan progestageendepot of oraal (minipil).
- Omwille van risico's zoals een verstoorde botontwikkeling, gewichtstoename en langdurige amenorroe na stoppen wordt de prikpil afgeraden.
- Hormoontherapie kan bijwerkingen geven zoals doorbraakbloedingen, stemmingswisselingen, gevoelige borsten, een opgeblazen gevoel, verlies van libido, gewichtstoename en hoofdpijn..



- Men kan ev. paracetamol en/of een NSAID aan de behandeling toevoegen voor extra pijnverlichting.
- Monitor de patiënt in de beginfase maandelijks met (telefonische) controles:
 - Een klachtendagboek, eventueel digitaal, geeft goed inzicht in het beloop.
 - Laat de patiënt bij onvoldoende effect na 1 of 2 maanden naar het spreekuur komen.
- Zet de behandeling bij voldoende verbetering van de pijnklachten na 3 maanden voort met jaarlijkse controles.
- Staak de behandeling bij een kinderwens of bij bereiken van de gemiddelde menopauzeleeftijd.
- Een succesvolle behandeling vormt een bevestiging van de diagnose.

Wanneer verwijzen?

- Bij twijfel over de diagnose consulteer je best een gynaecoloog of verwijs je de patiënt, bij voorkeur naar een expertisecentrum voor basale endometriumzorg (level 1):
 - Zowel de wens van de patiënt als de ervaring van de huisarts spelen bij deze beslissing een rol.
 - Onvoldoende effect van de (proef)behandeling na 3-6 maanden is een duidelijke verwijsindicatie.
- De gynaecoloog kan beeldvormend onderzoek verrichten, zoals geavanceerde

transvaginale echografie of een MRI, en eventueel een laparoscopie:

- Er zijn daarnaast bij de gynaecoloog verschillende hormonale behandelmethoden beschikbaar (GnRH-agonisten, -antagonisten, aromataseremmers).
- Deze hebben wel vaak ongunstiger bijwerkingen dan continue hormoontherapie, zoals opvliegers, een droge vagina, stemmingswisselingen en een verlies aan botmineraaldichtheid.
- Operatief ingrijpen is in sommige gevallen nodig.
- Cyclus gebonden klachten van de darmen, urinewegen, buikwand of luchtwegen en een vermoeden van adenomyose zijn redenen om te verwijzen naar een expertisecentrum voor geavanceerde endometriosezorg (level 2):
 - Momenteel is de endometriosezorg georganiseerd in regionale netwerken.
 - Hierbij wordt zorg op de juiste plek geboden met specifieke aandacht voor chirurgie, fertiliteit en pijnbehandelingen.
- Patiënten met een acute kinderwens en waarschijnlijk endometriose moeten verwezen worden om een onnodig langdurig traject naar zwangerschap te voorkomen.

Beschouwing:

- Men kan op basis van de beschikbare prevalentiecijfers aannemen dat endometriose veel vaker voorkomt dan tot nu toe gediagnosticeerd wordt:
 - Er zijn daarnaast aanwijzingen voor finale vertraging in de diagnosestelling binnen de huisartsenpraktijk.
 - Dit vormt een wake-up call om vaker te denken aan endometriose.
- Endometriose is geen eenvoudig vast te stellen diagnose:
 - Voorheen was dit te wijten aan de definitie van de aandoening.
 - Er was hierbij laparoscopie vereist om endometriumweefsel buiten de uterus aan te tonen.
- Dit is echter niet langer de gouden standaard:
 - In de tweede lijn is een pragmatische benadering op basis van kenmerkende klachten, echografie en proefbehandeling gebruikelijk geworden en voor de huisarts is dit goed haalbaar.
 - De diagnose kan hierdoor sneller gesteld worden.
- Kenmerkende klachten voor endometriose zijn ernstige dysmenorroe en diepe dyspareunie:
 - Onderzoek toont aan dat endometriose reeds bij adolescenten kan voorkomen.
 - Is adequate behandeling van veronderstelde primaire dysmenorroe



niet effectief, dan moet de oorspronkelijke diagnose heroverwogen worden en is endometriose waarschijnlijk.

- Er zijn veel vrouwen met menstruatiespijn die geen hulp zoeken bij de huisarts, omdat ze de klachten als 'normaal' beschouwen:
 - Dit verklaart de opmerkelijk lage incidentie van dysmenorroe in de huisartsenpraktijk.
 - Gemiddeld ziet men 3 vrouwen per praktijk per jaar.
- De vraag blijft echter in hoeverre het dagelijks functioneren belemmerd moet zijn om dysmenorroe als ernstig te beschouwen.
- Sommige klachten als gevolg van endometriose zijn weinig specifiek:
 - Chronische buik- en bekkenpijn kunnen veel verschillende oorzaken hebben en verergeren bij endometriose vaak niet (meer) tijdens de menstruaties.
 - Het helpt om te weten dat klachten die aanvankelijk cyclus gebonden zijn, de aanwezigheid van meerdere voor endometriose kenmerkende klachten en een positieve familieanamnese, endometriose waarschijnlijker maken.
- Zowel lichamelijk onderzoek als echografie zijn bovendien beperkt sensitief voor het opsporen van endometriose:
 - De diagnose endometriose blijft dus omgeven met nogal wat onzekerheid.
 - En daarover moet je als huisarts open staan.

- Een succesvolle (proef)behandeling door de eigen huisarts biedt aan de andere kant een aantrekkelijk perspectief en een gunstig effect kan de diagnose bevestigen.
- Continue hormonale behandeling, pijnstilling en psychosociale ondersteuning zijn in de huisartsenpraktijk goed uitvoerbaar, en het effect hiervan is goed te monitoren.
- Sommige patiënten hebben behoefte aan meer zekerheid en geven de voorkeur aan een verwijzing, maar dat is enkel zinvol als de klachten bij endometriose passen.

Psychosociale ondersteuning bij endometriose:

- Endometriose heeft nadelige gevolgen op lichamelijk, seksueel, psychologisch en sociaal vlak.
- Volgen de belangrijkste aandachtspunten bij psychosociale ondersteuning in de huisartsenpraktijk:
 - Omgaan met de pijnklachten in het dagelijkse leven.
 - Kinderwens en zorgen over fertiliteit.
 - Gevolgen voor seksualiteit en relaties.
 - Emotionele weerslag, waaronder eventuele angst of depressie.
 - Belemmeringen op gebied van school, werk of arbeidsproductiviteit.
- Geadviseerde aanpak:
 - Persoonsgericht: ga uit van vragen, problemen en prioriteiten van de patiënt.

- Betrek, zo mogelijk, de partner bij de begeleiding.
 - Hou rekening met de culturele achtergrond.
 - Schakel zo nodig een POH-ggz in en/of een maatschappelijk werker.
 - Werk zo nodig samen met de arboarts of bedrijfsarts.
 - Wijs op steungroepen via de endometriosestichting.
 - Verwijs zo nodig naar een gespecialiseerde psycholoog of seksuoloog.
- De richtlijn Endometriose van de European Society of Human Reproduction and Embryology uit 2022 stelt dat geen van de gebruikelijke interventies op het gebied van voeding, lichaamsbeweging, oefeningen of psychologische begeleiding voldoende onderzocht zijn op effectiviteit.

Huisarts & Wetenschap februari 2025 pag. 26-30.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Kinderorthopedie

EPIFYSIOLYSE VAN DE HEUPKOP BIJ KINDEREN

Deze diagnose kent een grote diagnostische vertraging, en nochtans is vroege herkenning cruciaal.

Wordt de diagnose laattijdig gesteld, dan is er immers meer kans op een toegenomen afglijding van de heupkop, iets wat het risico op de ontwikkeling van complicaties type femurkopnecrose verhoogt.

Vraag is dan ook hoe deze relatief zeldzame diagnose eerder gesteld kan worden.

Casus:

Een meisje, 11 jaar oud, komt bij de huisarts met een pijnlijke knie na een val van de glijbaan.

- Lichamelijk onderzoek: de knie is niet afwijkend en het beeld is afwachten met een vangnetadvies.
- Verder verloop:
 - Ze presenteert zich 6 maanden later opnieuw met toenemende klachten en mank lopen.
 - Het is onduidelijk of er een nieuw trauma heeft plaatsgevonden.
- Nieuw lichamelijk onderzoek: toont nu een flexiebeperking van de knie.

- Röntgenfoto van de knie: laat geen afwijkingen zien, en er volgt een doorverwijzing.
- Orthopedisch consult:
 - Vaststelling van een beperkte endorotatie van de heup (positieve Drehmann-test).
 - De Lauerstein-röntgenopname toont een epifysiolyse, waarna ze met spoed opgenomen wordt voor een operatie (schroeffixatie).

Beschrijving:

- Er is hier sprake van een afglijding van de heupkop in de groeischijf, waarbij de vertraging tot het stellen van de diagnose uiteenloopt van weken tot maanden:
 - Is een van de meest voorkomende heupaandoeningen bij kinderen tussen de 9 en 16 jaar.
 - De incidentie gaat van 4,8 tot 10 per 100.000 kinderen per jaar.
 - In de praktijk ziet de individuele huisarts deze diagnose echter zelden.
- Men ziet epifysiolyse vaak wanneer kinderen het snelst groeien in de lengte:

- Bij meisjes is dat gemiddeld op 12-jarige leeftijd en bij jongens op 13-jarige leeftijd.
- Men ziet epifysiolyse vaker bij jongens dan bij meisjes, met een verhouding 2 versus 1,4.
- Epifysiolyse treedt in 20-25% van de gevallen bilateraal op.

Pathofysiologie:

- De etiologie is nog niet volledig duidelijk, maar tot het einde van de puberteit bestaat de heupkop uit 2 delen:
 - Het proximale deel dat zich in het acetabulum bevindt (epifyse).
 - Het distale deel dat doorloopt naar de femurhals (metafyse).
- Er is bij epifysiolyse sprake van exorotatie en anterieure verplaatsing van de metafyse ten opzichte van de epifyse, die gepositioneerd blijft in het acetabulum:
 - Deze verplaatsing kan plaatsvinden totdat de epifyse en metafyse gefuseerd zijn.
 - Epifysiolyse komt niet meer voor na het stoppen van de lengtegroei.



- Men veronderstelt dat epifysiolyse optreedt wanneer er sprake is van een verhoogde axiale drukbelasting op een verzwakte epifyse:
 - Renale afwijkingen, hormonale veranderingen zoals de premenarche, verhoogde fysieke activiteit en obesitas lijken met het ontstaan van epifysiolyse geassocieerd te zijn.
 - Het risico op latere epifysiolyse is bij ondergewicht verwaarloosbaar.

Er bestaan 3 types epifysiolyse:

Chronisch:

- In 85% van de gevallen wordt de chronische, stabiele afgliding waargenomen.
- De klachten zijn hierbij langer dan 3 weken aanwezig.
- Het kind presenteert zich met toenemend mank lopen en pijnklachten in de lies, heup of knie, waarbij het been nog wel belastbaar is.

Acuut-op-chronisch:

- Er is sprake van in 10% van de gevallen.
- Kenmerkt zich door al langer bestaande heupklachten met een toename na een trauma.

Acuut beloop:

- Er is sprake van een acute instabiele afgliding in 5% van de gevallen.

- De klachten worden hierbij voorafgegaan door een trauma.
- Het been kan dan niet belast worden.

Anamnese:

- Kinderen presenteren zich vaak met al maanden lang bestaande klachten en men moet epifysiolyse altijd overwegen bij tieners die op het spreekuur komen met klachten van de heup, lies of knie:
 - Bij presentatie is het klassieke beeld een tiener met overgewicht met niet-uitstralende doffe pijn in de heup, lies, dijbeen of knie zonder voorafgaand trauma.
 - De pijn kan gerelateerd zijn aan of erger worden bij inspanning en kan acuut, chronisch of intermitterend zijn.
 - Kinderen hebben vaak lichamelijke activiteiten al aangepast.
- Dit zijn dan voor de huisarts ook aspecten om uit te vragen, net zoals vragen over wanneer en hoe de pijn ontstaan is en het beiderzijds voorkomen van de pijn.
- Wanneer de pijn niet in de heup zit, kan epifysiolyse gemakkelijk over het hoofd gezien worden en bijdragen aan de veel voorkomende vertraging bij diagnosestelling.
- Met het oog op de uitgebreide differentiaaldiagnose zijn er aanvullende

vragen over bvb. De aanwezigheid van koorts van belang.

Lichamelijk onderzoek:

- In feite begint de diagnosestelling al in de wachtkamer, zoals wel vaker in de huisartsenpraktijk:
 - Vaak is een veranderd (antalgisch) looppatroon het eerste wat opvalt: de voet aan de aangedane zijde staat hierbij vaak wat meer naar buiten.
 - Er is in ongeveer de helft van de gevallen sprake van pijn aan de heup.
- In respectievelijk 14%, 26% en 35% van de gevallen ziet men de presentatie van gerefereerde pijn in de lies, de knie of het bovenbeen.
- Bij epifysiolyse is de endorotatie van de heup aangedaan, maar afhankelijk van de mate van afgliding van de heupkop kunnen ook de andere bewegingsrichtingen aangedaan zijn.
- Er zijn twee manieren om endorotatie te testen:
 - Eerste methode: het uitvoeren van de Drehmann-test, waarbij het kind op de rug ligt.
 - Deze test is positief wanneer het heupgewricht tijdens passieve flexie spontaan exoroteert (naar buiten draait).



- Een negatieve Drehmann-test sluit de diagnose epifysiolyse echter niet uit.
- Een andere methode: men onderzoekt het kind liggend op de buik met de knieën in 90° flexie om een afwijkende endorotatie in de heup op te sporen.
- Wanneer beide benen naar buiten gedraaid worden, kan een afwijkende endorotatie opvallen.
- Onderzoek steeds de contralaterale gewrichten omwille van het voorkomen van bilaterale afwijkingen.
- Belangrijkste leerpunt uit de casus is om steeds de aangrenzende gewrichten te onderzoeken wanneer een kind komt met pijn in een gewricht.
 - In het geval van de casus werd enkel het kniegewricht onderzocht, maar ook de heup en de enkel hadden onderzocht moeten worden.
 - Bij lichamelijk onderzoek van de heup was er wellicht een endorotatiebeperking gevonden.
 - Hierdoor zou de huisarts eerder aan een mogelijk heupprobleem gedacht hebben en zou de vertraging minder geweest zijn.
- De afgenomen endorotatie is een indicatie voor snelle verwijzing naar de kinderorthopeed.

Diagnosestelling:

- Men moet zowel een röntgenopname anterieur-posterieur als een Lauenstein-röntgenopname (heup in 90° flexie en maximale abductie) aanvragen wanneer men denkt aan een epifysiolyse.
- In principe doet de radioloog dit, al kan dit per ziekenhuis verschillen:
 - In het begin van een chronische variant van epifysiolyse is het lastig om aan de hand van een A/P-opname de diagnose te stellen.
 - Epifysiolyse wordt zelfs met een Lauenstein-röntgenopname in 25% van de gevallen radiologisch gemist.
- Men overlegt best laagdrempelig met een orthopeed als een kind onverklaarbare klachten van de heup en/of knie blijft behouden, ondanks het feit dat röntgenfoto's geen afwijkingen laten zien.
- Dit alles ter voorkoming van vertraging in de diagnosestelling.

Differentiaaldiagnose:

- Vermits de presentatie van epifysiolyse wisselend is, maakt dit dat de differentiaaldiagnose breed is:
- Men moet bij pijn in de heup op kinderleeftijd aan verschillende mogelijkheden denken:

- Kan gaan om een femurfractuur, idopathische chondrolyse, necrose van de heupkop (ziekte van Legg-Calvé-Perthes) of osteomyelitis.
- Kan ook gaan om stressfracturen, septische artritis of juveniele chronische artritis.
- Zowel leeftijd als klinische kenmerken en de mate van ziek zijn kunnen bijdragen aan het stellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose.
- Er zijn nog andere zeldzamere diagnoses o.a. een solitaire botcyste, osteoïd osteoom en kwaadaardige tumoren.

Behandeling en mogelijke complicaties:

- De behandeling omvat zowel bij stabiele als instabiele epifysiolyse een operatie om verdere afglijding te voorkomen.
- Het heupgewricht wordt gestabiliseerd bij middel van schroeffixatie:
 - Hierbij komen complicaties voor nl. femurkopnecrose (24-47% van instabiele epifysiolyse), femurkopinklemmingssyndroom en chondrolyse.
 - Deze complicaties komen nagenoeg alleen voor bij instabiele epifysiolyse.
- Is er sprake van acute of instabiele epifysiolyse, dan moet er binnen 24 uur



ingegrepen worden om het risico op femurkopnecrose te reduceren.

- Diagnostische vertraging zorgt voor een hoger risico op operatiecomplicaties.
- Over het algemeen zijn revalidatie of fysiotherapie niet nodig.
- De ernstige afglijdingen kunnen op de lange termijn beperkingen in de flexie en endorotatie geven.

Besluit:

- De diagnose epifysiolyse van de heupkop bij kinderen kent een diagnostische vertraging van weken tot maanden.
- Om complicaties op lange termijn te voorkomen is tijdige herkenning belangrijk.
- Men moet een epifysiolyse overwegen bij kinderen van 9 tot 16 jaar met klachten van de heup (50%), lies en/of knie en bij lichamelijk onderzoek een afwijkende endorotatie van de heup.
- Onderzoek altijd aangrenzende ipsilaterale en contralaterale gewrichten op afwijkingen.
- Voor snelle verwijzing naar de kinderorthopeed is afgenomen endorotatie van de heup een indicatie.

Huisarts & Wetenschap januari 2025 pag. 29-31.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Sociale integratie

PSMU EN LEEFSTIJL VAN ADOLESCENTEN

Adolescenten (12-19 jaar) maken in vergelijking met andere leeftijdsgroepen het meest gebruik van sociale media en de tijd die ze online doorbrengen is in het laatste decennium bijna verdubbeld.

Overweging:

- De adolescentie is een ontwikkelingsfase waarin de invloed van ouders afneemt en leeftijdsgenoten een steeds grotere rol spelen bij het bepalen van gedrag:
 - In deze context wordt de adolescentie gezien als een belangrijke periode voor de ontwikkeling van blijvende gezondheidsgewoonten.
 - Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat blootstelling aan online gedrag een aanzienlijke invloed heeft op de leefstijlgewoonten van adolescenten.
- Tijdens deze fase worden adolescenten dus gestimuleerd om zich aan de identiteit en het gedrag van hun leeftijdsgenoten aan te passen.

Maar waarom sociale media?

- Het gebruik ervan staat tegenwoordig vaak negatief in de schijnwerpers, en toch biedt het ook duidelijke voordelen:
 - De interactieve aard van sociale media maakt het mogelijk om informatie te

delen, sociale interacties met leeftijdsgenoten aan te gaan en een eigen identiteit te ontwikkelen.

- Sociale media worden naast sociale interactie ook gebruikt voor informatie en entertainment, zoals het kijken naar films en het luisteren naar muziek en podcasts.
- En toch, hoewel sociale media vele mogelijkheden bieden, worden de negatieve effecten steeds zichtbaarder, vooral bij overmatig gebruik, ook wel 'problematisch sociale media gebruik' genoemd (PSMU).
 - Over het algemeen wordt PSMU gedefinieerd als het gebruik van sociale media dat fysiologische, sociale, school- en/of werkproblemen in het leven van een persoon veroorzaakt.
 - Negatieve gevolgen van PSMU zijn bvb. concentratieproblemen, een verstoorde nachtrust, een toename van sedentair gedrag, een laag zelfbeeld en FOMO ('fear of missing out'), waarbij jongeren bang zijn om iets belangrijks te missen als ze minder of niet actief zijn op sociale media.

Criteria voor het vaststellen van PSMU:

- Het vaststellen van PSMU kan men baseren op 7 vragen uit een verkorte versie van de Compulsive internet use scale.
- Voor elk van deze vragen zijn er 5 antwoorden beschikbaar met bijbehorende score, nooit (0), zelden (1), soms (2), vaak (3) en zeer vaak (4).
- De gemiddelde score van 7 items wordt berekend en een gemiddelde score tussen 2 en 4 wordt beschouwd als een risico op PSMU.
- Het gaat om de volgende 7 vragen:
 1. Hoe vaak vind je het moeilijk om te stoppen met sociale media?
 2. Hoe vaak zeggen anderen dat je minder tijd moet besteden aan sociale media?
 3. Hoe vaak zou je liever sociale media gebruiken dan tijd doorbrengen met anderen in het echte leven?
 4. Hoe vaak voel je je onrustig gestrest of geïrriteerd als je geen sociale media kan gebruiken?
 5. Hoe vaak verwaarloos je je huiswerk om sociale media te gebruiken?
 6. Hoe vaak gebruik je sociale media omdat je je slecht voelt?
 7. Hoe vaak slaap je slecht door sociale media?



Relatie tussen leefstijl en PSMU:

- Vooral na meldingen van stijgende ongezonde leefstijlgewoonten, namelijk tijdens de COVID-19-periode, zijn de zorgen over het fysieke en mentale welzijn van adolescenten toegenomen:
 - Het percentage Nederlandse jongeren met een risico op problematisch gebruik van sociale media is volgens de Gezondheidsmonitor Jeugd gestegen van 9% in 2019 naar 13% in 2023.
 - Jongeren geven aan dat sociale media bijdragen aan problemen zoals slaapttekort (17%) en het slordig afmaken van hun huiswerk (12%).
 - Daarnaast blijkt uit cijfers van het Trimbusinstituut dat maar liefst 87% van de jongeren in het voortgezet onderwijs bijna dagelijks actief is op sociale media.
- Wetenschappelijke onderzoeken toonden zowel positieve als negatieve verbanden aan tussen gezondheidsgedrag en sociale media:
 - De algemene conclusie hierbij was dat de tijd die aan sociale media besteed wordt vaak ten koste gaat van lichaamsbeweging en slaap.
 - Een hoger gebruik van sociale media is bovendien geassocieerd met meer sedentair gedrag (een zittende of inactieve leefstijl).
- Op lange termijn kan dit leiden tot overgewicht, hart- en vaatziekten, slaapttekort, een verstoorde stofwisseling,

osteoporose en een vermindering van psychosociaal functioneren.

- Het meeste onderzoek naar de relatie tussen sociale media en leefstijl is echter in landen met een andere culturele context uitgevoerd, zoals Aziatische landen en daarom zijn resultaten van Nederlandse adolescenten een waardevolle aanvulling op de bestaande literatuur:
 - De relatie tussen sociale media en leefstijl werd in een onderzoek onder 96.919 adolescenten nagegaan.
 - Er werden gegevens verzameld met een gestructureerde vragenlijst van 43 items.
 - Deze gingen over sociodemografische kenmerken, voedings- en leefstijlfactoren, inclusief het sociale media gebruik.
 - Er werden logistische regressieanalyses uitgevoerd om de associatie tussen PSMU en leefstijlgedragingen te beoordelen, gecorrigeerd voor sociodemografische factoren.
- Uit dit onderzoek blijkt dat PSMU bij adolescenten een relatie heeft met het vaker gebruik van softdrugs, harddrugs, alcohol en tabak.
- Daarnaast bewegen ze minder, eten minder fruit en groenten, en slaan vaker het ontbijt over.
- Deze resultaten benadrukken het belang van aandacht voor PSMU, vooral omdat het

samengaat met andere ongunstige leefstijlgedragingen.

Adviezen:

- Het is dus belangrijk om dit probleem vroegtijdig te herkennen, gezien de hoge prevalentie en gezondheidsrisico's ervan.
- Het kan echter voor huisartsen een uitdaging zijn om adolescenten met PSMU te identificeren, omdat ze zelden specifiek met dit probleem op het spreekuur komen:
 - Adolescenten met klachten zoals somberheid, slaapproblemen, concentratieproblemen of overgewicht kunnen onderliggende last hebben van PSMU.
 - Daarom is het van belang om bij dergelijke symptomen te onderzoeken of PSMU een rol speelt.
- Er bestaan op dit ogenblik nog geen gevalideerde diagnostische instrumenten of officiële diagnostische criteria in de DSM-5 voor sociale media verslaving (in tegenstelling tot gameverslaving):
 - Toch kan PSMU een significante impact hebben op de gezondheid en het welzijn van jongeren.
 - Dit vergroot het risico dat het probleem onderschat wordt.
- Om een indruk te krijgen van mogelijk problematisch gebruik kan men een aantal zaken navragen:
 - Hoeveel tijd wordt er bvb. dagelijks doorgebracht op de smartphone?



- Op welke momenten van de dag worden sociale media gebruikt?
- Gaat dit ten koste van andere activiteiten, zoals slaap, huiswerk of hobby's?
- Men kan nog verder doorvragen:
 - Hoe moeilijk is het om met sociale media te stoppen?
 - Zijn en mensen uit de omgeving die aangedrongen hebben op minder gebruik?
 - Worden sociale media verkozen boven tijd doorbrengen met vrienden of familie?
 - Ontstaat er irritatie wanneer er geen toegang is tot sociale media?
- Het is ook van belang om tijdens het gesprek met kind en/of ouders te beoordelen of er kwetsbaarheidsfactoren (pesten, misbruik) een (oorzakelijke) rol spelen.
- Ouders kunnen naast jongeren ook vragen hebben over het sociale media gebruik van hun kind.
- Het Nederlands Jeugd Instituut (NJI) biedt een handreiking die ouders en zorgverleners ondersteunt in het begeleiden van jongeren bij mediagebruik:
 - De huisarts kan deze handreiking ook inzetten tijdens gesprekken met jongeren en hun ouders/opvoeders.
 - De handreiking van het NJI benadrukt het belang van open communicatie.
- Er wordt aan ouders geadviseerd om actief te luisteren en een veilige omgeving te creëren.
- Jongeren voelen zich sneller gehoord wanneer de ouders goed naar hun kind luisteren en ze zijn dan ook eerder geneigd om hun ervaringen te delen.
- Een veilige omgeving moedigt jongeren aan om open te praten over hun gebruik van sociale media en eventuele moeilijkheden.
- De handreiking bevat daarnaast praktische tips voor jongeren om hen te ondersteunen bij gesprekken met hun ouders over afspraken en regels rond schermtijd.
- Een jongere kan behoefte hebben aan een vertrouwelijk gesprek of ondersteuning bij het verbeteren van de dag structuur:
 - Er kunnen dan verschillende professionals hulp bieden zoals jeugdverpleegkundigen vanuit de jeugdgezondheidszorg, medewerkers van het wijkteam of de POH-ggz Jeugd.
 - Verwijzing naar de verslavingszorg kan men overwegen bij een ernstige verslaving.
 - Wanneer PSU leidt tot significante beperkingen in het functioneren van de jongere kan dit noodzakelijk zijn.
- De huisarts of POH-ggz Jeugd kan een integrale aanpak bieden voor PSMU door samen te werken met ouders, jongeren en relevante zorginstanties: hierbij wordt er

breed gekeken naar mogelijke oorzakelijke of onderhoudende factoren.

Besluit:

- Momenteel is het gebruik van sociale media een van de meest populaire activiteiten wereldwijd, en sinds de COVID-19-pandemie is dit gebruik nog verder toegenomen:
 - Sociale media hoeven op zichzelf geen negatieve activiteit te zijn.
 - Overmatig en ongecontroleerd gebruik kan echter leiden tot negatieve leefstijlgedragingen.
- Uit bovenstaand onderzoek blijkt dat adolescenten met een verhoogd risico op PSMU vaker een ongezonde leefstijl hebben.
- Dit risico is een onafhankelijke factor die verband houdt met middelengebruik, alcoholconsumptie, roken, ongezonde eetgewoonten en onvoldoende fysieke activiteit.
- Daarom is het voor huisartsen belangrijk om problematisch gebruik tijdig te signaleren en het mediagebruik bespreekbaar te maken met zowel de adolescent als diens ouders/opvoeders.
- Jongeren kunnen daarnaast voor verdere ondersteuning doorverwezen worden naar instanties zoals de jeugdgezondheidszorg, het wijkteam of de POH-ggz Jeugd.

Huisarts & Wetenschap februari 2025 pag. 40-42.

Met dank aan dr. Willy Storms



Endocrinologie

BIJ BIJWERKINGEN KAN MEN DE OVERSTAP DOEN VAN MIR NAAR MER

Metformine is in Nederland het meest gebruikte geneesmiddel bij de medicamenteuze behandeling van DM type II.

Het is beschikbaar onder twee vormen: metformine met directe afgifte ('kortwerkend', MIR, metformin immediate release) en met gereguleerde afgifte ('langwerkend', MER, metformin extended release).

De NHG-Standaard DM2 raadt vooralsnog het gebruik van de langwerkende vorm niet aan. Wellicht zijn er echter voldoende redenen om bij (ernstige) bijwerkingen van kortwerkende metformine de overstap naar langwerkende metformine te overwegen, iets wat ook kan helpen om de therapietrouw te verbeteren.

Beschouwing en wat cijfermateriaal:

- Ruim 1,2 miljoen mensen in Nederland hebben diabetes mellitus, waarvan ruim 90% DM type II.
- Bij de medicamenteuze behandeling is metformine in de huidige NHG-Standaard DM2 stap 1 bij mensen met een normaal verhoogd risico op hart- en vaatziekten:
 - Is er een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, dan wordt metformine als

tweede stap geadviseerd na een SGLT2-remmer.

- Bij een contra-indicatie voor een SGLT2-remmer komt metformine als tweede stap na een GLP1-receptoragonist.
- 681.700 mensen in Nederland gebruikten in 2023 metformine, het meest voorgeschreven geneesmiddel bij mensen met DM II:
 - Dit succes is toe te schrijven aan de effectiviteit, het gunstige veiligheidsprofiel en de lage kosten.
 - Verder is er de positieve invloed op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
 - Bij een dosering tussen 500 en 2000 mg: hier geldt dat een hogere dosering leidt tot een sterkere daling van het HbA1c en de nuchtere glucosewaarde.
 - Bij een dosering boven de 2000 mg: bij de meeste patiënten treedt er geen extra effect meer op.
- Het belangrijkste nadeel van metformine is dat meer dan 30% van de patiënten gastro-intestinale-(GI)-klachten ervaart, zoals buikpijn, misselijkheid, een opgeblazen gevoel en/of diarree:

- Vrouwen melden in Nederland in het eerste jaar van het gebruik vaker bijwerkingen dan mannen (40 versus 31%).
- Na 1 jaar gebruik ligt de gemiddelde daadwerkelijk gebruikte dosering iets boven de 1000 mg (vrouwen 1034 mg, mannen 1161 mg)
- Ongeveer de helft van de patiënten met bijwerkingen stopt binnen 1 jaar met metformine.
- Het advies om GI-klachten te beperken is om te starten met een lage dosering, deze geleidelijk te verhogen tot de optimale dosering (2 dd 1000 mg) en de medicatie bij de maaltijd in te nemen.
- 11,4 tot 16,1% van de metforminegebruikers is na 1 jaar gestopt, vooral omwille van GI-bijwerkingen.

Kortom:

- De in Nederland voorgeschreven kortwerkende metformine leidt dus relatief vaak tot bijwerkingen.
- Gevolg is dat de gemiddelde gebruikte dosering lager is (ongeveer de helft) dan de optimale dosering.



- Een aanzienlijke groep gebruikers stopt binnen 1 jaar met metformine.

Kortwerkende (MIR) versus langwerkende metformine (MER):

- Beide vormen zijn in Nederland verkrijgbaar, zowel MIR als MER:
 - Ze bevatten allebei metformine hydrochloride, maar ze verschillen in de farmacokinetiek.
 - Voor MIR wordt de maximale plasmaconcentratie bereikt na 2,5 uur, terwijl dit voor MER 7 uur duurt.
- MIR moet tenminste tweemaal daags bij de maaltijd ingenomen worden voor een effectieve werking.
- Bij MER volstaat een dosering eenmaal daags bij de avondmaaltijd.

Kostenramingen:

- Voor MER liggen de kosten per maand (4 euro) hoger dan voor MIR (2 euro).
- Ze liggen echter aanzienlijk lager dan die van andere middelen: SU-derivaten (6,30 euro), SGLT2-remmers (43 euro), DPP4-remmers (23 euro), GLP1-agonisten (95 euro), GLP1-GIP-agonisten (132 euro) en insuline glargine (25 euro; exclusief naalden en apparatuur voor zelfcontrole).
- Uit een budgetanalyse blijkt dat dat een overstap van MIR naar MER mogelijk in

Nederland kan leiden tot een besparing van 2 miljoen euro over 3 jaar, o.a. door uitstel van gebruik van duurdere glucoseverlagende middelen.

Effectiviteit en bijwerkingen:

- Twee recente meta-analyses van RCT's tonen geen relevante verschillen in effectiviteit (HbA1c en glucosedaling) en GI-bijwerkingen tussen MIR en MER:
 - Een aantal RCT's toont echter wel meer bijwerkingen bij kortwerkende metformine.
 - Er werd in deze onderzoeken gebruikgemaakt van gestandaardiseerde vragenlijsten om klachten en bijwerkingen te registreren.
 - In 1 RCT was de follow-up langer.
- Het percentage patiënten dat GI-klachten rapporteerde, bleek in een retrospectief cohortonderzoek onder 471 patiënten die in de afgelopen jaren gestart waren met MIR (n = 158) of MER (n = 310) vergelijkbaar (11,44% voor MIR versus 11,9% voor MER).
- Opmerkelijk was het feit dat bij patiënten in de MER-groep die eerder behandeld waren met MIR, het percentage patiënten met GI-klachten daalde van 26,3 naar 11,7% (p = 0,0006), en het percentage patiënten met diarree verminderde van 18,1 naar 8,3% (p = 0,0084).

- Heel wat RCT's die de effectiviteit en bijwerkingen van MIR versus MER onderzoeken, hebben beperkingen door een korte follow-up, terwijl GI-bijwerkingen juist op de langere termijn als meer belastend ervaren worden:
 - Klachten en bijwerkingen worden daarnaast vaak niet uniform verzameld.
 - Gestandaardiseerde vragenlijsten worden slechts incidenteel ingezet.
- Advies is om voor onderzoek naar 'metformine-intolerantie' de internationaal veel gebruikte 'Gastro-intestinal Symptom Rating Scale' aan te wenden:
 - De onderzoeken naar het verschil tussen MIR en MER hebben daarnaast vaak een retrospectieve opzet.
 - Hoewel dit methodologische risico's met zich meebrengt, heeft het als voordeel dat de follow-up langduriger is en het direct inzicht geeft in de dagelijkse praktijk.

Therapietrouw:

- Onderzoek hiernaar bij glucoseverlagende medicatie toont aan dat deze bij metformine het laagst is, waarschijnlijk door GI-bijwerkingen:
 - Een minder goede therapietrouw leidt tot een slechtere glykemische instelling;
 - De eenmaaldaagse dosering van MER biedt de mogelijkheid om zowel de



therapietrouw als de glykemische instelling te verbeteren;

- Retrospectief onderzoek onder patiënten die hun eerste behandeling met MIR of MER startten, laat zien dat de therapietrouw in de MER-groep significant hoger was (80 versus 72%, $p < 0,0001$):
 - In de (kleine) groep patiënten die in de onderzoeksperiode overstapte van MIR naar MER, nam de therapietrouw toe van 62% naar 81% ($p < 0,0001$).
 - Het HbA1c daalde van 9,1 naar 8,4% ($p = 0,07$).
- Therapietrouw is een belangrijke factor bij het voorkomen van complicaties.
- Er werden in een prospectief onderzoek onder 775 patiënten met DM II aanzienlijk lagere jaarlijkse zorgkosten (8,6-28,9%) gerelateerd aan elke 10% verbetering van de therapietrouw bij glucoseverlagende medicatie.

Besluit:

- De kortwerkende variant (MIR) is bij het starten van een behandeling met metformine een goede eerste keuze, bij voorkeur in een lage aanvangsdosering en met een geleidelijke opbouw om GI-bijwerkingen te voorkomen.
- Is een optimale dosering van kortwerkende metformine niet mogelijk door GI-

bijwerkingen, dan kan een proefbehandeling met langwerkende metformine, zoals recent onderzocht is, overwogen worden:

- Deze overstap kan ook bij twijfel over de therapietrouw overwogen worden.
- Dit is in lijn met de Britse NICE-guideline.
- De gunstige effecten van een behandeling met metformine worden op deze manier beter benut en het is minder snel nodig om veel duurdere geneesmiddelen in te zetten bij de behandeling van DM II.

Huisarts & Wetenschap januari 2025 pag. 23-24.

Met dank aan dr. Willy Storms



Infectieziekten

THE WHO BACTERIAL PRIORITY PATHOGENS LIST 2024: A PRIORITISATION STUDY TO GUIDE RESEARCH, DEVELOPMENT, AND PUBLIC HEALTH STRATEGIES AGAINST ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Introduction

The emergence and spread of antimicrobial resistance (AMR) threaten the effective prevention and treatment of an ever-increasing range of infections caused by bacteria, parasites, viruses, and fungi. Among all AMR pathogens, antibiotic-resistant pathogens are associated with the highest burden and health-care costs. In 2019, antibiotic-resistant infections caused an estimated 1.27 million deaths (95% CI 0.86–1.91) globally, disproportionately affecting low-income and middle-income countries. A systematic analysis estimated that 4.71 million deaths (95% uncertainty interval 4.23–5.19) were associated with bacterial AMR in 2021, including 1.14 million deaths (1.00–1.28) attributable to bacterial AMR.

In response to the AMR threat, WHO introduced the Global Action Plan on Antimicrobial Resistance in 2015. Subsequently WHO launched its first Bacterial Priority Pathogens List (BPPL) in 2017, which had the aim of guiding the research and development of new antibacterials and was established based on pathogen resistance profiles, public health impact, and the need for new treatments. This list featured 25 antibiotic-resistant pathogens

streamlined into 13 families across three priority tiers: critical, high, and medium. Since its development, the WHO BPPL has directed research and development efforts toward pressing AMR challenges, and has guided AMR surveillance and other prevention and control efforts.

Research in context

Evidence before this study:

Antimicrobial resistance (AMR), largely fuelled by antibiotic resistance, is an escalating global health threat. WHO has long recognised this challenge, notably through the 2015 WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance and the development of the 2017 WHO Bacterial Priority Pathogens List (BPPL), which has since provided a key framework for guiding research and development, AMR surveillance, and public health strategies. Since the release of the 2017 BPPL, 13 new antibiotics have been authorised. However, AMR continues to emerge, with many pathogens now showing resistance to most newer antibiotics. As AMR evolves, so too must global understanding and priorities. Since 2017, new evidence and data have become available, deepening our knowledge of AMR trends and the shifting landscape of resistance. This ongoing

progression necessitates an update to the original BPPL to better address the current challenges posed by resistant bacteria. This study presents the updated 2024 WHO BPPL, which addresses limitations of the 2017 WHO BPPL and incorporates the latest global data on AMR. To understand the existing evidence before this study and inform this update, we conducted a targeted literature search of PubMed and Google Scholar for studies published between Jan 1, 2017, and Nov 30, 2022, using the following search terms: “priority list AND infections”, “priority list AND resistance”, and “R&D AND priority AND bacteria”, combined with “antibiotic AND priority AND infections OR bacteria”. No limitations were placed on the type of publication or language. This search identified seven relevant publications, including the 2017 WHO BPPL report, a systematic analysis of the global burden of bacterial AMR infections in 2019, and five national priority pathogen lists. These publications informed the preliminary selection of bacterial pathogens for this prioritisation study.

Added value of this study:

Building on the methodology and data used in the development of the 2017 WHO BPPL, the



2024 WHO BPPL introduces substantial revisions, leveraging more robust quantitative data to evaluate pathogens based on disease burden, resistance trends, and public health impact. It also incorporates qualitative criteria, such as preventability, transmission dynamics, and treatability, emphasising disparities in pathogen burden and access to treatment between high-income countries and low-income and middle-income countries. Compared with the 2017 iteration, the list introduces additional pathogens and reclassifies others, now emphasising the disproportionate burden of community-acquired infections in resource-limited settings.

Implications of the evidence:

The 2024 BPPL underscores the persistent threat of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria and emerging resistance to newer antibiotics. The list introduces additional pathogens and reclassifies others, emphasising the disproportionate burden of community-acquired infections (eg, rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and fluoroquinolone-resistant *Salmonella* and *Shigella* spp) in low-income and middle-income countries. The findings reinforce the urgent need for sustained research and development investments, international collaboration, and multifaceted interventions, including new antibiotics, vaccines, enhanced surveillance, infection prevention, and expanded water, sanitation, and hygiene initiatives, particularly in resource-limited

settings. The 2024 BPPL highlights the need for innovation—not only in drug development but also in diagnostics, treatment strategies, and scalable public health solutions—to combat AMR effectively. This updated list provides a robust, evidence-based framework to guide and prioritise global efforts against AMR.

In the 7 years since the release of the initial WHO BPPL, 13 new antibiotics targeting bacterial priority pathogens have been authorised, many of which have been listed in the WHO Essential Medicines List. Additionally, pretomanid, which was approved in 2019, has been recommended by WHO as part of a novel regimen to treat multidrug-resistant and rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

Despite this progress, AMR continues to evolve, with complex resistance patterns emerging, including resistance to most newer antibiotics. Concerningly, investments in research and development, prevention, and control remain insufficient.

To ensure ongoing impact and relevance, WHO has developed an updated BPPL that integrates the latest data on AMR, addresses limitations from the 2017 list, and considers the broader public health impacts of pathogens. This Article outlines the methodology and results of the 2024 update of the WHO BPPL, discussing implications, study limitations, and proposed

directions for future AMR research, interventions, and policy.

Methods

Expert selection:

Two expert groups participated in the update. The first group, the WHO BPPL Advisory Group, was selected through an open call for experts conducted from July 16 to Sept 1, 2021. From 120 applications received, 23 experts were selected, representing all six WHO regions. The group size was limited to less than 25 per WHO guidance, to facilitate more effective consensus-building and conflict management, with additional input from observers and a second survey group. The selection process ensured gender balance, geographical diversity, and a range of professional backgrounds and expertise, with regular conflict-of-interest assessments conducted in line with WHO standards. These experts were involved in every stage of the process, including protocol updates, pathogen inclusion and exclusion decisions, criteria definitions and selection, and pathogen ratings based on the established criteria.

The second group comprised 100 AMR experts, including the 23 WHO BPPL Advisory Group members. The additional experts were invited to ensure an adequate number of participants, diverse disciplinary backgrounds, and balanced geographical and gender representation for the final survey. This broader group completed the



preferences survey used to determine the relative weights of the criteria.

Study design:

The update followed the same multicriteria decision analysis (MCDA) approach used in 2017. MCDA is a scientific decision-making method that evaluates alternatives based on multiple criteria, enabling systematic and transparent decision making and regular updates as new evidence or threats emerge. A key advantage of the method is that it integrates quantitative evidence and expert judgement to evaluate and rank alternatives in complex decision-making situations. The process involved four main steps: (1) selecting the bacterial pathogens to be ranked and criteria to assess them; (2) synthesising evidence to rate each pathogen against the criteria selected; (3) conducting a preferences survey to weight criteria and compute rankings; and (4) performing stability assessments through subgroup and sensitivity analyses.

Pathogen selection:

To understand the existing evidence before this study and inform the selection of the pathogens for the update, we conducted a targeted literature search of PubMed and Google Scholar from Jan 1, 2017, to Nov 30, 2022, using the following search terms: “priority list AND infections”, “priority list AND resistance”, and “R&D AND priority AND bacteria”, combined with “antibiotic AND priority AND infections OR

bacteria”. No limitations were placed on the type of publication or language. This search identified seven relevant publications, including the 2017 WHO BPPL, a 2019 systematic analysis of the global burden of AMR, and five national priority pathogen lists. These publications informed the preliminary selection of bacterial pathogens for this prioritisation study.

Consensus on the pathogens to prioritise was achieved using a modified Delphi approach, involving a survey administered to the BPPL Advisory Group experts via the REDCap application and informed by expert discussions. Five pathogens from the 2017 WHO BPPL were removed based on evidence and consensus: clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*, fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* spp, penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*, third-generation cephalosporin-resistant *Providencia* spp, and vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Four new combinations were added to the updated list, including rifampicin-resistant *M tuberculosis*, resulting in 24 antibiotic-resistance phenotypes.

Development of assessment criteria:

In 2017, ten criteria were selected to assess and rank the pathogens, adhering to MCDA best practices for criteria selection, which emphasise completeness, non-redundancy, and preference independence. These criteria comprised three quantitative measures—mortality, prevalence, and 10-year resistance trends—and seven

qualitative measures, including health-care and community burden, preventability, and treatability. For the 2024 update, the criteria were substantially revised and streamlined into eight measures to address gaps, incorporate lessons learned, and integrate new data. Quantitative measures were expanded to include mortality (case-fatality ratios), years lived with disability (YLD), incidence, and 10-year resistance trends, reflecting the availability of more granular and reliable data on both fatal and non-fatal AMR disease burdens. The definitions and scoring indices for the qualitative criteria—preventability, transmissibility, treatability, and antibacterial pipeline status—were also revised to enhance consistency and rigour in their application. These refinements were finalised through a collaborative process involving a WHO steering group and the WHO BPPL Advisory Group, with expert opinion supplementing literature-based evidence where necessary. Table 1 provides a summary of these criteria, their definitions, scoring systems, and levels.

The levels for each criterion were determined using a combination of quantitative and qualitative evidence. Quantitative criteria (ie, mortality, incidence, non-fatal health burden, and trends in resistance) were defined using numerical scaling based on thresholds derived from a comprehensive review of available empirical literature and data. Qualitative criteria (ie, transmissibility, preventability, treatability,



TABLE 1: CRITERIA DEFINITIONS AND SCORING SYSTEMS	
Description	
Mortality	
Definition	Case-fatality ratio (%)—ie, the pooled prevalence of all-cause mortality among patients with infections caused by antibiotic-resistant bacteria
Scoring system	
High	>30%
Medium-high	21–30%
Medium	11–20%
Medium-low	5–10%
Low	<5%
Incidence	
Definition	Global incidence of cases of infection caused by antibiotic-resistant bacteria per million population (all ages, all sexes)
Scoring system	
High	>10 000 cases per million population
Medium-high	5001–10 000 cases per million population
Medium	1001–5000 cases per million population
Medium-low	100–1000 cases per million population
Low	<100 cases per million population
Non-fatal health burden	
Definition	YLDs per million population, including all ages and all sexes, attributable to infections by antibiotic-resistant bacteria
Scoring system	
High	>1.5 YLDs per million population
Medium-high	1.1–1.5 YLDs per million population
Medium	0.51–1 YLDs per million population
Medium-low	0.11–0.5 YLDs per million population
Low	≤0.1 YLDs per million population
Trends in resistance	
Definition	10-year trend in resistance rate, defined as the percentage of antibiotic-resistant bacteria out of the total number of isolates tested
Scoring system	
Level 5	Increasing trend in three or more WHO regions (or in most regions with data)
Level 4	Increasing trend in two WHO regions
Level 3	Increasing trend in one WHO region
Level 2	Stable trend in all WHO regions

Level 1	Significantly decreasing trend in at least one WHO region, with no increase in the others
Transmissibility	
Definition	Evidence of transmission of the antibiotic-resistant bacteria among different pathways in two distinct domains: (1) outbreak capability (human-to-human transmission in health-care or community settings); and (2) transmission potential between humans and animal, food, and environmental compartments
Scoring system	
High	Well documented outbreak capability and high transmission potential (defined as the capability of spreading between humans and across other One Health compartments)
Medium-high	Well documented outbreak capability and moderate transmission potential; or moderately documented outbreak capability and high transmission potential
Medium	Poorly documented outbreak capability and high transmission potential; well documented outbreak capability and low transmission potential; or moderately documented outbreak capability and moderate transmission potential
Medium-low	Moderately documented outbreak capability and low transmission potential; or poorly documented outbreak capability and moderate transmission potential
Low	Poorly documented outbreak capability and low transmission potential
Preventability	
Definition	The existence and effectiveness of preventive measures in containing the transmission of the antibiotic-resistant bacteria and reducing disease burden according to two distinct aspects of preventability: (1) individual-based infection prevention and control measures (including hand hygiene and standard and transmission-based precautions); and (2) community-based infection prevention and control measures (including vaccination, water, sanitation, and hygiene, access to health services, and food safety)
Scoring system	
High	>5 points
Medium-high	5 points
Medium	4 points
Medium-low	3 points
Low	<3 points



Scoring criteria	
Infection prevention and control measures	Effective and sufficient (2 points); recommended, existing, and effective (1 point); or not universally recommended due to low efficacy or feasibility (0 points)
Decolonisation or chemoprophylaxis	Existing and effective (2 points); existing and partly effective or restricted to patients at high risk (1 point); or not existing or ineffective (0 points)
Public health interventions in the community	Existing and effective, or not needed (2 points); existing and partly effective (1 point); or not existing or ineffective (0 points)
Treatability	
Definition	Composite criterion encompassing number of molecules listed in the guidelines, their efficacy ranking (first or lower lines of treatment vs last resort), safety profile, availability of oral or OPAT formulation, presence of paediatric formulation, concomitant resistance, and cost
Scoring system	
High	>12 points
Medium-high	10–11 points
Medium	8–9 points
Medium-low	6–7 points
Low	≤5 points
Scoring criteria	
Number of first-line options recommended by evidence-based guidelines	One antibiotic class (2 points); or two or more antibiotic classes (2 points per option)
Concomitant resistance reported for first-line option	>20% (–1 point per option); or ≤20% (0 points)
Availability of alternative options for the most typical infectious syndrome	No option available, or options available but with a poor toxicity profile, or option available but recommended only in combination (–1 point); options available with a fair toxicity profile, recommended in monotherapy, but with co-resistance >20% (0 points); or at least one alternative available with a fair toxicity profile, recommended also in monotherapy, and with co-resistance ≤20% (1 point)
Formulations	Availability of oral options (1 point); availability of OPAT option (1 point); or available options approved or tested for paediatric population (1 point)

Accessibility	High cost (–1 point); or low cost (0 points)
Antibacterial pipeline	
Definition	Extent to which the antibacterial pipeline, both currently and over the next 5–7 years, can effectively meet the clinical needs for treating each antibiotic-resistant bacterium; the criterion considers the number of newly approved antibiotics in the last 5–7 years, as well as the number of candidates in the clinical developmental pipeline that meet WHO innovation criteria (such as new chemical classes, novel targets, and absence of cross-resistance), and it also evaluates the availability of oral formulations for both the new candidates and those under development
Scoring system*	
Unlikely	The pathogen has few or no potential active candidates in phase 1–3 according to WHO clinical pipeline analyses from July, 2017 to Nov, 2021; the pathogen has few or no candidates with ongoing MAAs or NDAs; or the pathogen had very few or no newly approved antibiotics between July, 2017 and Dec, 2022
Possible	The pathogen has one or more potential active candidates in phase 1–3 according to WHO clinical pipeline analyses from July, 2017 to Nov, 2021; the pathogen has one or more candidates with ongoing MAAs or NDAs; or the pathogen had one or more newly approved antibiotics between July, 2017 and Dec, 2022
Likely	The pathogen has a robust pipeline with multiple potential active candidates in phase 1–3 according to WHO clinical pipeline analyses from July, 2017 to Nov, 2021; or the pathogen has multiple candidates with ongoing MAAs or NDAs

and antibacterial pipeline) were defined using ordinal scales and assessed through scoring indices. These assessments were informed by available evidence and, when needed, supplemented by expert consensus. The relative weights of these criteria were subsequently defined through a PAPRIKA survey, ensuring a systematic and participatory approach to prioritisation. Table adapted from the 2024 WHO BPPL report.¹⁵ BPPL= Bacterial Priority Pathogens List. MAA=market authorisation application. NDA=new drug application. OPAT=outpatient parenteral antibiotic therapy. PAPRIKA=Potentially All Pairwise Rankings of All Possible Alternatives. YLDs=years lived with disability.



* Points were assigned according to a scoring system based on number of newly approved antibiotics (2017–22), number and novelty of pipeline candidates (based on WHO innovation criteria), and availability of oral formulations; point totals were used to assign pathogens to the categories of unlikely, possible, or likely based on predefined thresholds, as described in the WHO BPPL report.

Evidence and data synthesis:

In line with the MCDA approach, evidence was reviewed to evaluate the 24 pathogens on the eight defined criteria. The main data sources included systematic literature reviews (for mortality and transmissibility criteria), the empirical data used in 2019 and 2021 systematic analyses of the global burden of AMR (for incidence and non-fatal burden), 23 national and international surveillance systems (for the 10-year AMR trends), 91 treatment and prevention guidelines (for preventability and treatability), and data from the WHO analysis of the antibacterial pipeline. Quantitative data were synthesised through partially Bayesian multilevel models, considering the heterogeneity between countries (when possible with available data), or alternatively through meta-analytical pooling of prevalence data and weighted logistic regression, with subgroup analyses by country income (World Bank income level) and WHO region. Statistical analyses were done using R software (version 4.2.2). Qualitative criteria ratings were initially

informed by literature reviews and subsequently finalised through expert discussion and consensus by the WHO BPPL Advisory Group. This process aimed to address major evidence gaps with expert input. Details on data sources, a summary of the data synthesis, and data gaps are available in the WHO BPPL 2024 report. Examples of bacterial pathogen assessments conducted using the MCDA approach, based on the eight criteria, are summarised in the appendix.

Determination of criteria weights (preferences survey):

A blinded preferences survey employing the Potentially All Pairwise Rankings of All Possible Alternatives (PAPRIKA) method was used to determine the criteria weights, similar to the approach taken in the 2017 WHO BPPL. The survey was sent to 100 experts across all six WHO regions, ensuring diversity in geography, gender, and expertise. Survey creation, data collection, distribution, and analysis were supported by the dedicated MCDA software 1000minds. Based on the experts' responses, the software attributed a different weight to each criterion, allowing pathogens to be scored on a range from 0% to 100%. Subgroup analyses by participants' expertise, geographical origin, and country income level were also done using the same software. Two repeated questions were presented to each participant during the survey to assess their consistency.

Final list categorisation and presentation:

Pathogens scoring above the 75th percentile were classified as critical, those between the 25th and 75th percentiles as high, and those below the 25th percentile as medium. To streamline the presentation of results, pathogens with multiple resistance patterns within the same species or order were consolidated and ranked based on the highest position of any pathogen within that species or order. For example, different carbapenem-resistant Enterobacterales ranked first, fifth, and twelfth were grouped and assigned to the first position.

Ranking stability assessment:

Spearman's rank correlation and Kendall's coefficient of concordance were used to assess agreement among participants and to evaluate variations in the relative importance of the criteria and bacterium ranking due to differences in participants' backgrounds. A sensitivity analysis evaluated consistency, expertise, country income, and geographical location to identify potential variations in weights assigned to each criterion. The statistical significance of such differences between groups was assessed using a MANOVA and post-hoc Tukey's differences. $p < 0.05$ was considered significant for all analyses.

Results

The preferences survey was conducted from April 6 to May 16, 2023. Of the 100 experts invited to participate, 78 completed the survey



and one completed the survey without providing full personal details; the remaining 21 incomplete responses were excluded. The participants included 24 women (30%), 54 men (70%), and 52 (66%) participants were aged 51–71 years. Geographically, 26 experts (33%) were from the WHO European Region, 23 (29%) from the Americas, ten (13%) from Africa, nine (11%) from the Western Pacific, seven (9%) from South-East Asia, and three (4%) from the Eastern Mediterranean. By income level, 46 (58%) were from high-income countries, 17 (22%) from upper-middle-income countries, and 15 (19%) from low-income or lower-middle-income countries. Professionally, 32 (41%) were clinicians, 23 (29%) microbiologists, and 24 (30%) experts in public health, epidemiology, or pharmaceuticals. Participants answered a median of 43 (IQR 33–52) pairwise comparison questions each. A strong consensus emerged on the final pathogen rankings, with a Spearman's rank correlation coefficient of 0.9 and Kendall's coefficient of concordance of 0.9. The consistency checks revealed that 50 (63%) experts answered both repeated questions correctly (consistently), 18 (23%) answered one incorrectly, and 11 (14%) answered both incorrectly.

Figure 1 shows the mean weights assigned to each criterion based on the 79 experts who completed the preferences survey. Three criteria—treatability, mortality, and the 10-year

trend in resistance—accounted for 48% of the total weight. Compared with the overall group of 78 experts (excluding one participant who did not provide personal information), experts from low-income or lower-middle-income countries assigned less weight to treatability (17% vs 21% overall) and pipeline (6% vs 8% overall), but assigned more weight to mortality (17% vs 16% overall) and incidence (14% vs 11% overall). A geographical analysis mirrored these income-related differences ($p=0.025$ from MANOVA), particularly between the European and African regions.

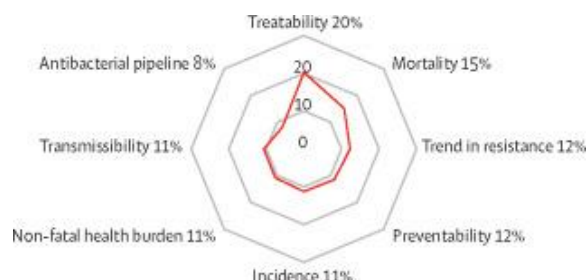


Figure 1: Mean criteria weights from the global preferences (PAPRIKA) survey

To enhance the validity of the results, we computed the final pathogen ranking by subgrouping participants based on their expertise, geographical location, income levels, and consistency. No significant variations were observed in any subgroups or in the sensitivity analysis in which participants with fewer than one consistent response were excluded.

Figure 2 presents the final ranking of antibiotic-resistant bacteria in the 2024 WHO BPPL. Total scores for the 24 pathogens ranged from 84% for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (top-ranked) to 28% for penicillin-resistant group B streptococci (bottom-ranked). Among Gram-positive bacteria, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (69%) and methicillin-resistant *S aureus* (MRSA; 59%) were the highest ranked. Among the bacteria commonly responsible for community-acquired infections, fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi (*S Typhi*; 71%), *Shigella* spp (70%), and *Neisseria gonorrhoeae* (64%) ranked highest.

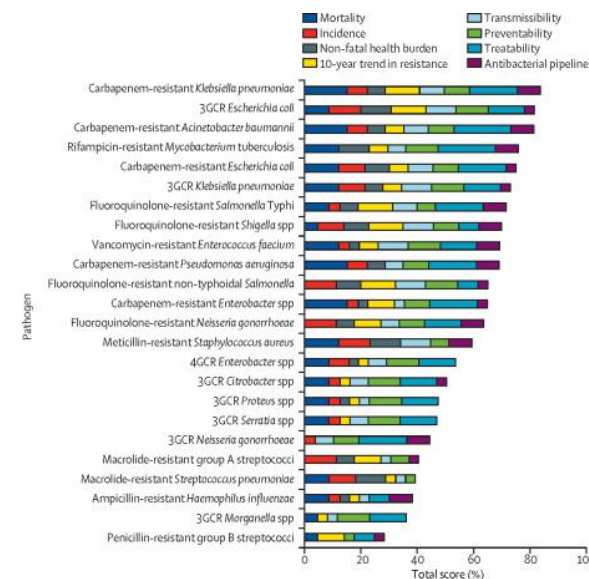


Figure 2: Final ranking of antibiotic-resistant bacteria in the 2024 WHO BPPL





Figure 3: Comparative overview of WHO BPPL, 2017 versus 2024

TABLE 2: COMPARATIVE OVERVIEW OF BACTERIAL PATHOGEN PRIORITY TIERS, 2017 VERSUS 2024		
	2017	2024
Critical priority	Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant; Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant; Enterobacteriaceae, third-generation cephalosporin-resistant	A baumannii, carbapenem-resistant; Enterobacterales, third-generation cephalosporin-resistant; Enterobacterales, carbapenem-resistant; Mycobacterium tuberculosis, rifampicin-resistant*
High priority	Enterococcus faecium, vancomycin-resistant; Staphylococcus aureus, methicillin-resistant, vancomycin intermediate and-resistant; Helicobacter pylori, clarithromycin-resistant; Campylobacter spp, fluoroquinolone-resistant; salmonellae, fluoroquinolone-resistant; Neisseria gonorrhoeae, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant	Salmonella enterica serotype Typhi, fluoroquinolone-resistant; Shigella spp, fluoroquinolone-resistant; E faecium, vancomycin-resistant; P aeruginosa, carbapenem-resistant; non-typhoidal Salmonella, fluoroquinolone-resistant; N gonorrhoeae, third-generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant; S aureus, methicillin-resistant
Medium priority	Streptococcus pneumoniae, penicillin non-susceptible; Haemophilus influenzae, ampicillin-resistant; Shigella spp, fluoroquinolone-resistant	Group A streptococci, macrolide-resistant; S pneumoniae, macrolide-resistant; H influenzae, ampicillin-resistant; group B streptococci, penicillin-resistant

Pathogens are streamlined by family or order and categorised into three priority tiers.

* Rifampicin-resistant M tuberculosis was included after an independent analysis with parallel criteria and subsequent application of the multicriteria decision analysis matrix.



The final WHO BPPL 2024 list was categorised into three priority tiers: critical, high, and medium (table 2). These groupings and their interpretation were finalised with input from the WHO BPPL Advisory Group and relevant WHO programmes. Based on this categorisation, the critical tier includes carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant and third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales, and rifampicin-resistant *M tuberculosis*. The high-priority tier features fluoroquinolone-resistant *S Typhi* and *Shigella* spp, vancomycin-resistant *E faecium*, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, fluoroquinolone-resistant non-typhoidal *Salmonella*, *N gonorrhoeae* (third-generation cephalosporin resistant or fluoroquinolone resistant, or both), and MRSA. The medium-priority tier encompasses macrolide-resistant group A streptococci and *S pneumoniae*, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, and penicillin-resistant group B streptococci (table 2). Figure 3 compares the 2024 WHO BPPL with the 2017 WHO BPPL.

Discussion

The 2024 WHO BPPL is a prioritised list of bacterial pathogens, developed using current evidence and expert input through the MCDA method, to guide research and development of antibacterials and other public health interventions. The prioritisation highlights that several pathogens remain top priorities, while others have shifted in ranking, underscoring the

evolving nature of the AMR threat and the need for regular evaluation of priorities.

Despite advancements in antibacterial research and development since 2017, antibiotic-resistant Gram-negative pathogens remain a critical priority. They are associated with a substantial burden globally, mostly in low-income and middle-income countries. Their diverse resistance mechanisms, ability to transfer genes horizontally, and persistence in health-care environments further complicate control efforts. Of particular concern is their increasing resistance to the small number of last-resort antibiotics. The persistence of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria on the WHO BPPL emphasises the need for innovative and targeted research and development approaches to tackle complex resistance mechanisms, such as OXA-type β -lactamases and metallo- β -lactamases. Addressing this challenge requires overcoming considerable scientific, economic, and market barriers. Approaches should prioritise sustained research and development investments and innovative financing mechanisms to drive the development of new antimicrobials, including both push mechanisms (eg, grants, subsidies, and public-private partnerships to reduce the costs and risks associated with early-stage research and development) and pull mechanisms (eg, market entry rewards, advanced market commitments, and patent buyouts to reward successful innovations).

Equally important are strengthened prevention efforts, including improvements in and equitable access to health-care systems, robust infection prevention and control measures, and vaccination. A recent analysis estimated that investing in health-care quality and the equitable introduction of new antimicrobials for Gram-negative bacteria could avert up to 92 million AMR-related deaths by 2050. A comprehensive strategy is essential for addressing the diverse needs of populations and to align with WHO's strategic and operational priorities for tackling drug-resistant bacterial infections. This approach was reinforced by the high-level political declaration on AMR at the 79th UN General Assembly in 2024, where global leaders committed to ambitious targets, including the goal to reduce AMR-related deaths by 10% by 2030, with a strong emphasis on a multidimensional response and multisectoral collaboration.

The 2024 WHO BPPL categorises third-generation cephalosporin-resistant Enterobacterales separately from carbapenem-resistant Enterobacterales to highlight their distinct challenges and need for tailored responses. Infections due to extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales are associated with a substantial burden and increased health-care costs, particularly in low-income and middle-income countries. Bloodstream infections associated with third-generation cephalosporin-resistant



Enterobacterales (ie, *Escherichia coli*) are recognised under the UN Sustainable Development Goals as part of the AMR indicator 3.d.2. In low-income settings, inadequate health-care capacity, inappropriate antibiotic use (including use of last-resort agents), and limited access to essential antibiotics and diagnostics create a feedback loop that exacerbates the burden of these pathogens and accelerates AMR. Addressing these priority pathogens requires strengthening infection prevention and control measures, improving equitable access to effective antibiotics, and enhancing stewardship programmes to break this cycle.

The 2024 WHO BPPL highlights increased prioritisation of community-acquired pathogens (ie, those acquired outside of health-care settings), reflecting newly available data and a growing recognition of their substantial burden, particularly in resource-limited settings. For example, rifampicin-resistant *M tuberculosis* is now in the critical priority category, highlighting its challenges compared with drug-susceptible *M tuberculosis*, including complexities in diagnosis, high treatment costs, and problems with drug toxicity. The emergence of *M tuberculosis* strains resistant to newer core drugs such as bedaquiline, in addition to poor access to diagnostics, highlight the urgent need for research and development investments and strengthened public health responses.

Other community-acquired pathogens, such as fluoroquinolone-resistant *Salmonella* (typhoidal and non-typhoidal) and *Shigella* spp, have risen in the rankings in the 2024 WHO BPPL versus the 2017 version, probably due to the large disease burden and increasing resistance of these pathogens in low-income and middle-income countries. This growing focus emphasises the need to expand AMR strategies beyond the development of new medicines to include innovations in prevention, such as vaccine development and coverage. Ensuring equitable access to quality care and investing in water, sanitation, and hygiene (WASH) infrastructure are fundamental for controlling these pathogens and communicable diseases overall. In 2021, over 2 billion people did not have access to safely managed drinking water services, and more than 4.5 billion people—over half of the global population—lacked safely managed sanitation services or were not fully covered by essential health services.

Another notable update in the 2024 WHO BPPL is the reclassification of carbapenem-resistant *P aeruginosa* from critical to high. This downgrade might reflect observed decreases in resistance trends in at least one WHO region, and aligns with other estimates, such as the US Centers for Disease Control and Prevention 2019 list, which categorises carbapenem-resistant *P aeruginosa* as “serious” rather than “critical”. Although the overall burden of carbapenem-resistant *P aeruginosa* is lower than that of other critical

Gram-negative pathogens, it remains an important concern in some populations and regions, particularly where resistance mechanisms are more prevalent. Therefore, reclassification to high priority does not lessen the urgency for sustained and targeted investments in research and development, which remain essential to develop effective treatments and diagnostics for carbapenem-resistant *P aeruginosa* infections.

Several pathogens, including MRSA, remain in the high priority category. Despite its considerable global burden, MRSA's ranking reflects its designation as highly treatable in the MCDA assessment. However, inequitable access to treatments and prevention measures continues to exacerbate its burden, especially in resource-limited settings, and must be urgently addressed to mitigate the threat of MRSA and reduce global disparities. Another pathogen that remains in the high priority category is vancomycin-resistant *E faecium*. While often an asymptomatic coloniser, vancomycin-resistant *E faecium* can cause severe opportunistic infections, including endocarditis and bacteraemia. The emergence of vancomycin-resistant *E faecium* is driven by multiple factors. The horizontal transfer of *vanA* and *vanB* gene clusters via plasmids facilitates the spread of resistance, and the global dissemination of clonal complex 17 (CC17) strains, which are often multidrug resistant, significantly contributes to the prevalence of vancomycin-



resistant *E faecium* in health-care settings; the epidemiology is further complicated by the potential for animal-to-human transmission. Compounded by limited access to molecular diagnostics and effective treatments, these factors underscore the increasing importance of vancomycin-resistant *E faecium* as a nosocomial pathogen.

Antibiotic-resistant *N gonorrhoeae* was also categorised as high priority given its increasing burden and resistance to available treatments, which pose a substantial public health threat. The burden is particularly high among women, many of whom face stigma for seeking related health care. These infections are often asymptomatic, making early detection and treatment challenging, which poses risks for complications such as infertility and facilitates the spread of the infection. Perinatal exposure to antibiotic-resistant *N gonorrhoeae* can also put neonates at risk for severe complications, such as gonococcal sepsis and blindness. Addressing antibiotic-resistant *N gonorrhoeae* requires a multifaceted approach, including innovative new medicines and prevention measures, equitable access to effective screening tools and antibiotics, and strategies to mitigate stigma, raise awareness, and establish robust monitoring systems.

Other notable additions to the WHO BPPL include macrolide-resistant group A streptococci, penicillin-resistant group B streptococci, ampicillin-resistant H influenzae,

and macrolide-resistant *S pneumoniae*. Each of these pathogens poses distinct challenges, particularly among populations at increased risk—such as young children, older adults, immunocompromised individuals, and those with underlying health conditions—especially in low-income and middle-income countries. The emergence of resistance in these organisms complicates effective treatment and control, heightening the risk of severe outcomes such as sepsis. Despite the availability of effective vaccines against some of these pathogens, regional disparities in coverage persist (eg, 83% coverage in the WHO European Region for *S pneumoniae* versus 23% in the WHO Western Pacific Region). This disparity highlights the need for improved access to and affordability of these lifesaving tools, especially in resource-limited settings.

Several important considerations should be noted regarding the WHO BPPL. The global list is not exhaustive and should be carefully contextualised to address local infection burdens, health inequities, and specific research and development gaps. While the list is primarily intended to inform research and development priorities, we recognise that addressing AMR requires a comprehensive approach. Therefore, relevant parties are encouraged to adapt the list as appropriate to guide other AMR interventions, including investments in prevention, access to medicines, surveillance, WASH, and community health

infrastructure. It is important, however, to bear in mind that the assumptions underlying the list are primarily focused on research and development and should be carefully considered when applied to other areas.

Limitations of this analysis include some data gaps, particularly in regions with insufficient surveillance, which impact the assessments of mortality, incidence, and resistance trends. These gaps emphasise the need for improved global surveillance platforms powered by emerging technologies, such as artificial intelligence, which could provide real-time insights into resistance trends and disease burden, and guide data-driven interventions. The study's reliance on pooled and potentially outdated data further complicated evaluations. The prioritisation did not account for individual resistance mechanisms (or genotypes) in the final ranking and presentation of pathogens. There were some limitations in assessing transmissibility and preventability, including overlooking important nuances in transmission routes, particularly for airborne pathogens such as rifampicin-resistant *M tuberculosis*, and not considering the feasibility of applying prevention measures at the national or local levels. Due to the unique nature of rifampicin-resistant *M tuberculosis*, it was assessed through a parallel, adapted process. This included tailored criteria definitions and data sources to account for its distinct transmission pathway, chronic nature, and requirement for



complex, prolonged combination therapies. For the MCDA evaluation, rifampicin-resistant M tuberculosis treatability was assessed solely based on WHO guidelines, while the pipeline criterion uniquely considered the need for combination therapies for rifampicin-resistant M tuberculosis, which might have influenced its scoring. Despite efforts to ensure gender and geographical diversity, response rates from experts in low-income and lower-middle-income countries were low, resulting in these countries being grouped together for the final analysis, and highlighting the need for continued engagement in future assessments. To minimise bias, analyses were stratified by income setting, which confirmed the stability of the final ranking.

The 2024 WHO BPPL underscores the persistent and growing challenge of AMR, with antibiotic-resistant Gram-negative bacteria and rifampicin-resistant M tuberculosis continuing to pose substantial threats, particularly in resource-limited settings. We call for sustained investments to develop novel antibiotics and prevention strategies. Regular updates to the list will be essential to keep pace with the evolving AMR landscape. Despite challenges, including data gaps and health inequities, the WHO BPPL remains a valuable resource for guiding research and development, policy, and health-care decisions. Overcoming scientific, economic, and market barriers, while ensuring equitable access and robust prevention

measures, will be crucial to effectively address AMR.

[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(25\)00118-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(25)00118-5/fulltext)

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



DIRECTE EN INDIRECTE GEVOLGEN VAN DE COVID-19-PANDEMIE VOOR DE LEVENSV ERWACHTING EN HET AANTAL VERLOREN LEVEN SJAREN MET EN ZONDER BEPERKING: EEN SYSTEMATISCHE ANALYSE VOOR 18 EUROPESE LANDEN, 2020-2022

Achtergrond

De directe en indirecte gevolgen van de COVID-19-pandemie voor de levensverwachting en het aantal verloren levensjaren met en zonder beperkingen blijven onduidelijk. Rekening houdend met de trends in morbiditeit en mortaliteit vóór de pandemie, hebben we deze gevolgen in 18 Europese landen beoordeeld voor de periode 2020-2022.

Methoden en bevindingen

We gebruikten multi-state Markov-modellering op basis van verschillende databronnen om de overgangen van de bevolking van 35 jaar en ouder tussen acht gezondheidstoestanden te volgen, van ziektevrij, combinaties van hart- en vaatziekten, cognitieve stoornissen, dementie en beperkingen tot overlijden. We kwantificeerden het aantal en de percentages sterfgevallen die toe te schrijven waren aan COVID-19 afzonderlijk van sterfgevallen gerelateerd aan andere oorzaken in de periode 2020-2022, en schatten het percentage verlies aan levensverwachting en levensjaren met en zonder beperkingen dat voorkomen had kunnen worden als de pandemie zich niet had voorgedaan. De schattingen werden uitgesplitst naar sterfgevallen door COVID-19 versus niet-

COVID, kalenderjaar, leeftijd, geslacht, beperkingsstatus en land. We genereerden de 95% onzekerheidsintervallen (UI's) met behulp van Monte Carlo-simulaties met 500 iteraties. Onder de 289 miljoen volwassen inwoners van de 18 landen bedroeg het aantal verloren levensjaren (PYLL) in miljoenen 4,7 (95% UI 3,4-6,0) in 2020, 7,1 (95% UI 6,6-7,9) in 2021 en 5,0 (95% UI 4,1-6,2) in 2022, wat neerkomt op een totaal van 16,8 (95% UI 12,0-21,8) miljoen. PYLL per hoofd van de bevolking varieerde aanzienlijk tussen de 18 landen, variërend van 20 tot 109 per 1.000 inwoners. Ongeveer 60% van het totale PYLL kwam voor bij personen ouder dan 80 en 30% bij personen tussen de 65 en 80 jaar. Als de pandemie was vermeden, zou naar schatting meer dan de helft (9,8 miljoen (95% UI 4,7-15,1)) van de 16,8 miljoen PYLL zonder beperkingen hebben geleefd. Van de totale PYLL waren 11,6-13,2 miljoen te wijten aan geregistreerde COVID-19-sterfgevallen en 3,6-5,3 miljoen aan niet-COVID-sterfte. Ondanks een daling van de PYLL die aan COVID-19 kan worden toegeschreven na 2021, bleef de PYLL die verband houdt met andere doodsoorzaken in de meeste landen stijgen van 2020 tot 2022. Landen met een lager inkomen hadden een hogere PYLL per hoofd van de bevolking, evenals

een groter aandeel PYLL zonder beperkingen gedurende 2020-2022. Vergelijkbare patronen werden waargenomen voor de levensverwachting. In 2021 daalde de leeftijdsgrens op 35-jarige leeftijd (LE-35) met maar liefst 2,8 jaar (95% UI 2,3-3,3), waarbij meer dan twee derde van hen arbeidsongeschikt was. Met uitzondering van Zweden was de leeftijdsgrens op 35-jarige leeftijd in de bestudeerde landen in 2022 nog niet hersteld tot het niveau van 2019.

Conclusies

Het aanzienlijke verlies aan mensenlevens zonder beperking en de toename van vroegtijdige sterfte die niet direct verband houdt met COVID-19-sterfgevallen in de periode 2020-2022 suggereren een mogelijke bredere, langetermijn- en deels indirecte impact van de pandemie, mogelijk als gevolg van verstoringen in de zorgverlening en -diensten voor niet-COVID-gerelateerde aandoeningen en onbedoelde gevolgen van COVID-19-inperkingsmaatregelen. Deze bevindingen benadrukken de noodzaak van betere pandemieparaatheid in Europa, idealiter als onderdeel van een uitgebreidere wereldwijde agenda voor de volksgezondheid.



Samenvatting van de auteur

Waarom is deze studie uitgevoerd?

Het schatten van het aantal verloren levensjaren (PYLL) als gevolg van de pandemie, uitgesplitst naar doodsoorzaak en invaliditeitsstatus, is informatief voor het vaststellen van beleid en de toewijzing van middelen in de gezondheidszorg, maar is niet grondig onderzocht.

Wat hebben de onderzoekers gedaan en ontdekt?

- Veel mensen die tijdens de pandemie zijn overleden, zouden waarschijnlijk langer hebben geleefd als de pandemie er niet was geweest. Om deze verloren jaren te kwantificeren, hebben we de incidentie van ziekte, invaliditeit en sterfte bijgehouden en gegevens uit meerdere bronnen geïntegreerd in een statistisch model.
- In 18 Europese landen met een bevolking van 289 miljoen mensen gingen in de periode 2020-2022 16,8 miljoen persoonsjaren verloren door de pandemie. Ongeveer 60% van de PYLL zou zonder beperkingen hebben geleefd als de pandemie was voorkomen.
- De PYLL varieerde aanzienlijk tussen de bestudeerde landen, variërend van 20 tot 109 per 1.000 inwoners. Landen met een lager bruto binnenlands product hadden een hogere PYLL per hoofd van de bevolking, een onevenredig hogere PYLL zonder beperkingen en een groter deel van

de PYLL gerelateerd aan de indirecte gevolgen van de pandemie.

Wat betekenen deze bevindingen?

- Het aanzienlijke aandeel en de toename in PYLL in de loop der tijd als gevolg van niet-COVID-sterfgevallen wijzen op de mogelijke langetermijneffecten van de pandemie. Het aanzienlijke aandeel PYLL zonder beperking brengt een instinctieve onderschatting van de impact van de pandemie aan het licht, met name op de oudere bevolking.
- Uit de bevindingen blijkt dat de pandemie de sociaaleconomische ongelijkheid op het gebied van vroegtijdige sterfte tussen landen heeft vergroot en de sekseverschillen in levensverwachting heeft vergroot.
- De belangrijkste beperkingen van het onderzoek waren het gebrek aan waargenomen gegevens over sterftecijfers per arbeidsongeschiktheidsstatus tijdens de pandemie, waardoor er afhankelijk was van datamodelleringsstrategieën, en verschillen tussen landen in beleid om COVID-19 als doodsoorzaak vast te stellen. Onzekerheden in de datamodellering komen tot uiting in de 95%-onzekerheidsintervallen die bij alle bevindingen horen.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004541>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Neurologie

CALCITONINE-GEN-GERELATEERDE PEPTIDE-GERICHTE THERAPIEËN VOOR MIGRAINE

Samenvatting

Therapieën gericht op calcitonine-gen-gerelateerde peptiden (CGRP) zijn de eerste medicijnen die specifiek zijn ontwikkeld voor migrainepreventie. Ze blokkeren de werking van CGRP, een neuropeptide met een sleutelrol in de pathofysiologie van migraine. Er zijn twee categorieën geneesmiddelen: monoklonale antilichamen gericht tegen de CGRP-ligand of-receptor, en kleinmoleculaire CGRP-receptorantagonisten.

Monoklonale CGRP-antilichamen zijn verkrijgbaar als zelftoediening via subcutane injecties of als intraveneuze infusie en worden maandelijks of per kwartaal toegediend. Klinische studies en praktijkgegevens van de afgelopen 10 jaar ondersteunen de effectiviteit en veiligheid ervan bij patiënten met episodische en chronische migraine, en er wordt nog steeds onderzoek gedaan naar de veiligheid op lange termijn.

Patiënten moeten aan bepaalde criteria voldoen, waaronder eerdere behandeling met niet-specifieke orale preventieve medicijnen, om gesubsidieerde behandeling met deze

medicijnen te ontvangen via het Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) in Australië.

Kleinmoleculaire CGRP-receptorantagonisten (ook wel gepants genoemd) zijn oraal toegediende geneesmiddelen die kunnen worden gebruikt voor de preventie of acute behandeling van migraine. Er staan op het moment van schrijven geen gepants vermeld in de PBS. Hun rol in de preventie en acute behandeling van migraine blijft zich ontwikkelen.

Invoering

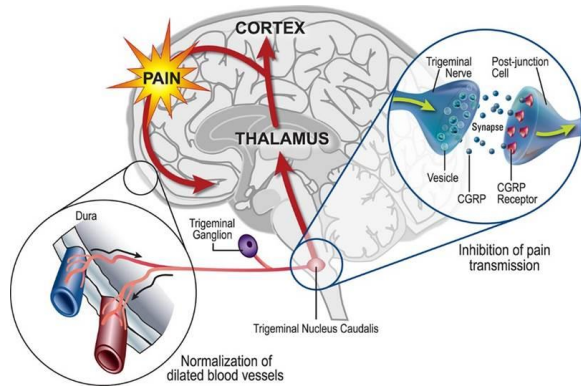
Migraine is wereldwijd de op één na meest voorkomende oorzaak van invaliditeit en de grootste doodsoorzaak bij vrouwen jonger dan 50 jaar. Het brengt aanzienlijke morbiditeit en hoge kosten voor de gemeenschap met zich mee.

Migraine is een complexe aandoening die holistisch behandeld moet worden. Medicatie is een integraal onderdeel van de migrainebehandeling, maar is slechts één aspect van een alomvattende strategie voor migrainemanagement. Het implementeren van leefstijlinterventies gericht op stress- en stemmingsmanagement, voeding,

lichaamsbeweging, vochtinname en slaap zijn ook belangrijk om de intensiteit en frequentie van migraine te verminderen, de invaliditeit te verminderen en de zelfredzaamheid bij chronische migraine te verbeteren.

Preventieve migrainetherapie is traditioneel gebaseerd op niet-specifieke orale medicatie uit verschillende medicijnklassen, waaronder antidepressiva, anti-epileptica en antihypertensiva, evenals injecties met onabotulinumtoxine A. Therapieën gericht op calcitonine-gen-gerelateerde peptide (CGRP) zijn de eerste medicijnen die specifiek zijn ontwikkeld voor migrainepreventie. Deze therapieën blokkeren CGRP, het meest voorkomende neuropeptide in het trigeminovasculaire systeem, waarvan wordt aangenomen dat het een cruciale rol speelt in de pathofysiologie van migraine. Het mechanisme waarmee CGRP bijdraagt aan migraine is onduidelijk; er zijn echter wel effecten op de vaatverwijding van de hersenvliezen en de bemiddeling van pijntransmissie in het centrale zenuwstelsel voorgesteld (Figuur 1).





Figuur 1: De rol van calcitonine-ge-relateerd peptide (CGRP) in de pathofysiologie van migraine en mogelijke werkingsgebieden van op CGRP gerichte therapieën bij migraine

CGRP-gerichte therapieën vallen in twee categorieën: monoklonale antilichamen gericht tegen de CGRP-ligand (galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab) of-receptor (erenumab); en kleinmoleculaire CGRP-receptorantagonisten (de 'gepants' – rimegepant en atogepant). Gepants worden ook gebruikt voor de acute behandeling van migraine. CGRP-gerichte therapieën zijn in Australië goedgekeurd voor gebruik bij patiënten van 18 jaar en ouder met migraine, en sommige zijn geëvalueerd op veiligheid en werkzaamheid bij patiënten tot 80 jaar.

Classificatie van migraine

De kwaliteit van leven van migrainepatiënten wordt beïnvloed door de frequentie en ernst van de aanvallen, evenals door andere aanvalskennmerken, zoals bijbehorende kenmerken en de mate waarin patiënten reageren op acute medicatie. Het onderscheid tussen een hoofdpijndag en een migrainedag is belangrijk om de functionele impact van een aanval weer te geven en wordt gebruikt in de huidige voorschrijfcriteria van de Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) om te bepalen of patiënten in aanmerking komen voor bepaalde preventieve medicatie. Migraine met aura en migraine zonder aura worden ook vaak apart beschouwd in de migraineclassificatie; dit is echter niet vereist voor het bepalen van een migrainedag. Deze definities, volgens de derde editie van The International Classification of Headache Disorders, staan in kader 1.

Kader 1: Definities met betrekking tot migraine

Hoofdpijndag – een dag waarop hoofdpijn van welke aard dan ook wordt ervaren. De hoofdpijn kan spanningshoofdpijn, migrainehoofdpijn of aspecifieke hoofdpijn zijn.

Migrainedag – een hoofdpijndag met ten minste matige pijnintensiteit en bijbehorende kenmerken zoals overgevoeligheid voor licht of geluid en/of misselijkheid, of noodzaak tot acute behandeling met een triptaan (bijv. rizatriptan,

sumatriptan) of ergotaminederivaat. Dit kan met of zonder aura voorkomen.

Episodische migraine – tot 14 hoofdpijn- of migrainedagen per maand. Dit kan verder worden onderverdeeld op basis van frequentie:

- *laagfrequente episodische migraine* – tot 7 hoofdpijn- of migrainedagen per maand
- *hoogfrequente episodische migraine* – 8 tot 14 hoofdpijn- of migrainedagen per maand.

Chronische migraine – minstens 15 hoofdpijndagen per maand gedurende meer dan 3 maanden, waarvan minstens 8 migrainedagen.

CGRP monoklonale antilichamen voor migrainepreventie

Monoklonale CGRP-antilichamen worden toegediend als maandelijkse of driemaandelijkse subcutane injecties (galcanezumab, fremanezumab, erenumab) of als een driemaandelijkse intraveneuze infusie (eptinezumab) (tabel 1). Voor eptinezumab is toegang tot een infuusunit vereist, terwijl de subcutane injecties zelf kunnen worden toegediend.



TABEL 1: CALCITONINE-GEN-GERELATEERDE PEPTIDE (CGRP) MONOKLONALE ANTILICHAMEN BESCHIKBAAR IN AUSTRALIË

Medicijn	Halveringstijd [NB1]	Dosering en toediening [NB1]	50% responspercentage bij chronische migraine [NB2]	PBS vermeld [NB3]
Galcanezumab	27 dagen	240 mg oplaaddosis gevolgd door 120 mg elke 4 weken, subcutaan	27,6 tot 32% (versus 8,9 tot 15,4% in de placebogroep)	Ja, voor chronische migraine
Fremanezumab	31 dagen	225 mg elke 4 weken of 675 mg elke 12 weken, subcutaan [NB4]	41 tot 53% (versus 18 tot 28% in de placebogroep)	Ja, voor chronische migraine en hoogfrequente episodische migraine (op de PBS vermeld als 'behandelingsresistente migraine')
Eptinezumab	27 dagen	100 mg elke 12 weken, intraveneus [NB5]	55 tot 57,6% (versus 39,3 tot 40,5% in de placebogroep)	Ja, voor chronische migraine
Erenumab	28 dagen	70 tot 140 mg elke 4 weken, subcutaan [NB6]	40 tot 41% (versus 23% in de placebogroep)	Nee

PBS = Pharmaceutical Benefits Scheme (Australië)

NB1: Halfwaardetijd en informatie over dosering en toediening zijn gebaseerd op de in Australië goedgekeurde productinformatie.

NB2: Het responspercentage wordt gemeten als een afname van ten minste 50% in maandelijkse migrainedagen. Er was een nog groter verschil in vergelijking met placebo in de responspercentages van 75% en de percentages van volledige migrainevrije behandeling in alle studies. De werkzaamheidspercentages tussen de monoklonale antilichamen kunnen niet direct worden vergeleken, omdat er geen directe vergelijkende studies zijn uitgevoerd.

NB3: Op het moment van schrijven komen volwassen patiënten in aanmerking voor PBS-gesubsidieerde behandeling als ze gedurende een periode van ten minste 6 maanden last hebben van episodische migraine met hoge frequentie (fremanezumab) of chronische migraine (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab), een onvoldoende respons, intolerantie of contra-indicatie hebben ervaren voor ten minste 3 migrainepreventie medicijnen (propranolol, amitriptyline, pizotifen, candesartan, verapamil, nortriptyline, natriumvalproaat of topiramaat) en vóór de start van de behandeling adequaat worden behandeld door hun arts voor hoofdpijn door overmatig medicatiegebruik. Patiënten mogen niet gelijktijdig worden behandeld met botulinetoxine type A dat is geregistreerd voor chronische migraine of een ander CGRP-monoklonaal antilichaam.

NB4: Een doseringsschema van 12 weken kan worden overwogen voor voortzetting van de behandeling, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt of haalbaarheid (bijvoorbeeld om rekening te houden met reisplannen).

NB5: De dosis van 300 mg is ook verkrijgbaar bij de fabrikant, maar staat op het moment van schrijven niet vermeld op de PBS.

NB6: De dosis van 140 mg kan worden overwogen bij patiënten bij wie de dosis van 70 mg onvoldoende werkzaam is

Effectiviteit van CGRP-monoklonale antilichamen:

Gerandomiseerde placebocontroleerde onderzoeken en meta-analyses hebben aangetoond dat monoklonale antilichamen tegen CGRP effectieve

migrainepreventiemiddelen zijn voor veel patiënten met episodische en chronische migraine. Hun werkzaamheid wordt verder ondersteund door praktijkonderzoeken onder Australische en internationale patiëntcohorten, waaronder patiënten met refractaire chronische

migraine. Hoewel Australië geen specifieke richtlijnen heeft voor hoofdpijnbeheer, pleiten zowel de European Headache Federation als de American Headache Society er nu voor om op CGRP gerichte behandelingen aan te bevelen als eerstelijnsbehandeling voor migrainepreventie.



De huidige voorschrijfbependingen van PBS in Australië staan dit echter niet toe, tenzij dit privé wordt gefinancierd (zie Tabel 1).

Bijwerkingen van CGRP-monoklonale antilichamen:

CGRP-monoklonale antilichamen worden over het algemeen goed verdragen, zoals aangetoond in klinische onderzoeken, open-label extensieonderzoeken en praktijkgegevens. Het zijn grote moleculen die worden afgebroken via het reticulo-endotheliale systeem, wat resulteert in geen bekende geneesmiddelinteracties of beperkingen voor gebruik bij nier- of leveraandoeningen. De meest voorkomende bijwerkingen van de subcutane formuleringen zijn lichte, niet-specifieke reacties op de injectieplaats, die kunnen worden behandeld door de injectieplaatsen op de buik en dijen af te wisselen, ijs toe te passen voor en na de injectie, en indien nodig een antihistaminicum. Lage percentages nasofaryngitis werden ook gemeld in de oorspronkelijke onderzoeken; andere bijwerkingen waren zeldzaam.

Postmarketingstudies hebben constipatie, hypertensie en het fenomeen van Raynaud geïdentificeerd, waarschijnlijk gerelateerd aan een disbalans tussen vasoconstrictieve en vaatverwijdende mechanismen. Controle van de bloeddruk wordt aanbevolen. Constipatie kan problematischer zijn met erenumab in

vergelijking met andere CGRP-monoklonale antilichamen.

Voorzorgsmaatregelen bij gebruik van CGRP-monoklonale antilichaamtherapie:

Er zijn weinig contra-indicaties voor CGRP monoklonale antilichamen, met als enige absolute contra-indicatie eerdere overgevoeligheid. Momenteel, in afwachting van verder onderzoek naar mogelijk vasculair risico, mogen CGRP monoklonale antilichamen niet worden gebruikt bij patiënten met actieve of recente cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen; hun gebrek aan vasoconstrictief effect maakt ze echter een haalbare optie bij patiënten met stabiele ziekte. Ze zijn niet immunosuppressief, en kunnen veilig gelijktijdig worden toegediend met monoklonale antilichamen die worden gebruikt voor andere medische aandoeningen. Zeldzame meldingen van mogelijke immuungerelateerde voorvallen omvatten alopecia en exacerbaties van auto-immuunziekten; echter, reeds bestaande immunologische aandoeningen worden niet als een absolute contra-indicatie beschouwd.

Monoklonale antilichamen tegen CGRP dienen te worden vermeden tijdens zwangerschap of lactatie. CGRP speelt vermoedelijk een regulerende rol bij de innesteling van embryo's en de ontwikkeling van de foetus, wat de kans op ongunstige zwangerschapsuitkomsten met

CGRP-monoklonale antilichamen vergroot, waaronder effecten op de placenta- en foetale groei, met tot nu toe beperkte farmacovigilantiegegevens. Vanwege hun lange halfwaardetijd wordt een uitwasperiode van 5 maanden vóór de conceptie aanbevolen na behandeling met CGRP-monoklonale antilichamen. Omdat het grote eiwitmoleculen zijn, is de overdracht in de moedermelk waarschijnlijk laag, maar er zijn beperkte gegevens.

Initiatie van CGRP-monoklonale antilichaamtherapie:

In Australië kunnen monoklonale CGRP-antilichamen worden geïnitieerd op de PBS door een neuroloog, of een huisarts in overleg met een neuroloog. Ze zijn geïndiceerd voor volwassenen die langer dan 6 maanden last hebben van hoogfrequente episodische migraine (fremanezumab) of chronische migraine (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) en die vóór aanvang van de behandeling een onvoldoende respons, intolerantie of een contra-indicatie hebben ervaren voor ten minste 3 orale migrainepreventie medicijnen (bijv. propranolol, amitriptyline). Een onvoldoende respons wordt beschouwd als aanhoudende hoogfrequente episodische of chronische migraine, ondanks behandeling. Patiënten moeten ook adequaat worden behandeld voor hoofdpijn door



overmatig medicijngebruik. De eerste stap hierbij is voorlichting en toewijding aan het afbouwen of stoppen van de overmatig gebruikte acute pijnstiller(s) wanneer mogelijk. Er bestaat geen betrouwbare biomarker voor een ziekte die de reactie op medicijnen kan voorspellen. Een proef met CGRP-gerichte therapie kan daarom bij elke geschikte patiënt zonder contra-indicaties gerechtvaardigd zijn.

Bij de selectie van een individueel CGRP-monoklonaal antilichaam kunnen de volgende overwegingen een rol spelen:

- therapeutische halfwaardetijd (als het therapeutische effect bijvoorbeeld afneemt vóór de volgende toediening, zou een middel met een langere halfwaardetijd zoals fremanezumab de voorkeur hebben)
- vermogen om zichzelf subcutaan te injecteren
- toegang tot een infuusunit (voor eptinezumab-therapie), die per regio verschilt

De auto-injectoren en voorgevulde spuitjes voor subcutane therapie zijn ontworpen om door patiënten zelf te worden toegediend na een eerste instructie, inclusief het bekijken van de online instructievideo van de fabrikant. Sommige patiënten vragen hun huisarts of praktijkverpleegkundige om hierbij te helpen. Idealiter dient elke goed verdragen orale preventieve medicatie te worden voortgezet

tijdens de start van het CGRP monoklonale antilichaam, totdat duidelijk is dat de orale medicatie kan worden stopgezet zonder dat de migrainecontrole verslechtert vanwege de gedeeltelijke effectiviteit van de orale therapie.

Voortzetting van de CGRP-monoklonale antilichaamtherapie:

Voortzetting van de behandeling met monoklonale CGRP-antilichamen op de PBS vereist documentatie van een afname van ten minste 50% van het aantal migrainedagen per maand. Het gebruik van een hoofdpijndagboek is belangrijk om migraine te onderscheiden van dagen met niet-migraine hoofdpijn (kader 1) en helpt de patiënt en de clinicus realistische behandeldoelen te stellen. Voortgezette recepten kunnen worden verstrekt door een neuroloog of huisarts in overleg met een neuroloog met behulp van een gestroomlijnde autorisatiecode.

Enkele maanden behandeling kunnen nodig zijn om de werkzaamheid te bepalen en bij langere behandelingsduur kan er meer voordeel worden gezien. Het effect kan enigszins afnemen in de laatste dagen vóór de volgende dosis, waarna de migrainecontrole na een herdosering wordt hersteld. CGRP-monoklonale antilichamen vertonen in de meeste gevallen een aanhoudende werkzaamheid, en voortdurende behandeling is doorgaans vereist om de

migraine onder controle te houden. Wanneer de migrainecontrole verslechtert bij een bekende responder, is het belangrijk om rekening te houden met mogelijke bijdragende factoren, zoals het ontwikkelen van een bijkomende ziekte, een verslechterende geestelijke gezondheid, overmatig cafeïnegebruik en hormonale invloeden.

Schakelen tussen CGRP-monoklonale antilichamen:

Overstappen tussen CGRP-monoklonale antilichamen kan worden overwogen bij patiënten met suboptimale werkzaamheid, bijwerkingen of problemen met de toegankelijkheid. Overstappen op een ander middel wordt aanbevolen als een eerste proefperiode van 12 weken niet voldoende effectief is. Er zijn geen formele studies naar herhaald overstappen; ervaring in Australië in 2023-2024, vanwege landelijke tekorten, toonde echter aan dat herhaald overstappen samenviel met een gedeeltelijk verlies van de werkzaamheid van de behandeling bij sommige patiënten. Er is momenteel geen test voor neutraliserende antilichamen in de praktijk en de impact hiervan is onduidelijk. Indien een overstap naar een CGRP-monoklonaal antilichaam plaatsvindt, dient de dosis van het nieuwe geneesmiddel te worden toegediend op de eerstvolgende geplande datum voor



toediening van het CGRP-monoklonaal antilichaam.

Stopzetting van de CGRP-monoklonale antilichaamtherapie:

Bij patiënten die een aanzienlijke afname van het aantal migrainedagen en minimale aanhoudende invaliditeit ervaren, kan een proef met stopzetting van de behandeling worden aanbevolen. Stoppen met de behandeling leidt echter doorgaans tot een geleidelijke toename van de migraine frequentie tot het oorspronkelijke niveau. Bij geselecteerde patiënten met goed onder controle zijnde chronische migraine, kan een proef met stopzetting van de behandeling worden overwogen als een onderliggende trigger, zoals de perimenopauze of ziekte, is verdwenen.

Kleine moleculaire CGRP-receptorantagonisten (gepants)

Kleinmoleculaire CGRP-receptorantagonisten (gepants) worden oraal toegediend. Ze kunnen worden gebruikt voor acute of preventieve migrainebehandeling. Twee middelen, rimegepant en atogepant, zijn goedgekeurd door de Therapeutic Goods Administration; op het moment van schrijven is echter alleen rimegepant verkrijgbaar in Australië. Rimegepant is goedgekeurd voor de preventie van episodische migraine bij volwassenen met ten minste 4 migraineaanvallen per maand, en

voor de acute behandeling van migraine met of zonder aura. Het kan door elke arts als particulier (niet-PBS) recept worden voorgeschreven. Atogepant is goedgekeurd voor migrainepreventie bij volwassenen met ten minste 4 migrainedagen per maand. De gepants worden over het algemeen goed verdragen, met kans op enige constipatie en misselijkheid. Vanwege hun levermetabolisme via de cytochroom P450 3A4-route kunnen de gepants echter geneesmiddelinteracties hebben.

Gepants als preventieve therapie:

Rimegepant wordt om de dag toegediend ter preventie van migraine. Het heeft een vergelijkbare werkzaamheid als de monoklonale antilichamen tegen CGRP, met een responspercentage van 50% (49%). Als oraal desintegrerende tablet kan rimegepant de voorkeur hebben voor mensen met naaldenfobie. De kosten van de therapie kunnen een beperkende factor zijn, hoewel het niet op de PBS-lijst staat. Door de kortere halfwaardetijd in vergelijking met de monoklonale antilichamen is er een kortere uitwasperiode voor het beoordelen van de verdraagbaarheid en het plannen van een zwangerschap. Gepants zijn echter niet onderzocht tijdens de zwangerschap of borstvoeding, dus het gebruik ervan wordt bij deze groepen niet aanbevolen. Verder onderzoek naar specifieke toepassingen, zoals

bij hoofdpijn door overmatig medicijngebruik en menstruatiemigraine, is van groot belang.

Gepants als acute therapie:

Gepants worden aanbevolen voor de behandeling van een migraine-aanval als monotherapie of combinatietherapie met triptanen onvoldoende effectief zijn. In de praktijk kunnen gepants indien nodig samen met triptanen worden gebruikt voor acute therapie, en kan een gepant worden gebruikt voor acute behandeling terwijl ook een monoklonaal CGRP-antilichaam wordt gebruikt voor migrainepreventie. Gepants kunnen worden gebruikt bij patiënten met stabiele cardiovasculaire aandoeningen aangezien ze geen vasoconstrictie veroorzaken, of bij patiënten die geen triptaan kunnen verdragen. Herhaald gebruik van gepants lijkt niet bij te dragen aan het risico op hoofdpijn door overmatig medicijngebruik. De aanbevolen dosis rimegepant voor acute behandeling is 75 mg indien nodig, met een maximum van 75 mg binnen een periode van 24 uur.

Vergelijking met alternatieve migrainepreventie medicijnen

Niet-specifieke orale medicijnen, zoals propranolol, amitriptyline, pizotifen, candesartan, verapamil, nortriptyline, natriumvalproaat of topiramaat, blijven de eerstelijnsmedicijnen voor migrainepreventie in



Australië. Ze zijn gemakkelijk toegankelijk, handig voor patiënten en kosteneffectief. De monoklonale antilichamen van CGRP zijn beschikbaar via de PBS voor bepaalde patiënten, maar het gebruik ervan is beperkt op basis van strenge toelatingscriteria (tabel 1) vanwege hun hoge kosten in plaats van hun effectiviteit.

Niet-specifieke orale preventieve medicatie is niet altijd even effectief als de CGRP-monoklonale antilichamen en werd eerder geëvalueerd in oudere klinische studies die mogelijk niet voldoen aan de huidige normen voor gerandomiseerde gecontroleerde studies in hoofdpijnonderzoek. Er zijn weinig directe vergelijkingen gemaakt tussen individuele orale preventieve medicatie en CGRP-monoklonale antilichamen. Zo bleek uit een studie waarin erenumab werd vergeleken met topiramaat dat erenumab beter werd verdragen en effectiever was. In een andere studie onder meer dan 600 patiënten schakelde 34,6% van de patiënten die een niet-specifiek oraal preventief medicijn voorgeschreven kregen, over van hun oorspronkelijke medicatie vanwege een gebrek aan verdraagbaarheid en effectiviteit, vergeleken met slechts 2,2% van de patiënten die erenumab voorgeschreven kregen.

Netwerkm-meta-analyses hebben ook gesuggereerd dat de verdraagbaarheid van op CGRP gerichte medicijnen vergelijkbaar is met die van placebo, terwijl niet-specifieke orale preventieve medicijnen hogere percentages bijwerkingen hebben, waaronder slaperigheid, gewichtstoename, hypotensie en cognitieve disfunctie. Patiënten hadden 70% minder kans om te stoppen met een monokonaal antilichaam tegen CGRP dan met een niet-specifiek oraal preventief medicijn tegen migraine. Er zijn beperkte vergelijkende gegevens beschikbaar voor de gepanten.

Onabotulinum toxine A is een effectieve preventieve behandeling tegen migraine die beschikbaar is via de PBS voor daarvoor in aanmerking komende patiënten met chronische migraine. Beperkte studies hebben CGRP monoklonale antilichamen gunstig vergeleken met onabotulinum toxine A. Toediening van onabotulinum toxine A injecties vereist regelmatige toegang tot een neuroloog en er is een deel van de patiënten dat onvolledig of helemaal niet reageert. De CGRP monoklonale antilichamen hebben vergelijkbare PBS criteria, maar zelftoediening van de subcutane opties kan een aanzienlijk voordeel bieden voor de toegang door patiënten in regionale gebieden. Gelijktijdige therapie met zowel onabotulinum

toxine A als een CGRP monokonaal antilichaam kan gunstig zijn voor de meest refractaire patiënten; dit blijft echter een dure optie omdat slechts één injecteerbare behandeling voor migraine tegelijk door de PBS wordt gesubsidieerd.

Conclusie

Monoklonale CGRP-antilichamen zijn effectieve, goed verdragen en veilige preventieve behandelingen tegen migraine bij patiënten met episodische of chronische migraine die niet hebben gereageerd op andere therapieën. De rol van kleinmoleculaire CGRP-receptorantagonisten in zowel de acute als de preventieve fase, en in combinatie met andere middelen, blijft evolueren om de kloof in de behandeling van migraine verder te dichten. Deze behandelingen revolutioneren de behandeling van migraine voor zowel patiënten als klinici.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/calcitonin-gene-related-peptide%E2%80%93targeted-therapies-for-migraine.html>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Traumatologie

EEN VISGRAAT IN KEEL OF SLOKDARM

Men kan met een 'visgraat in de keel' een visgraat bedoelen in de oesofagus of in de farynx, omdat dit verschil niet goed te onderscheiden is op basis van de klachten van de patiënt.

Etiologie / pathogenese:

- Het gaat bij volwassenen meestal om de onbewuste ingestie van een vreemd lichaam tijdens het eten en meestal (80-90% van de gevallen) passeren corpora aliena (waaronder een visgraat) spontaan.
- Er wordt naar schatting bij 30-40% van de patiënten die zich presenteren met klachten daadwerkelijk een corpus alienum gevonden:
 - Dit percentage is in de eerste lijn waarschijnlijk lager.
 - In de tweede lijn loopt het op en het stijgt in de derde lijn verder tot 65%.
- De locatie van de visgraat lijkt niet goed overeen te komen met de locatie van de pijn die de patiënt aangeeft.
- Een visgraat is dun en scherp en kan om deze reden vaak al vroeg in de keel blijven steken:

- Kan in de orofarynx, het bovenste deel van de keel, zoals de tonsillen (in ongeveer 50% van de gevallen), de tongbasis in 25% van de gevallen en de ruimte tussen de tongbasis en voorzijde van de epiglottis in 15% van de gevallen.
- Men ziet de graat ook vaak in de hypofarynx, het onderste deel van de keel, bvb. in de sinus piriformis.
- In de oesofagus blijft de graat steken bij de fysiologische vernauwingen:
 - De bovenste oesofagale sfincter, t.h.v. de carinaspising of aortaboog en de onderste oesofagale sfincter.
 - Pathologische vernauwingen, zoals een strictuur, kunnen een verhoogd risico geven.

Risicogroepen:

- Kinderen, verstandelijk gehandicapten, patiënten met slikklachten en patiënten met DM behoren hiertoe.
- Een gebitsprothese is een predisponerende factor: patiënt voelt het doorslikken van de graat te laat.

Locatie van de visgraat:

- De leeftijd van de patiënt en de lengte van de visgraat blijken hier een rol te spelen:
 - De meest voorkomende locatie bij volwassenen is de tongbasis.
 - Bij patiënten jonger dan 10 jaar is het een van de tonsillen.
- De verklaring ligt hier bij het verschil in anatomie: kinderen hebben grotere tonsillen en een kleinere mondholte dan volwassenen.
- Een visgraat < 2 cm vindt men vaker in de tonsillen en tongbasis en een visgraat > 2 cm wordt vaker in de hypofarynx gevonden:
 - Op het moment dat een visgraat komt vast te zitten, kunnen er zich complicaties voordoen;
 - Kan gaan om een perforatie, en op de lange termijn abcessen, retrofaryngeaal abces, bloedingen, aorta-oesofagale fistel of mediastinitis.
- Een visgraat in de oesofagus geeft de meeste kans op complicaties omwille van het smalle lumen en de dunne wand:
 - Er moet altijd actief gezocht worden naar een visgraat bij vermoeden van de aanwezigheid.



- Een directe verwijzing naar de ORL-arts is dan zeker aangewezen.
- In de differentiaaldiagnose valt een globusgevoel te vermelden.

Epidemiologie:

- De meest voorkomende oro-oesofageale corpora aliena bij volwassenen zijn vlees- en visgraat.
- De incidentie van ICDPC-code D79 (corpus alienum via mond/anus) in de huisartsenpraktijk is 1,1 per 1000 patiënten per jaar.
- Slechts een klein gedeelte hiervan is een echte visgraat.

Waarmee komt de patiënt?

- Deze presenteert zich met klachten in de keel ontstaan na het eten van vis.
- Die klachten kunnen uiteenlopen van pijn in de keel, referred otalgia, globusgevoel, overgeven, pijn bij slikken tot retrosternale pijn.

Anamnese:

- Vraag wat de patiënt gegeten heeft en op welke wijze en wanneer de klachten begonnen zijn.
- Welke zijn de klachten: globusgevoel, pijn in de keel, dysfagie, pijn bij slikken,

retrosternale pijn, referred otalgia, braken of de smaak van bloed.

- Vraag naar een inschatting van de grootte van de visgraat.
- Vraag of er sprake is van stabiele, progressieve of afnemende klachten.

Inspectie:

- Men baseert de diagnose op wat de patiënt gegeten heeft en op het klachtenpatroon en -beloop:
 - Een beoordeling van de mond- en keelholte en de luchtwegen behoort natuurlijk tot het onderzoek.
 - Een felle lichtbron is bij dit onderzoek cruciaal van belang.
- Beoordeel de algemene toestand van de patiënt en beoordeel of er alarmsymptomen zijn, zoals veel discomfort, kwijlen, stase van speeksel in de hypofarynx, koorts of sterk progressieve klachten.

Aanvullend onderzoek:

- Omdat een visgraat meestal onvoldoende radio-opaak is en onvoldoende zichtbaar door omgevende weke delen, en dan vooral bij obese patiënten, wordt röntgenonderzoek niet aanbevolen:
 - Blijkt uit verschillende onderzoeken dat een laterale halsfoto (X-CWK) een zeer lage sensitiviteit heeft (< 30%).

- Daarom heeft aanvullend röntgenonderzoek geen toegevoegde waarde in het acute moment.
- Naso-, oro-, en hypofaryngoscopie of een CT-scan in de tweede lijn vormen de manier om een visgraat met zekerheid op te sporen dan wel uit te sluiten.

Verder beleid:

- Bij een minderheid van de gevallen (5 tot 17%) is bij inspectie van de keel de visgraat te zien en is het mogelijk om de visgraat direct met de hand of met een pincet te verwijderen.
 - Wordt er geen visgraat gezien en verminderen de klachten niet duidelijk of worden ze erger, dan is directe verwijzing naar de ORL-arts aangewezen.
 - Om een visgraat in de keel uit te sluiten is het onderzoek in de huisartsenpraktijk onvoldoende.
- Men kan afwachtend beleid overwegen als de klachten duidelijk binnen 1 à 2 uur afnemen en er geen alarmsymptomen zijn zoals kwijlen, stase van speeksel in de hypofarynx, koorts en progressieve klachten:
 - Herbeoordeel de patiënt als er binnen 24 uur een toename van klachten is.
 - Zijn de klachten duidelijk afgenomen, dan worden deze na enkele dagen geëvalueerd.



Wat is er aangetoond?

- Het is onbekend of het eten van ontbijtkoek, nat brood, banaan of snoepspek een zinvolle interventie is om een visgraat in de keel te laten losraken.
- Hoewel 80% van de corpora aliena spontaan passeren, moeten oesofagale corpora aliena met meer spoed behandeld worden omwille van de kans op ernstige complicaties zoals obstructie of perforatie:
 - De oesofagus heeft een smal lumen en dunne wand en is hierom kwetsbaar voor perforatie, zeker bij een scherp corpus alienum, zoals de visgraat.
 - Volgens onderzoekers vergroot een verwijdering binnen 24 uur van een corpus alienum in de keel of oesofagus de kans op succes en verkleint de kans op complicaties.

Wanneer verwijzen?

- Bij vermoeden van de aanwezigheid van een persisterende visgraat die forse klachten geeft, is directe verwijzing naar een ORL-arts aangewezen:
 - Wordt de visgraat niet gezien bij beoordeling van mond- en keelholte, dan is het van tevoren niet bekend waar de visgraat precies vastzit.
 - Vermits de kans het grootst is dat het in de keel zit, volgt in eerste instantie en verwijzing naar de ORL-arts.

- Zo nodig kan deze de patiënt naar de gastro-enteroloog verwijzen.
- Dit is belangrijk omdat de graat vaak veel ongemak geeft voor de patiënt en omdat er een risico bestaat op ernstige complicaties zoals een perforatie of – in een later stadium – abcedering:
 - Daarnaast is de kans op het terugvinden van de visgraat het grootst in de beginfase.
 - Voor het verwijderen van een visgraat gebruikt de ORL-arts een flexibele orofaryngo-laryngo-hypofaryngoscoop.

Preventie en voorlichting:

- Let bij het klaarmaken van voedsel op visgraten en wees bedacht op visgraten tijdens het eten.
- Licht de patiënt in dat het globusgevoel (corpusalienumgevoel) nog enkele uren kan aanhouden nadat het corpus alienum gepasseerd of verwijderd is.

Huisarts & Wetenschap februari 2025 pag. 38-39.

Met dank aan dr. Willy Storms



Bronnen



MCH WEBSITE

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

REACTIES

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

UITSCHRIJVEN

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

REDACTIE

Verwerking en lay-out: focus@mchinfo.be

Technische ondersteuning: helpdesk@mchinfo.be

Redactieadres

Medisch Centrum voor Huisartsen

Maria Theresiastraat 63A

3000 Leuven

DIGEST wordt u maandelijks aangeboden door MCH

Copyright © 2025

