



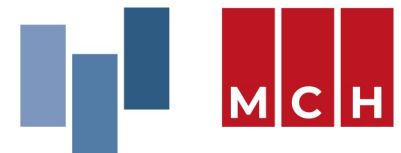
Erich Heckel - Flandrische Ebene, 1916
(te zien in MSK Gent)

MCH DIGEST WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

Een maandelijkse wandeling door de medische literatuur

verschijnt maandelijks – Januari 2025

nr. 404



Inhoudstafel

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025	4
Medische artikels	7
Cardiovasculair	7
Een sportieve jongeman met pseudohypertensie.....	7
Dagelijkse praktijk / Gynaecologie	11
Relatie ovulatiemoment en morning-afterpil	11
Dieetleer	15
Chocolade en type II diabetes.....	15
Farmacologie	17
Keuze uit pijnstillers en motivatie.....	17
Geriatric	18
Een keuze bij 80-plussers met HT: zoutvervanging of zoutbeperking: wat werkt beter?	18
Gynaecologie	21
Contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease: Swedish nationwide register based emulated target trial	21
Goedgekeurde indicatie: matige tot ernstige vasomotorische symptomen geassocieerd met de menopauze.....	30
Cognitieve effecten op lange termijn van hormoontherapie tijdens de menopauze: bevindingen uit de KEEPS-vervolgstudie	32
Endometriosis and uterine fibroids and risk of premature mortality: prospective cohort study	35
Infectieziekten	37
meningitis and meningococcal disease	37
Nefrologie	45
Wat zegt de eGFR eigenlijk over de nierfunctie?.....	45
Oncologie.....	51



Niet te genezen solide kanker: is er toch een aanpak mogelijk..... 51

Bronnen 54

Nascholingsprogramma academiejaar 2024-2025

Webinars

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

20.02.2025	<u>Titel</u> : Genderdysforie in de puberteit <u>Sprekers</u> : prof. dr. Patrick Vankrunkelsven & dr. Marleen Finoulst <u>Moderator</u> : dr. Jacqueline Van De Walle
20.03.2025	<u>Titel</u> : Slaapproblemen: medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak <u>Spreker</u> : Kristien Coteur, PhD <u>Moderator</u> : info volgt
17.04.2025	<u>Titel</u> : Sportmedische keuring <u>Spreker</u> : info volgt <u>Moderator</u> : info volgt
15.05.2025	<u>Titel</u> : Een overzicht van de verschillende vormen van psychotherapie <u>Spreker</u> : info volgt <u>Moderator</u> : info volgt
19.06.2025	<u>Titel</u> : Acute cardiologische beelden <u>Spreker</u> : info volgt <u>Moderator</u> : info volgt



Fysieke nascholingen

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

11.02.2025	<u>Titel:</u> Nieuwe diagnostische en therapeutische inzichten in OCD <u>Spreker:</u> dr. Chris Bervoets <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van De Walle
11.03.2025	<u>Titel:</u> Health check-up <u>Sprekers:</u> dr. Suzanne De Grooff & dr. Augusta Darius <u>Moderator:</u> dr. Jacqueline Van De Walle
01.04.2025	<u>Titel:</u> De huisarts als urgentiearts: veel voorkomende urgenties en competenties op de wachtpost <u>Sprekers:</u> prof. dr. Jan Verbakel en dr. Chris Van der Mullen <u>Moderator:</u> info volgt
13.05.2025	<u>Titel:</u> Labo MCH: update anno 2025 <u>Spreker:</u> info volgt <u>Moderator:</u> info volgt
10.06.2025	<u>Titel:</u> Wondzorg in de huisartsenpraktijk <u>Spreker:</u> dhr. Kris Bernaerts <u>Moderator:</u> 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**

23.01.2025 Titel: Nieuwe diabetes medicatie. Zorgtrajecten: wat en hoe.
Spreker: dr. Francine Defoer & dr. Margaretha Visser
Moderator: dr. Jan Walraet

27.02.2025 Titel: Dermatoscopie
Spreker: info volgt
Moderator: dr. Luc De Pelecijn

27.03.2025 Titel: Symptoombestrijding bij palliatieve patiënten
Sprekers: PANAL & dr. Katharina Lobisch
Moderator: dr. Veerle Fonteyn

24.04.2025 Titel: Forensische psychiatrische geneeskunde
Spreker: prof. dr. Cris Dillen
Moderator: dr. Noël Mortier

22.05.2025 Titel: Samenwerking met de kiné in de de 1^{ste} lijn
Spreker: mevr. Ann Vanbelle
Moderator: dr. Noël Mortier

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



Medische artikels

Cardiovasculair

EEN SPORTIEVE JONGEMAN MET PSEUDOHYPERTENSIE

Als bij een jonge, verder gezonde persoon, enkel de systolische BD verhoogd is, moet men dan behandelen omwille van HT?

Korte beschouwing:

- Men ziet opzichzelfstaande systolische HT vooral bij ouderen.
- Bij gezonde jongvolwassenen kan ook geïsoleerde systolische HT gemeten worden:
 - Het betreft bij hen vaak een vorm van pseudohypertensie.
 - De centrale BD, een betere voorspeller van orgaanschade, is hierbij niet-afwijkend.

Casus:

Een gezonde en sportieve geneeskundestudent, 21 jaar oud, wordt door de huisarts naar de polikliniek vasculaire geneeskunde verwezen omwille van geïsoleerde systolische HT:

- Voorgeschiedenis:
 - Drie jaar daarvoor was de HT bij toeval ontdekt.

- Deze was in de tijd langzaam toegenomen en kort voor de verwijzing bevestigd met een 24-uursmeting.
- Een behandeling was nog niet ingesteld.
- Anamnese:
 - Patiënt had geen klachten en zei geen drugs, dropachtige stoffen of overmatig zout te gebruiken.
 - De familieanamnese was negatief voor HT.
- Klinisch beeld:
 - Tijdens de 24-uursmeting was zijn gemiddelde BD overdag 160/85 mmHg en 's nachts 140/ 65 mmHg.
 - Bij lichamelijk onderzoek waren er behalve matig overgewicht (BMI 27 kg/m²) geen afwijkingen.
- Differentiaaldiagnose: er werd gedacht aan een vorm van secundaire HT.
- Aanvullend bloed- en urineonderzoek:
 - Wat betreft hormonale oorzaken (namelijk hyperthyreoïdie, feochromocytoom en hyperaldosteronisme) werden er geen afwijkingen gezien.
 - De natriumconcentratie bedroeg 218 mmol per 24 uur (referentiewaarde in populatie maximaal 220, aanbevolen waarde: maximaal 100).
- CT-angiografie van het abdomen: er was geen nierarteriestenose te zien.
- Er was geen albuminurie en echocardiografie toonde een niet-afwijkende linkerkamerdikte.
- Tijdens een patiëntenbespreking werd het fenomeen 'pseudohypertensie' geopperd omdat het een jonge sportieve man betrof en er geen enkele oorzaak of orgaanschade aangetoond was.
- Als verdere aanpak werd een polsgolfanalyse uitgevoerd met arteriële tonometrie aan de a. radialis:
 - Men meet hierbij de perifere BD en men berekent de centrale BD in de aorta.
 - De BD aan de a. brachialis was 148/76 mmHg en de berekende centrale BD 119/77 mmHg.
- Bij mannen < 30 jaar wordt op basis van cohortdata een berekende centrale



systolische BD van 124 mmHg als grens van hypertensie aangehouden.

- Conclusie was dat de patiënt geen HT had en er dus ook geen indicatie was voor medicamenteuze behandeling.
- Er werd hem wel leefstijladvies gegeven voor wat betreft zijn matig overgewicht en ruime zoutinname.

Definitie en pathogenese van 'pseudohypertensie':

- Men gebruikt de term om aan te duiden dat de routinematig gemeten BD hypertensie suggereert, terwijl de werkelijke BD, in het centrale compartiment van de circulatie (aorta), aanzienlijk lager is:
 - Dit fenomeen is bij jongvolwassenen mede afhankelijk van de lichaamsbouw.
 - Het kan ontstaan door de combinatie van een groot cardiaal slagvolume en een relatief jong, elastisch arterieel vaatstelsel.
- Dit is namelijk ook de reden waarom deze vorm van pseudohypertensie bij jonge, vaak sportieve en lange personen gezien wordt.

Prevalentie en klinische relevantie:

- Bij zo'n 2,7% van de Nederlandse jongvolwassenen < 40 jaar komt geïsoleerde systolische HT voor en daarbij zijn mannen 5 keer vaker aangetast dan vrouwen.
- Het is niet duidelijk hoe vaak het hier gaat om pseudohypertensie:

- Het is echter aannemelijk dat dit aandeel toeneemt naarmate de patiënt jonger is en minder evidente risicofactoren voor essentiële HT vertoont, zoals ernstig overgewicht.
- De afwezigheid van linkerventrikelhypertrofie is ook een indirecte aanwijzing voor pseudohypertensie.
- Bij jonge mensen met HT zal orgaanschade, zoals albuminurie of retinopathie niet snel optreden, maar mocht het toch vastgesteld worden, dan is dat uiteraard een argument tegen pseudohypertensie.
- Al enkele jaren is de vraag of geïsoleerde systolische hypertensie bij jongeren schadelijk is voor de latere cardiovasculaire gezondheid:
 - Dat men hier niet eenvoudig uitkomt, heeft als reden dat er geen grote groepen jonge patiënten zijn bij wie uitgemaakt is of de systolische HT reëel is of dat het om pseudohypertensie draait.
 - Observationele onderzoeksgegevens geven de suggestie dat jonge mannen met geïsoleerde systolische HT hooguit een licht verhoogd risico hebben op cardiovasculaire uitkomsten.
 - Dit risico is vergelijkbaar met met mensen in dezelfde leeftijdsgroep met een hoog normale bloeddruk.
- Daarentegen kwam uit enkele kleine patiëntseries, waarin men vooral verder

gezonde jonge mannen met geïsoleerde systolische HT onderzocht, naar voren dat de meeste deelnemers een niet-afwijkende centrale BD leken te hebben.

- In zo'n geval lijkt een verhoogd lange-termijnrisico onwaarschijnlijk:
 - Deze gedachte wordt ondersteund door resultaten van een prospectief onderzoek onder jonge mensen met geïsoleerde systolische HT.
 - Deze lieten zien dat het risico op aanhoudende HT na ongeveer 10 jaar afhing van de aan – of afwezigheid van een hoge centrale BD.
- Kort gezegd: het bepalen van de centrale BD bij geïsoleerde systolische HT bij jongvolwassenen kan helpen om te differentiëren tussen personen die wel en personen die geen verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte hebben.

Beschouwing betreffende polsgolf, polsgolfanalyse en bepaling van de centrale BD:

- Het voelen van de polsgolf aan de arm van de patiënt is al sinds de oudheid een bron van informatie over diens gezondheid:
 - Men kan veel informatie halen uit een precieze analyse van de polsgolf.
 - Hieronder valt een berekening van de centrale BD.
- Een polsgolf wordt door drukpropulsie veroorzaakt, niet dus volumepropulsie, en heeft drie determinanten:



- De voorwaartse golf, veroorzaakt door de ventriculaire contractie.
- De achterwaartse golf (= de reflectie van de voorwaartse golf doordat deze op de vaatwand en vaatafsplittingsen botst).
- De snelheid van de golf (voornamelijk bepaald door de vaatstijfheid in de aorta).
- De combinatie van een groot cardiaal slagvolume en een bovengemiddeld weerstandsverschil tussen de elastische aorta en musculaire armarterie verhoogt het risico op pseudohypertensie in de bovenarm.
- Er treedt namelijk een toegenomen polsgolfversterking van centraal naar perifeer op doordat de verschillende componenten van de polsgolf in deze vaatgebieden verschillend voortgeleid worden.
- Men plaatst bij applanatietonometrie een drukmeter zo groot als een balpen op de a. radialis om de polsgolf in beeld te brengen en gelijktijdig wordt de perifere BD aan de bovenarm gemeten:
 - Vervolgens wordt er met een wiskundig model een reconstructie gemaakt van de polsgolf in de aorta.
 - De vorm van deze centrale polsgolf in combinatie met de gemeten brachiale BD en de leeftijd van de patiënt maken het nu mogelijk om de systolische en diastolische BD te schatten.

- Polsgolfanalyse met tonometrie is snel uitvoerbaar, niet-invasief en makkelijk in gebruik.
- De reproduceerbaarheid is hoog en metingen komen voor 90% overeen met invasieve bloeddrukmetingen.
- Bij personen tot 30 jaar wordt op basis van cohortdata een berekende centrale systolische BD van 124 mmHg bij mannen of 120 mmHg bij vrouwen aangehouden als grens voor HT.

Behandeling en de praktijk:

- Het is niet eenvoudig om de vraag te beantwoorden of geïsoleerde systolische HT bij jongeren medicamenteuze behandeling nodig heeft:
 - Lange-termijninterventiestudies ontbreken immers.
 - Evenmin doet de Europese hypertensierichtlijn er een uitspraak over.
 - De richtlijn geeft wel het advies om ten minste maatregelen ter bevordering van een gezonde levensstijl aan te raden en de BD periodiek te controleren.
- Zijn er aanwijzingen voor orgaanschade of linkerventrikelhypertrofie, dan lijkt het redelijk om te veronderstellen dat de bloeddrukverhoging reëel is:
 - De patiënt kan in dat geval behandeld worden volgens de CVRM-richtlijn.

- Is er geen sprake van orgaanschade of linkerventrikelhypertrofie, dan wordt idealiter de centrale BD geschat.
- In meerdere (academische) ziekenhuizen in Nederland gebeurt er polsgolfanalyse met arteriële tonometrie.
- Bij verder gezonde mensen zou men kunnen afwachten wanneer deze voorziening niet beschikbaar is of wanneer de patiënt hiervoor niet verwezen wenst te worden.
- Het kan daarbij een redelijk alternatief zijn om de bloeddrukmetingen voort te zetten en het orgaanschade - onderzoek met ruime intervallen te herhalen.

Wat had in het geval van de casus anders gekund?

- Was er bij deze patiënt eerder gedacht aan pseudohypertensie, dan was een deel van de aanvullende onderzoeken naar de oorzaak van HT kunnen achterwege blijven.
- We spreken dan o.a. van de CT-scan van de nierarterieën.

Besluit:

- Men moet bij jonge (< 30 jaar), verder gezonde mensen met geïsoleerde HT bedacht zijn op pseudohypertensie.
- Men kan vermoeden dat het om pseudohypertensie gaat bij de afwezigheid van diastolische HT en van risicofactoren voor HT, zoals ernstig overgewicht.
- Het lijkt verstandig om deze patiënten niet onmiddellijk te behandelen, maar om te



controleren zoals bij mensen met een hoog normale BD en leefstijladviezen te geven conform de CVRM-richtlijn.

- Er kan bij twijfel over de diagnose ‘pseudohypertensie’ naar de tweede lijn verwezen worden voor nauwkeurige vaststelling van linkerkamerhypertrofie en – idealiter – bepaling van de centrale BD met polsgolfanalyse.

Ned Tijdschr Geneeskd augustus 2024 pag. 50-53.

Met dank aan dr. Willy Storms



Dagelijkse praktijk / Gynaecologie

RELATIE OVULATIEMOMENT EN MORNING-AFTERPIL

Eén op de 20 vrouwen heeft in 2017 minstens 1 keer de MAP - de morning-afterpil - ingenomen, meestal in de leeftijd tussen 18 en 24 jaar:

- MAP kan een zwangerschap voorkomen door de eisprong uit te stellen, maar het heeft geen effect op de innesteling van een bevruchte eicel.
- Het moment van ovulatie heeft dus zijn invloed op de werking van MAP.
- Uit deze casuïstiek blijkt hoe belangrijk het is om samen met de patiënt een weloverwogen keuze te maken tussen de verschillende soorten nood-anticonceptie.

Beschouwing:

- Conform de NHG-Standaard Anticonceptie zijn er na onveilig seksueel contact, al dan niet door het falen van anticonceptiemiddelen, 3 opties ter preventie van een ongewenste zwangerschap:
 1. Het nemen van de MAP bestaande uit eenmalig 1,5 mg levonorgestrel oraal
 2. Inname eenmalig 30mg ulipristal oraal.
 3. Het plaatsen van een koperspiraal.
- De MAP kan volgens het Farmacotherapeutisch Kompas op elk moment in de cyclus ingenomen worden,

maar de NHG-Standaard Anticonceptie en Thuisarts.nl doen hierover geen uitspraak:

- Volgt hier een bespreking over het feit dat het moment van ovulatie wel degelijk van invloed is op de werking van de MAP.
- Er wordt ook aangetoond hoe belangrijk het is om samen met de patiënt een weloverwogen keuze te maken tussen de verschillende soorten noodanticonceptie.

Casus:

Een dame, 24 jaar oud, staat in het telefonisch spreekuur gepland na contact met de assistente over het moment van inname van de MAP.

- Voorgeschiedenis:
 - Een half jaar geleden is ze met de anticonceptiepil gestopt naar aanleiding van de recente 'hormonenfobie'.
 - Ze houdt met een menstruatie-app bij op welke dagen ze het meest vruchtbaar is.
 - Ze combineert met het gebruik van een condoom, maar die scheurde.
 - Binnen de 24 uur na het seksueel contact heeft ze de MAP levonorgestrel ingenomen.

- Ze las echter in de bijsluiter dat dit geen effect heeft als de eisprong al heeft plaatsgevonden.

- Vraagstelling:
 - Haar ovulatie zou volgens haar app de dag na het seksueel contact plaatsvinden.
 - Haar vraag is of de MAP nu wel effectief genoeg is.

Hedendaagse ontwikkeling rondom natuurlijke anticonceptiemethoden:

- In 2023 luiden abortusklinieken de noodklok:
 - Er was een toename te zien van aanmeldingen.
 - Suggestie was dat er een mogelijke relatie zou zijn met het wantrouwen t.o.v. anticonceptie en het overgaan op natuurlijke anticonceptiemethoden.
- Er ontbreekt hiervoor wetenschappelijk onderzoek; maar recent aanvullend onderzoek laat zien dat 10% van de seksueel actieve vrouwen de vruchtbare dagen bijhoudt:
 - Tijdens de vruchtbare dagen gebruikt het merendeel hiervan een condoom, 25% doet aan onthouding en 12% doet aan terugtrekken.



- 14% van alle vrouwen die op hun vruchtbare dagen maatregelen nemen, doen dit korter dan 5 dagen.
- Dit terwijl de meest vruchtbare dagen de 6 dagen voor de ovulatie zijn.
- Dit leidt tot de volgende conclusies:
 - Het merendeel van de vrouwen lijkt een natuurlijke anticonceptiemethode zorgvuldig te gebruiken.
 - Er zijn echter ook vrouwen die een verkeerde inschatting maken van de vruchtbare dagen, dan wel een minder veilige methode gebruiken met een grotere kans op zwangerschap.

Het werkingsmechanisme van noodanticonceptie:

- Primaire werkingsmechanisme van de MAP: remming en/of vertraging van de eisprong door onderdrukking van luteïniserend hormoon (LH):
 - 28-36 uur na het begin van de LH-stijging treedt er ovulatie op = 8-20 uur na de LH-piek.
 - Het orale progestageen levonorgestrel interfereert enkel met het ovulatieproces als het minstens 2 dagen voor het begin van de LH-stijging toegediend wordt.
 - In 96% van de cycli kan de ovulatie dan geremd worden, maar als de LH-spiegel al is gaan stijgen, dan heeft levonorgestrel geen effect op de ovulatie.

- Ulipristal is een selectieve progesteronreceptormodulator die werkt ook als de LH-stijging al ingezet is, dit in tegenstelling tot levonorgestrel:
 - Bij 79% van de vrouwen wordt in dat geval de ovulatie uitgesteld.
 - Wanneer het voor de stijging van de LH-spiegel gegeven wordt, dan stijgt het slagingspercentage naar 100%.
 - Als de LH-piek al heeft plaatsgevonden, dan kan het de ovulatie niet meer uitstellen.
- Dat ze effect hebben op de spermafunctie, bevruchting of innesteling is bij geen van beide middelen aangetoond.
- Dit is in tegenstelling met de koperspiraal:
 - Als deze voor de bevruchting geplaatst wordt, voorkomt de spiraal bevruchting door interferentie met de rijping en motiliteit van het semen.
 - De koperspiraal zorgt bij latere plaatsing door verandering van cytokines voor een steriele ontsteking in de endometriumwand, waardoor de bevruchte eicel zich niet kan innestelen.

Effectiviteit:

- Hangt mee af van verschillende factoren waaronder het tijdstip van de eisprong en het ogenblik van de inname van de MAP:
 - Het plaatsen van een koperspiraal binnen 120 uur na onbeschermd seks is het meest effectief na onveilig

seksueel contact: dan is de kans op zwangerschap ongeveer 0,14%.

- De MAP ulipristal (inname binnen 120 uur na seks) is effectiever dan levonorgestrel (inname binnen 72 uur) met een relatief risico van 0,59 (95%-BI 0,35 tot 0,99).
- Bij ulipristal is de kans op zwangerschap 1,8% en bij levonorgestrel 2,6%.
- Er zijn nog andere factoren die van invloed zijn op de effectiviteit van noodanticonceptie:
 - Er is de malabsorptie door braken en het gebruik van medicatie met een sterke inductie van CYP3A4.
 - Verder is er seksueel contact tijdens dezelfde cyclus waarin noodanticonceptie gebruikt werd, maar deze factoren zijn in dit artikel buiten beschouwing gelaten.
 - Als laatste is het mogelijk dat de morning-afterpil minder effectief is bij obesitas (BMI > 30) in vergelijking met vrouwen met een BMI < 25.

Overweging:

- Een van de meest gebruikte hulpmiddelen door huisartsen is het Farmacotherapeutisch Kompas:
 - Bij beide morning-afterpillen staat hierin vermeld dat ze op elk gewenst moment in de cyclus kunnen ingenomen worden.



- In de bijsluiters op Geneesmiddeleninformatiebank.nl staat bij beide middelen vermeld dat ze niet effectief zijn als er reeds een eisprong heeft plaatsgevonden, maar dit is niet de informatiebron waar huisartsen of doktersassistenten het snelst naar grijpen.
- In de bijsluiters staat vermeld dat de timing van de ovulatie niet voorspeld kan worden en dat om die reden een tablet zo snel mogelijk moet ingenomen worden na onbeschermdde gemeenschap:
 - 1 op de 10 vrouwen houdt echter tegenwoordig de vruchtbare dagen bij in een agenda (56%), via een app (37%) en het zelf aanvoelen (24%).
 - Hierdoor is er een betere bewustwording van de vruchtbare dagen.
- Wat betreft de effectiviteit van orale noodanticonceptie rondom onveilig seksueel contact in de vruchtbare dagen nog het volgende:
 - Ulipristal heeft als voordeel boven levonorgestrel dat het ook tijdens de LH-stijging de ovulatie kan voorkomen, hoewel iets minder effectief.
 - Dit houdt in dat er gedurende 8-20 uur van de cyclus een kans bestaat dat ulipristal niet werkzaam is (tijd vanaf de LH-piek tot de eisprong).
 - Men gaat er hierbij vanuit dat er geen andere factoren meespelen en dat het innamemoment vrijwel direct na het seksueel contact plaatsgevonden heeft.
- De kans op falen is bij het gebruik van levonorgestrel iets groter vermits dit al niet meer effectief is vanaf 2 dagen voordat de LH-spiegel gaat stijgen, en dat zou betekenen dat je gedurende 76-84 uur van de cyclus niet beschermd bent.
- Een ander nadeel van de MAP is het vaak voorkomen van braken (1-10%) en daarmee een verminderde effectiviteit.
- Bij de drogist is levonorgestrel vrij verkrijgbaar vanaf de prijs van 11,99 euro en op recept wordt het alleen vergoed tot een leeftijd van 21 jaar (met inachtnaam van het eigen risico) en vanaf 21 jaar vanuit een aanvullende verzekering.
- Ulipristal is te verkrijgen vanaf 15,67 euro en wordt door de zorgverzekering niet vergoed.
- Bij de koperspiraal is het moment van de eisprong in vergelijking met de MAP van minder belang:
 - Komt omdat deze zowel op de ovulatie, bevruchting als de innesteling effect heeft.
 - Verder heeft het als voordeel dat het ook langere tijd als anticonceptief middel gebruikt kan worden.
- Het gebruiksgemak van de koperspiraal – we spreken dan van pijn, complicaties en bloedingsproblemen – wordt echter individueel wisselend ervaren en daarnaast zijn de kosten hoger.
- Afhankelijk van het type spiraal varieert een koperspiraal in prijs en registratieduur en valt onder dezelfde vergoedingsregeling als levonorgestrel:
 - De hormoonspiraal is mogelijk als noodanticonceptie net zo effectief als de koperspiraal.
 - Wellicht staan meer vrouwen hiervoor open omwille van het minder frequent voorkomen van bloedingsproblemen.
- Uit deze casuïstiek blijkt dat er een grotere kans is dat de MAP onvoldoende werkzaam is bij een vrouw in de laatste dagen van haar vermeende vruchtbare periode:
 - Wellicht zal een groot deel van de vrouwen zonder tussenkomst van de huisarts een MAP gaan halen.
 - Er kan twijfel ontstaan over de effectiviteit bij inname op vruchtbare dagen als vrouwen de bijsluiter van de MAP doorlezen, iets wat de vrouw uit de casus ook deed.
- De informatie op Huisarts.nl is daarnaast onvolledig:
- De verantwoordelijkheid om vrouwen conform de richtlijn te kunnen informeren ligt dan ook bij de huisarts en assistenten.
 - Betreft de effectiviteit en werkzaamheid van de MAP.
 - Gaat ook over het gebruik van een koperspiraal als noodanticonceptie.



Besluit:

- Een koperspiraal is de meest betrouwbare optie wanneer een vrouw kiest voor meer zekerheid om niet zwanger te worden na onveilige seks door het falen van anticonceptie tijdens de vruchtbare dagen:
 - Kan tot 120 uur na onbeschermd seksueel contact geplaatst worden.
 - Heeft ook effect als de eisprong reeds plaatsgevonden heeft.
 - Functioneert daarna ook als anticonceptief middel gedurende 5 tot 10 jaar (afhankelijk van het gekozen type).
- In aanschaf is het wel duurder en het gebruiksgemak ervan wordt als wisselend ervaren.
- Wordt er toch voor een MAP gekozen, dan geniet het iets duurdere ulipristal de voorkeur, omdat deze een langere periode effectief is.

Huisarts & Wetenschap september 2024 pag. 44-46.

Met dank aan dr. Willy Storms



CHOCOLADE EN TYPE II DIABETES

Abstract:

Objective To prospectively investigate the associations between dark, milk, and total chocolate consumption and risk of type 2 diabetes (T2D) in three US cohorts.

Design Prospective cohort studies.

Setting Nurses' Health Study (NHS; 1986-2018), Nurses' Health Study II (NHSII; 1991-2021), and Health Professionals Follow-Up Study (HPFS; 1986-2020).

Participants:

At study baseline for total chocolate analyses (1986 for NHS and HPFS; 1991 for NHSII), 192208 participants without T2D, cardiovascular disease, or cancer were included. 111654 participants were included in the analysis for risk of T2D by intake of chocolate subtypes, assessed from 2006 in NHS and HPFS and from 2007 in NHSII.

Main outcome measure:

Self-reported incident T2D, with patients identified by follow-up questionnaires and confirmed through a validated supplementary questionnaire. Cox proportional hazards regression was used to estimate hazard ratios

and 95% confidence intervals (CIs) for T2D according to chocolate consumption.

Results:

In the primary analyses for total chocolate, 18862 people with incident T2D were identified during 4829175 person years of follow-up. After adjusting for personal, lifestyle, and dietary risk factors, participants consuming ≥ 5 servings/week of any chocolate showed a significant 10% (95% CI 2% to 17%; P trend=0.07) lower rate of T2D compared with those who never or rarely consumed chocolate. In analyses by chocolate subtypes, 4771 people with incident T2D were identified. Participants who consumed ≥ 5 servings/week of dark chocolate showed a significant 21% (5% to 34%; P trend=0.006) lower risk of T2D. No significant associations were found for milk chocolate intake. Spline regression showed a linear dose-response association between dark chocolate intake and risk of T2D (P for linearity=0.003), with a significant risk reduction of 3% (1% to 5%) observed for each serving/week of dark chocolate consumption. Intake of milk, but not dark, chocolate was positively associated with weight gain.

Conclusions:

Increased consumption of dark, but not milk, chocolate was associated with lower risk of T2D. Increased consumption of milk, but not dark, chocolate was associated with long term weight gain. Further randomized controlled trials are needed to replicate these findings and further explore the mechanisms.

What is already known on this topic:

- Chocolate contains high levels of flavanols, which promote cardiometabolic health and reduce the risk of type 2 diabetes (T2D), as shown in randomized controlled trials.
- The associations between chocolate consumption and risk of T2D remain controversial owing to inconsistent findings in observational studies.
- Most previous studies did not differentiate between chocolate subtypes (dark, milk), which differ in their cocoa content and proportions of other ingredients such as sugar and milk, and may have differential associations with risk of T2D.



What this study adds:

- Consumption of ≥ 5 servings/week of dark chocolate compared with rare consumption was statistically significantly associated with lower risk of T2D.
- The association for milk chocolate was, however, null.
- Increased consumption of milk chocolate but not dark chocolate was associated with increased weight gain.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2023-078386>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Farmacologie

KEUZE UIT PIJNSTILLERS EN MOTIVATIE

In vergelijking met andere vrij verkrijgbare pijnstillers is diclofenac het meest schadelijk voor het milieu. Zoveel blijkt uit een rapport van het RIVM waarin het effect van deze pijnstillers op het watermilieu onderzocht werd. Men kan deze bevindingen volgens het rapport meenemen in de keuze voor een pijnstiller.

Beschouwing:

- Na inname of na toediening op de huid komen medicijnresten uiteindelijk terecht in het oppervlaktewater, en dat met negatieve effecten op het milieu:
 - Het is onduidelijk in welke mate geneesmiddelen milieuschade opleveren.
 - Het RIVM onderzocht daarom de effecten van 5 vrij verkrijgbare pijnstillers op het watermilieu.
 - Gaat om paracetamol, acetylsalicylzuur, naproxen, ibuprofen en diclofenac.
- De ernst van het milieueffect hangt af van de hoeveelheid die gebruikt wordt, het gedrag van de stof in het milieu en de schadelijkheid ervan.
- Het rapport baseerde de resultaten o.a. op de volgende bevindingen:

- Het geregistreerde gebruik van de middelen.
- De mate waarin de stoffen in het rioolwater terechtkomen.
- De mate waarin deze uit het water gezuiverd kunnen worden.
- De onderzoekers keken ook na in welke concentratie deze stoffen in het oppervlaktewater voorkomen:
 - Uit de metingen blijkt dat er voor naproxen, ibuprofen en diclofenac locaties in Nederland zijn met risico's voor het watermilieu.
 - Dit was het vaakst het geval voor diclofenac.
- Dit komt ten eerste door het feit dat diclofenac moeilijk uit rioolwater te zuiveren is.
- Daarnaast wordt er maar een klein deel van diclofenacgel in de huid opgenomen, waardoor er een grote hoeveelheid direct in het rioolwater terechtkomt.
- Er is wel een beperking van het onderzoek, namelijk het feit dat er maar een beperkt aantal watermetingen met informatie over alle 5 geneesmiddelen beschikbaar was voor analyse.

Conclusie:

- Er spelen natuurlijk vele andere aspecten mee bij de keuze voor een bepaalde pijnstiller, maar uit milieuperspectief verdienen paracetamol en acetylsalicylzuur de voorkeur.
- Om de schadelijke effecten van pijnstillers te verminderen kunnen algemene adviezen aan patiënten ook helpen:
 - Men kan patiënten o.a. adviseren om niet-gebruikte medicatie in te leveren.
 - Men kan ook aanraden om te veel aangebrachte diclofenacgel niet af te spoelen, maar met papier weg te vegen.

Huisarts & Wetenschap september 2024 pag. 09.

Met dank aan dr. Willy Storms



Geriatric

EEN KEUZE BIJ 80-PLUSSERS MET HT: ZOUTVERVANGING OF ZOUTBEPERKING: WAT WERKT BETER?

Bij ouderen komt hypertensie vaak voor en hierbij kan zoutbeperking helpen, maar dat is lastig vol te houden, terwijl zoutvervanging een goed alternatief kan zijn omwille van het lagere risico op cardiovasculaire events.

Het is dus van belang om per patiënt een zorgvuldige afweging te maken wegens de beperkte bloeddrukdalingen, de korte levensverwachting van vele ouderen en de risico's van hyperkaliëmie.

Onderzoeksvraag:

- De BD kan verlagen door een zoutbeperkt dieet waarbij de totale zoutinname verminderd wordt.
- Er zit een ander soort zout in zoutvervangers dat minder natrium bevat dan gewoon keukenzout, en dat leidt mogelijk tot een lagere BD:
 - De huidige richtlijnen over de rol van zout in cardiovasculair risicomanagement beschrijven het positief effect van zoutbeperking op HT.
 - Ze geven echter geen advies over de toepassing van zoutvervanging.
- Vandaar volgt de onderzoeksvraag: hebben patiënten boven de 80 jaar met hypertensie

(P) die een zoutvervanger gebruiken (I) een lager BD binnen een jaar (O) in vergelijking met zoutbeperking (C)?

Uitvoering:

- De Cochrane Library werd op 29 mei 2023 onderzocht met de zoekterm 'salt substitution' en dit leverde 1 relevante cochrane review op:
 - Hierin werd echter het verschil in BD tussen zoutvervanging en regulier zoutgebruik onderzocht.
 - Het onderzoek ging dus niet over het verschil in BD tussen zoutvervanging en zoutbeperking.
- Vervolgens werd PubMed doorzocht bij middel van volgende zoektermen, 'aged, 80 and over', 'hypertension' en 'salt alternative' OR 'salt substitut'.
- Enkel meta-analyses, systematische reviews en RCT's van de afgelopen 5 jaar werden meegenomen:
 - Van de 7 zoekresultaten voldeed 1 onderzoek aan de PICO-vraag.
 - Aan de hand van de 'Cochrane bias tool' werd het risico op bias beoordeeld.

Resultaten:

- 1612 bewoners (76% man, gemiddelde leeftijd 71 jaar) van 48 Chinese woonzorgcentra werden in de clustergerandomiseerde trial onderzocht en de woonzorgcentra werden in 4 groepen gerandomiseerd:
 1. Zoutvervanging, geen zoutbeperking.
 2. Zoutbeperking, geen zoutvervanging.
 3. Zoutvervanging én zoutbeperking.
 4. Regulier zoutgebruik, geen zoutvervanging en geen zoutbeperking.
- Het keukenzout werd bij zoutvervanging vervangen door een zoutvervanger met 25 % kaliumchloride en 62,5 % natriumchloride: dit bevat minder natrium dan keukenzout.
 - Alle 3 maanden werd er bij zoutbeperking stapsgewijs 5-10 % minder zout bij het bereiden van maaltijden gebruikt.
 - Gebruik van tafelsout bleef toegestaan.
- De bloeddrukken bij aanvang en na 2 jaar werden dan vergeleken:
 - In groep 1 en 3 – de groepen met zoutvervanging – daalde de BD



significant t.o.v. groep 2 en 4 – de groepen met regulier keukenzout.

- Het gemiddelde verschil in systolische BD bedroeg -7,1 mmHg (95%-BI -10,5 tot -3,8) en het gemiddelde verschil in diastolische BD was -1,9 mmHg (95%-BI -3,6 tot -0,2).
- In vergelijking met regulier keukenzout leidde zoutvervanging tot minder cardiovasculaire events (2,3 versus 3,8 per 100 persoonsjaren, hazardratio (HR) 0,60; 95%-BI 0,38 tot 0,96):
 - Qua sterfte werd er echter geen verschil gezien tussen de groepen met zoutvervanging en de groepen met regulier keukenzout (7,9 versus 9,4 per 100 persoonsjaren, HR 0,84; 95% BI 0,63 tot 1,13).
 - In de groepen met zoutbeperking (groep 2 en 3) en de groepen zonder zoutbeperking (groep 1 en 4) was er geen verschil in BD, het optreden van cardiovasculaire events en sterfte.
- Groep 1 en 3 (de groepen met zoutvervanging) vertoonden een significant hoger risico op hyperkaliëmie (serum kalium > 5,5 mmol/l) dan groep 2 en 4 (de groepen met regulier keukenzout) (7% versus 2,4% (RR 3,29; 95%-BI 1,45 tot 7,45).
- Dit had echter geen klinische consequenties, zoals het optreden van aan kaliumgerelateerde cardiovasculaire

complicaties of sterfte door overmatig kalium.

Beschouwing:

- Het grote aantal deelnemers en de vergelijkbare baseline karakteristieken – o.a. HT, coronaire vaatziekten, CVA, nierziekten en DM – zijn sterke punten van het onderzoek.
- De ‘intention to treat’-analyse is een ander sterk punt:
 - De gegevens van alle deelnemers worden hierbij geanalyseerd op basis van initiële toewijzing van de interventiegroep.
 - Betreft niet alleen een betere weergave van de klinische praktijk, waarin patiënten ook therapieontrouw kunnen zijn, kunnen stoppen met de interventie of kunnen switchen naar een andere interventie, maar het voorkomt ook bias.
- Men voorkomt door alle deelnemers mee te nemen dat deelnemers die stoppen, bvb. wegens een bijwerking, geëxcludeerd worden met een mogelijk vertekend positiever beeld van de interventie tot gevolg:
 - De follow-up is matig: 74% tot 79% in de verschillende groepen.

- Het is ook onduidelijk in welke mate deze loss-to-follow-up de resultaten beïnvloedt.

- De onderzoeksopzet geeft ook risico op bias:
 - Bewoners mochten tafelsout blijven gebruiken.
 - De groepen met zoutbeperking proefden mogelijk de lagere hoeveelheid zout in hun maaltijd en compenseerden dit met extra zout, met mogelijk hogere bloeddrukken tot gevolg.
- Hierover ontbreken gegevens en daarnaast is de invloed van andere bloeddrukverlagende interventies onbekend.
- Het algemene risico op bias werd als matig beoordeeld.

Geen representatieve onderzoekspopulatie:

- In het onderzoek gaat het om Chinese, relatief jonge, voornamelijk mannelijke bewoners van een woonzorgcentrum.
- Voor de Nederlandse (verpleeghuis)populatie is de onderzoekspopulatie dus niet representatief.
- Een meta-analyse van RCT's naar het bloeddrukverlagend effect van zoutbeperking liet het volgende zien:



- Mensen met een Aziatische etniciteit kregen bij een vergelijkbare hoeveelheid beperking van natrium een sterkere daling in BD dan mensen met een Kaukasische etniciteit.
- Impliceert dat de Chinese deelnemers in dit onderzoek mogelijk een sterker anti-hypertensief effect van natriumbeperking vertonen bij middel van ofwel zoutbeperking ofwel zoutvervanging dan Nederlandse (verpleeghuis)bewoners.
- Er is verder onderzoek wenselijk bij een representatieve populatie (80-plussers), waarin mannen en vrouwen ook apart onderzocht worden.

Klinische toepasbaarheid:

- Het lijkt dat zoutvervanging een makkelijk te implementeren interventie is, met enkele kanttekeningen:
 - Het verschil in BD werd in dit onderzoek na 2 jaar gemeten.
 - Een aanzienlijk deel van de woonzorgcentrumbewoners overleed echter binnen de 2 jaar.
- De orde van grootte van de gevonden bloeddrukdalingen is daarnaast matig en dus mogelijk van weinig klinische betekenis.

- Daarentegen liet zoutvervanging wel een lager aantal cardiovasculaire events zien dan regulier zoutgebruik, en dat draagt dan weer bij aan de klinische relevantie van zoutvervanging.
- Zoutvervanging gaf meer hyperkaliëmie dan regulier zout, maar zonder klinische consequenties:
 - Gaat dan om het optreden van aan een te hoog kalium gerelateerde cardiovasculaire complicaties.
 - Er waren ook niet meer overlijdens te melden.
- Het merendeel van de gevonden hyperkaliëmiën waren mild van ernst (serum kalium 5,6 tot 6,0 mmol/l) en dus waarschijnlijk van weinig klinisch relevante betekenis:
 - Over het effect op de kaliumspiegel bij het wel of niet gebruiken van kaliumverhogende medicatie – waaronder bepaalde antihypertensiva – maakt het onderzoek geen melding.
 - Daarom kan het toepassen van zoutvervanging bij ouderen die al kaliumverhogende medicatie gebruiken mogelijk extra risico's met zich meebrengen.

Besluit:

- Mogelijk is zoutvervanging een alternatief voor zoutbeperking bij hypertensie en leidt het tot minder cardiovasculaire events.
- Advies geldt om per persoon een individuele afweging te maken gezien de beperkte bloeddrukdalingen, de korte levensverwachting van vele ouderen en de risico's van zoutvervanging zoals hyperkaliëmie.
- Bij thuiswonende ouderen moet men extra voorzichtig zijn:
 - Er is bij hen minder toezicht mogelijk dan bij verpleeghuisbewoners.
 - Dit benadrukt het belang van duidelijke afspraken over de implementatie van zoutvervanging en de follow-up van mogelijke complicaties bij deze groep ouderen.

Huisarts & Wetenschap juli/augustus 2024 pag. 24-25.

Met dank aan dr. Willy Storms



CONTEMPORARY MENOPAUSAL HORMONE THERAPY AND RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE: SWEDISH NATIONWIDE REGISTER BASED EMULATED TARGET TRIAL

Abstract

Objective:

To assess the effect of contemporary menopausal hormone therapy on the risk of cardiovascular disease according to the route of administration and combination of hormones.

Design:

Nationwide register based emulated target trial.

Setting:

Swedish national registries.

Participants:

919614 women aged 50-58 between 2007 and 2020 without hormone therapy use in the previous two years, identified from the Swedish population.

Interventions:

138 nested trials were designed, starting each month from July 2007 until December 2018. Using the prescription registry data for that specific month, women who had not used hormone therapy in the previous two years were assigned to one of eight treatment groups: oral combined continuous, oral combined sequential, oral unopposed oestrogen, oral oestrogen with local progestin, tibolone,

transdermal combined, transdermal unopposed oestrogen, or non-initiators of menopausal hormone therapy.

Main outcome measures:

Hazard ratios with 95% confidence intervals were estimated for venous thromboembolism, as well as for ischaemic heart disease, cerebral infarction, and myocardial infarction separately and as a composite cardiovascular disease outcome. Treatment effects were estimated by contrasting initiators and non-initiators in observational analogues to "intention-to-treat" analyses and continuous users versus never users in "per protocol" analyses.

Results:

A total of 77512 women were initiators of any menopausal hormone therapy and 842102 women were non-initiators. 24089 women had an event recorded during the follow-up: 10360 (43.0%) had an ischaemic heart disease event, 4098 (17.0%) had a cerebral infarction event, 4312 (17.9%) had a myocardial infarction event, and 9196 (38.2%) had a venous thromboembolic event. In intention-to-treat analyses, tibolone was associated with an increased risk of cardiovascular disease (hazard

ratio 1.52, 95% confidence interval 1.11 to 2.08) compared with non-initiators. Initiators of tibolone or oral oestrogen-progestin therapy had a higher risk of ischaemic heart disease (1.46 (1.00 to 2.14) and 1.21 (1.00 to 1.46), respectively). A higher risk of venous thromboembolism was observed for oral continuous oestrogen-progestin therapy (1.61, 1.35 to 1.92), sequential therapy (2.00, 1.61 to 2.49), and oestrogen-only therapy (1.57, 1.02 to 2.44). Additional results in per protocol analyses showed that use of tibolone was associated with a higher risk of cerebral infarction (1.97, 1.02 to 3.78) and myocardial infarction (1.94, 1.01 to 3.73).

Conclusions:

Use of oral oestrogen-progestin therapy was associated with an increased risk of heart disease and venous thromboembolism, whereas the use of tibolone was associated with an increased risk of ischaemic heart disease, cerebral infarction, and myocardial infarction but not venous thromboembolism. These findings highlight the diverse effects of different hormone combinations and administration methods on the risk of cardiovascular disease.



Introduction:

Cardiovascular disease is the leading cause of death globally, contributing to approximately 30% of all deaths. Women tend to develop cardiovascular disease several years later than men do, with a notable increase during midlife, a period coincident with the menopausal transition. This transition is characterised by a decline in oestrogen and an increase in follicle stimulating hormone concentrations. These hormonal changes can induce effects on the neuroendocrine system, resulting in hot flushes, night sweats, sleep disorders, anxiety, and memory loss. As the world population ages, a significant demographic shift places a larger fraction of women in the postmenopausal phase. Managing this phase, marked by decreased oestrogen concentrations and various menopausal symptoms, largely relies on systemic menopausal hormone therapy. Systemic menopausal hormone therapy is based on administration of oestrogen with or without the addition of progestogens, effectively mitigates vasomotor symptoms, and reduces the incidence of vertebral and hip fractures. However, although menopausal hormone therapy alleviates menopausal symptoms, studies have suggested an association between its use and an increased risk of cardiovascular disease.

Experimental studies have shown that oestrogen plays a protective role in cardiovascular health by promoting angiogenesis and vasodilation, reducing cardiac fibrosis and oxidative stress and increasing high density lipoprotein cholesterol concentrations. More than two decades ago, observational studies conducted through the Nurses' Health Study in the US and the General Practice Research Database in the UK supported a potential cardiovascular benefit for postmenopausal women using hormone therapy. However, subsequent randomised trials, including the Heart and Oestrogen/Progestin Replacement Study (HERS) and the Women's Health Initiative trial, showed the opposite. HERS showed no reduction in coronary heart disease rates and an increase in coronary events and myocardial infarctions in the treatment group. Similarly, the Women's Health Initiative found increased risks of coronary heart disease, stroke, and pulmonary embolism, leading to the conclusion that the risks of hormone therapy outweighed the benefits, especially because of the increased risk of stroke. These trials challenged the initial positive outlook inspired by observational studies and altered our comprehension of the complexities and associated risks of menopausal hormone therapy, prompting a critical reassessment of its usage.

The discrepancy between previous observational studies and randomised controlled trials has been attributed to population differences and methodological biases. In most observational studies, hormone use started around menopause, whereas 67% of Women's Health Initiative participants were aged over 60. Observational studies compared prevalent users with non-users, introducing a selection bias as tolerant women are included in the user group with depletion of women susceptible to cardiovascular disease. Moreover, observational estimates are heavily weighted by long term use and would have missed any increased risk seen at the beginning of treatment even if only new users had been analysed. Analysing observational data by using a design that emulates a target trial has been suggested to mitigate such pitfalls. Other than the randomisation, which is not possible in an observational study, emulating a target trial is advocated as being more accurate for causal inference than a traditional observational study. In a randomised trial, time zero aligns the start of follow-up, treatment assignment, and evaluation of eligibility simultaneously. Emulating this framework by using observational data helps to avoid common biases, including immortal time bias and selection bias, by ensuring that all critical processes are aligned at the same starting point (time zero). By applying this method, data from the Nurses' Health Study



were reanalysed to resemble the Women's Health Initiative trial. Unlike the original analyses, the revised effect estimates aligned with the Women's Health Initiative, probably owing to reduced selection bias.

Two decades have passed since the publication of the HERS and the Women's Health Initiative trials. Since then, new menopausal hormone therapy products with different formulations and routes of administration have been introduced to the market. Both the HERS and the Women's Health Initiative investigated the risk of cardiovascular disease associated with only one type of menopausal hormone therapy, specifically oral conjugated equine oestrogen combined with medroxyprogesterone acetate. In addition, HERS and the Women's Health Initiative included women with an average age of 67 and 63, respectively, which is not the typical timing for starting menopausal hormone therapy today. A critical need exists for further studies to investigate the effects of contemporary menopausal hormone therapy in a clinically relevant population.

To tackle the gaps in the knowledge on use of contemporary menopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease, this paper reports the findings from a Swedish nationwide register based emulated target trial including women aged 50-58 years. This age range

represents the typical span during which women undergo the menopausal transition—a period marked by significant hormonal changes and when most women start menopausal hormone therapy. We explored a variety of menopausal hormone therapy formulations, including oral and transdermal options, combined therapies with progestin, oestrogen-only treatments, and tibolone. These diverse options mirror the range of choices available in clinical practice, tailored to meet the needs and preferences of individual patients. Different hormone administration methods are thought to have distinct physiological effects. Oral oestrogens increase production of coagulation factor, suggested to have a less favourable cardiovascular risk profile, whereas transdermal administration bypasses the liver and is believed to be a better option. The addition of progestins in combined preparations may increase the oestrogenicity and, therefore, the risk of thrombosis.

By clearly defining the target trial protocol and its observational emulation, we ensured eligibility and treatment alignment from the start, preventing selection bias by excluding prevalent users at baseline. We aimed to estimate the average treatment effect for ischaemic heart disease, cerebral infarction, myocardial infarction, and venous thromboembolism with the use of different

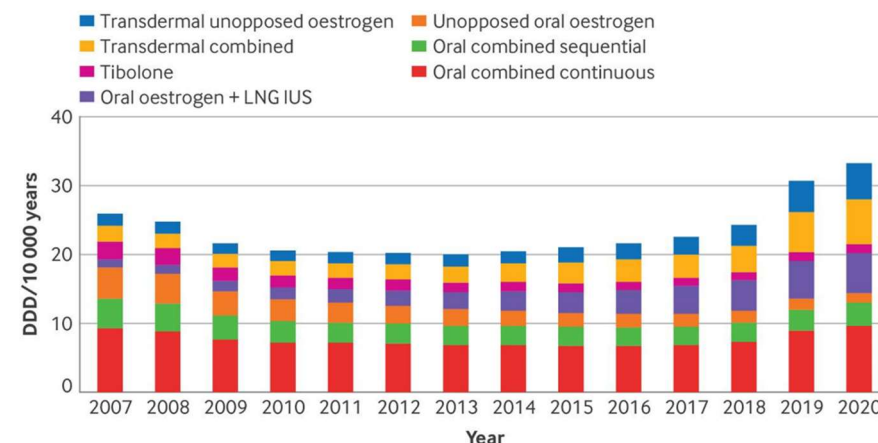
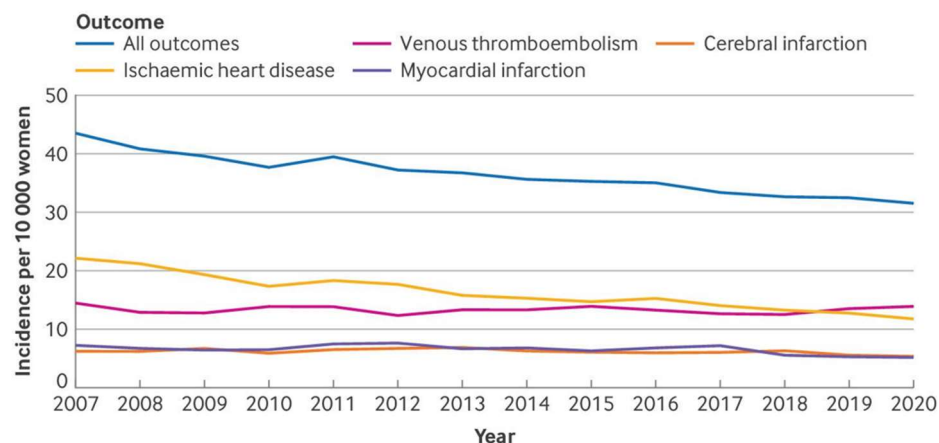
types of contemporary menopausal hormone therapy.

Results:

The eligibility criteria for at least one of the 138 trials were met by 919 614 women, of whom 24 089 had an event recorded during the follow up (two years from baseline). For the disease specific events, 10 360 (43.0%) women had an ischaemic heart disease event, 4098 (17.0%) had a cerebral infarction event, 4312 (17.9%) had a myocardial infarction event, and 9196 (38.2%) had a venous thromboembolic event. Between 2007 and 2020, a significant reduction of more than 50% in the incidence of cardiovascular disease occurred among women aged 50-58 years. The most substantial decline was for ischaemic heart disease, which dropped from 22.2 per 10 000 women in 2007 to 11.8 in 2020. The incidence of venous thromboembolism remained stable during the study period, with an incidence of 14.5 per 10 000 women in 2007 and 13.9 in 2020 (fig 2).

Fig. 2: Trends in incidence of cardiovascular disease in Sweden among women aged 50-58 years. Incidence of ischaemic heart disease, cerebral infarction, myocardial infarction, venous thromboembolism, and all outcomes together. Data from cause of death register and patient register.





A total of 77512 women were initiators of any menapausal hormone therapy and 842 102 women were non-initiators. The most frequently initiated form of menapausal hormone therapy was oral combined continuous therapy, making up more than a third of all initiated treatments. Transdermal therapies were the next most common, accounting for more than a fifth of all initiated treatments. During the study period, we saw a 50% increase in the use of transdermal menapausal hormone therapy products and more than a 50% decrease in unopposed oral oestrogen and tibolone (fig 3).

Fig. 3: Trends in menapausal hormone therapy use in Sweden among women aged 50-58 years. Defined daily dosages (DDD) of different types of menapausal hormone therapies from 2007 to 2020. LNG IUS=levonorgestrel intrauterine system.

Compared with non-initiators, women who initiated menapausal hormone therapy were slightly younger (mean age 53.0 v 53.9), had a higher level of education, resided more frequently in urban regions (39.8% v 32.3%), and redeemed more prescriptions for heart disease medications (13.5% v 10.7%) and hypertension medications (29.7% v 27.0%), but a smaller proportion had prescriptions for diabetic medication (5.8% v 7.8%). Among those who started menapausal hormone therapy, initiators of oral oestrogen plus levonorgestrel intrauterine system had the lowest mean age (51.8), whereas those using tibolone were the oldest (mean age 53.7). Women who initiated unopposed oral oestrogen tended to have lower education and were more likely to reside in rural regions . We adjusted for these differences in our analyses.

Intention-to-treat estimates of effect of menapausal hormone therapy on cardiovascular disease

When we pooled the participants across all “trials,” we had 50732837 person trials and a total of 385952 events were recorded during the follow-up. During 154433 person years, we observed 664 events among initiators of menapausal hormone therapy, with an adjusted incidence rate of 4.37per 1000 person years. The corresponding incidence rate in 101 million person years contributed by non-initiators, during which 385288 women had a cardiovascular event, was 3.56 per 1000 person years. The higher number of person years in non-initiators is mainly owing to many of them meeting eligibility criteria multiple times and being included in multiple trials. By contrast, initiators will be ineligible from at least the subsequent 25 trials because they had a



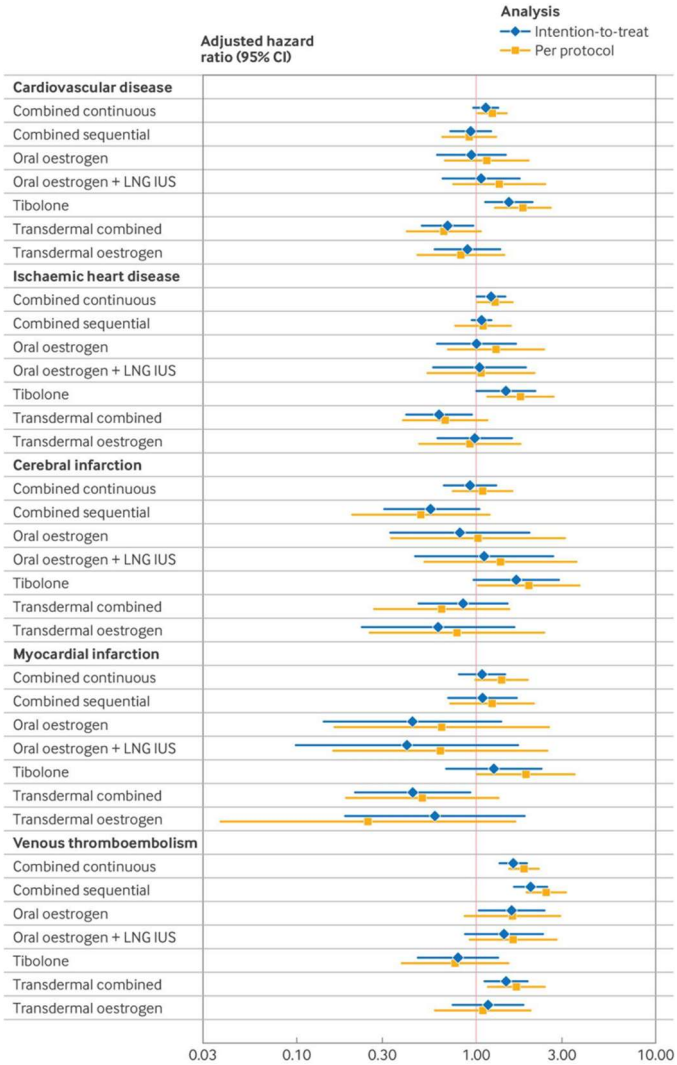
redeemed prescription for menopausal hormone therapy during the two year washout period.

The estimated hazard ratio of cardiovascular disease among initiators of oral combined therapy, unopposed oral oestrogen, or oral oestrogen plus levonorgestrel intrauterine system did not differ significantly compared with non-initiators, with estimates ranging from 0.93 to 1.13. We observed no increased risk in women using transdermal combined or transdermal unopposed oestrogen menopausal hormone therapy. Initiating tibolone was associated with an increased risk of the composite cardiovascular disease outcome (hazard ratio 1.52, 95% CI 1.11 to 2.08) The calculated cumulative risk difference between tibolone initiators and non-initiators over one year was 0.001.This means that for every 1000 women who start taking tibolone during a year, one will develop a cardiovascular disease such as ischaemic heart disease, myocardial infarction, or cerebral infarction.

Fig. 4: Forest plot for hazard ratios of cardiovascular disease in two causal contrasts; intention-to-treat (blue) and per protocol (orange) analysis. Intention-to-treat analyses were adjusted for baseline covariates (age, calendar year, trial month, education level, residence of living, region of birth, and medication use for heart disease, diabetes, and hypertension) by stabilised inverse probability

for treatment weights. Per protocol analyses were adjusted for same baseline confounders as intention-to-treat analyses and for time varying confounding by stabilised inverse probability of treatment weights and inverse probability of censoring weights to adjust for artificial censoring of individuals when they deviated from protocol. Estimated hazard ratios are average contrasts over follow-up of two years. CI=confidence interval; LNG IUS=levonorgestrel intrauterine system.

For the individual diseases, initiating oral combined continuous therapy or tibolone was associated with higher risk of ischaemic heart disease, with hazard ratios of 1.21 (95% CI 1.00 to 1.46) and 1.46 (1.00 to 2.14), respectively. The cumulative risk difference compared with non-initiators was 0.0099 and 0.0012, respectively . This translates to approximately 11 new cases of ischaemic heart disease per 1000 women who start treatment with oral combined continuous therapy or tibolone over one year. Furthermore, we observed an increased risk of venous thromboembolism with several hormone therapies: oral combined continuous (hazard ratio 1.61, 95% CI 1.35 to 1.92), oral combined sequential (2.00, 1.61 to 2.49), unopposed oral oestrogen (1.57, 1.02 to 2.44), and transdermal combined (1.46, 1.09 to 1.95). The cumulative risk differences were 0.0017 for oral combined continuous, 0.0025 for oral combined sequential, 0.0018 for unopposed oral oestrogen, and 0.001 for transdermal



combined therapy . If 1000 women started each of these treatments and were observed for a year, we would expect to see seven new cases of venous thromboembolism across all groups.

Per protocol estimates of effect of menopausal hormone therapy on cardiovascular disease

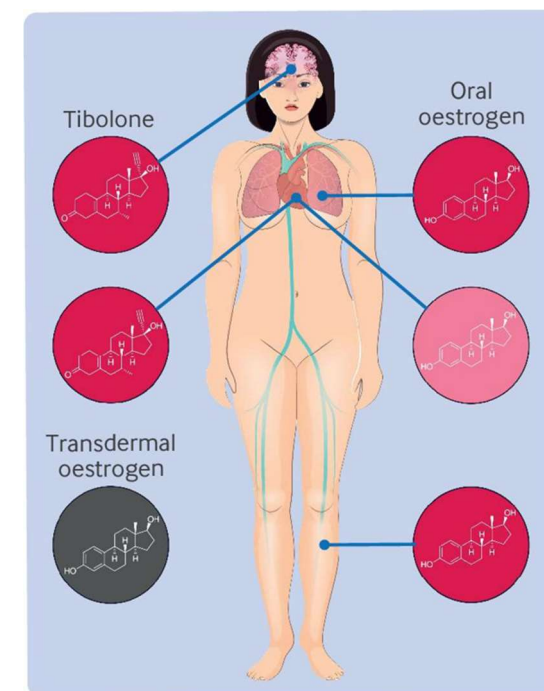
The estimated intention-to-treat effect is influenced by the participant's adherence to the treatment strategy allocated at the start of the trial. Thus, intention-to-treat comparisons might underestimate the effect that would have been observed if all participants had fully adhered to their assigned treatments. In our study, 46.4% of initiators discontinued their assigned treatment within one year and 63.7% discontinued within two years, and 3.1% of non-initiators started taking some systemic menopausal hormone therapy within two years. For this reason, we also did per protocol analyses. We saw 378478 incident events in never users and 444 in users during 99.5 million person years of observation.

We observed an increase in the risk associated with oral combined continuous therapy (hazard ratio 1.22, 95% CI 1.00 to 1.50). Consistent with our intention-to-treat analysis, women using tibolone had a higher hazard rate of cardiovascular disease (1.81, 1.25 to 2.61).

In the disease specific analysis, the use of oral combined continuous menopausal hormone therapy or tibolone was associated with a higher risk of ischaemic heart disease (hazard ratio 1.27

(95% CI 1.01 to 1.60) and 1.76 (1.14 to 2.70), respectively). In addition, we observed an increased risk of cerebral infarction in association with the use of tibolone; compared with never users; the hazard ratio was 1.97 (1.02 to 3.78). No other menopausal hormone therapy product was significantly associated with an increased risk of ischaemic heart disease or cerebral infarction. Women using tibolone had an increased risk of myocardial infarction (hazard ratio 1.94, 95% CI 1.01 to 3.73). None of the other analysed menopausal hormone therapy products showed a significant association with risk of myocardial infarction. As in our intention-to-treat analysis, women using oral oestrogen combined with progestogen, in either continuous or sequential forms, had an increased risk of venous thromboembolism, with hazard ratios of 1.84 (95% CI 1.50 to 2.25) for continuous use and 2.45 (1.89 to 3.17) for sequential use. Additionally, we observed an increased risk of venous thromboembolism with the use of transdermal combined menopausal hormone therapy, with a hazard ratio of 1.67 (1.16 to 2.41) . Notably, although associated with cardiovascular disease, tibolone was not linked to an increased risk of venous thromboembolism (hazard ratio 0.76, 95% CI 0.38 to 1.53). This indicates a strong heterogeneity between the different menopausal hormone therapies with regards to the diseases investigated (fig 5).

Fig. 5: Illustration synthesising results of study. Tibolone was associated with increased risk of arterial thrombotic events, including ischaemic heart disease, myocardial infarction, and cerebral infarction, but not venous thromboembolism. Increased risk of venous thromboembolism and a small increased risk of ischaemic heart disease were found with use of oral continuously combined contemporary menopausal hormone therapy. No strong evidence was found that transdermal oestrogen increases risk for any diseases studied. Red=strong/intermediate effect; pink=small effect; grey=no effect detected.



Discussion

In this Swedish nationwide emulated target trial of menopausal hormone therapy use in women around menopause, we found that starting oral combined continuous therapy or tibolone was associated with an increased risk of cardiovascular disease within the first two years of initiation. In disease specific analyses, the oral combined continuous regimen was associated with increased risks of ischaemic heart disease and venous thromboembolism, and tibolone was linked to an increased risk of ischaemic heart disease, cerebral infarction, and myocardial infarction but not venous thromboembolism (fig 5). We found no effect of transdermal regimens on the risk of all causes of cardiovascular disease (myocardial infarction, cerebral infarction, or ischaemic heart disease). Combined continuous menopausal hormone therapy was the most common regimen, accounting for 37% of overall initiations. However, we observed a clear trend towards increased use of transdermal products and oral oestrogen combined with the levonorgestrel intrauterine system between 2007 and 2020. Also, the use of tibolone, which has not been approved for use in, for example, the US, decreased in Sweden between the same years. This drop is encouraging; however, in 2018, approximately 1000 women initiated tibolone, which is estimated to have caused one stroke or ischaemic heart disease event.

Trends in menopausal hormone therapy use and cardiovascular disease

During the study period, we observed a decrease in the use of menopausal hormone therapy, followed by an increase starting from around 2016. In Sweden, use dropped after key studies were published in 2002-03, but it stabilised from 2010 to 2016, a trend also seen in Spain, Australia, Korea, and New Zealand. Usage rose again after 2017. Updated Swedish guidelines in 2019, further revised in 2021, recommend starting within 10 years of menopause and not after age 60, reflecting new insights into the benefits and risks of menopausal hormone therapy. This shift, widely discussed among gynaecologists and general practitioners before its official adoption, likely influenced prescribing habits early on. Additionally, we noted a significant decrease of more than 50% in the incidence of cardiovascular disease, particularly ischaemic heart disease. This pattern is noted in other Nordic countries but contrasts with recent reports from the US, where rates of cardiovascular disease are increasing. Disparities between the two settings, such as access to high quality healthcare among people with low socioeconomic status, severe mental illness or immigrant background, most likely contribute to these differing trends. The longstanding Nordic system of promoting equitable and universal healthcare of high quality likely underpins the declining trend in cardiovascular disease observed in these countries.

Comparison with other studies

We used an emulated target trial design, which mimics a clinical trial, to estimate the effect of contemporary menopausal hormone therapy on the risk of cardiovascular diseases. In contrast to the Women's Health Initiative trial, the largest randomised, placebo controlled trial of combined oral menopausal hormone therapy performed to date, we included women who were within the age of menopausal transition (50-58 years), the age when most women start using menopausal hormone therapy. However, similar results were seen in our study and the Women's Health Initiative trials. The principal Women's Health Initiative results identified an increased risk of stroke (hazard ratio 1.41, with 212 events), myocardial infarction (1.32, with 229 events), and venous thromboembolic disease (2.11, with 218 events). Furthermore, in an age stratified follow-up investigation, an increased risk of coronary heart disease was observed in the 50-59 years age group (hazard ratio 1.27, with 37 events). In our per protocol analyses, we observed an increased risk of ischaemic heart disease (hazard ratio 1.27) and venous thromboembolism (1.84) with the use of combined continuous menopausal hormone therapy. On the contrary, we did not observe any excess risk of stroke among users of oral oestrogen plus progestin. Important differences exist between the Women's Health Initiative and our study that can potentially explain this difference. The Women's Health Initiative investigated only one type of menopausal



hormone therapy, specifically conjugated equine oestrogens plus medroxyprogesterone acetate, which has not been in use in Sweden since 2005. Conjugated equine oestrogens, compared with oestradiol (the most commonly used oestrogen in menopausal hormone therapy in Sweden), has been associated with an increased risk of stroke. The higher risk of stroke associated with menopausal hormone therapy use was also seen in an observational study performed in the UK Biobank cohort, in which most women had started their use before 2005. Our findings indicate that contemporary combined oral menopausal hormone therapy carries a lower risk of stroke than do products used previously and those that have been investigated in most previous studies.

With regards to cerebral infarction, a more recent Danish observational study reported an association between the use of oral menopausal hormone therapy and increased risk of ischaemic stroke, with estimates more similar to our per protocol analysis. Like our study, the Danish study also stratified by regimen and observed an increased risk of ischaemic stroke for oral preparations including combined continuous therapy, unopposed oral oestrogen, and tibolone, with the highest estimates found for continuous combined menopausal hormone therapy (relative rate 1.36). We observed an increased risk only in association with the use of tibolone, with a somewhat higher estimate (hazard ratio 1.97). The differences are possibly attributable to the analysis of prevalent users, a

longer follow-up time (average 7.9 years), and the inclusion of cerebral apoplexy (ICD10 code: I64) in the Danish study, which included approximately 15-20% haemorrhagic strokes.

The increased risk of venous thromboembolism with the use of menopausal hormone therapy has been reported in several previous studies. Most of the studies did not distinguish between different types of menopausal hormone therapy and assessed the overall risks associated with all formulations. Two case-control studies distinguished between different types of menopausal hormone therapy and reported an increased risk with the use of oral combined menopausal hormone therapy (odds ratio 1.55 for continuous and 1.88 for sequential), lower risk with the use of oral oestrogen only (odds ratio 1.40), and no risk with tibolone or transdermal only products. Similarly, the LIFT trial observed no increased risk of venous thromboembolism with the use of tibolone, but an increased risk of stroke was found (hazard ratio 2.19). The LIBERATE trial assessed the safety and efficacy of tibolone in patients with breast cancer, focusing on cardiovascular outcomes as a secondary endpoint. It found no significant difference in cardiovascular risk between the tibolone group (14 cases) and the placebo group (10 cases). However, the trial's limited sample size (n=3100) precluded detailed analyses of venous thromboembolism, cerebrovascular disease, and coronary heart disease. Considering our findings and previous research, tibolone seems to affect these

conditions differently, suggesting that the study may have overlooked potential risks associated with cerebrovascular and coronary events.

Biological mechanisms

The increased risk of cardiovascular disease and venous thromboembolism associated with oral oestrogen, in contrast to transdermal oestrogen, can be attributed to the route specific effects. When taken orally, oestrogen undergoes first pass metabolism in the liver, where many coagulation factors are produced. Therefore, oral administration of oestrogen is thought to influence the production of coagulation factors, leading to a net increase in procoagulant factors. Transdermal oestrogen minimises these effects by largely bypassing hepatic metabolism, resulting in less pronounced alterations in coagulation factors. Tibolone, unlike oral oestrogen, does not seem to increase the risk of venous thromboembolism. This difference may be due to tibolone's unique pharmacological profile, combining oestrogenic, progestogenic, and androgenic effects, whereby its androgenic properties potentially increase fibrinolytic activity, reducing clot risk. However, the mechanism by which tibolone increases the risk of arterial thrombosis, including cerebral and myocardial infarction, remains unclear. A possible factor is an increase in C reactive protein concentrations, which could promote atherosclerotic plaque instability, making the plaque more likely to rupture and lead to



thrombotic events such as heart attacks or strokes.

Meaning of study

A need has existed to re-evaluate the risk of cardiovascular disease associated with contemporary menopausal hormone therapy in women around the age of menopausal transition when menopausal hormone therapy is usually initiated. The feasibility of randomised trials to support decision making is particularly limited if the goal is to estimate effects in subgroups of women, such as those using different types of treatment. This study was specifically designed to avoid selection bias commonly seen in observational studies by emulating a target trial and to overcome the limitations of randomised trials by examining various types of menopausal hormone therapy products.

Unanswered questions and future research

The study did not extend to the effects of specific progestins within these therapy formulations. Bioidentical progesterone, compared with synthetic progesterone (progestin), has been suggested to confer different risk profiles regarding cardiovascular disease. Hence, future research should investigate the potential various effects on the risk of cardiovascular disease based on different progestogens used in menopausal hormone therapy.

What is already known on this topic

- Starting conjugated equine oestrogen plus medroxyprogesterone acetate >10 years after menopause or at age >60 might increase the risk of heart disease, stroke, and venous thromboembolism.
- Research on the risk of cardiovascular disease associated with the use of contemporary menopausal hormone therapy during the menopausal transition age is lacking.
- Rigorous results from large populations are needed to fill this gap.

What this study adds

- This large prospective population based cohort study included healthy women around the age of menopause.
- An increased risk of ischaemic heart disease and venous thromboembolism was found with the use of oral continuously combined contemporary menopausal hormone therapy.
- Tibolone was associated with an increased risk of arterial thrombotic events but not venous thromboembolism, highlighting the varying effects of different hormones on cardiovascular disease.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2023-078784>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



GOEDGEKEURDE INDICATIE: MATIGE TOT ERNSTIGE VASOMOTORISCHE SYMPTOMEN GEASSOCIEERD MET DE MENOPAUZE

Veoz (Astellas) **45 mg filmomhulde tabletten**

Rond de tijd van de menopauze ervaren veel vrouwen symptomen zoals opvliegers en nachtelijk zweten. Deze vasomotorische symptomen kunnen jarenlang terugkeren, de slaap verstoren en de kwaliteit van leven verminderen. Voor vrouwen die behandeling nodig hebben, is menopauzale hormoontherapie effectief, maar kan aanzienlijke bijwerkingen hebben. Het is ook gecontra-indiceerd voor vrouwen met een voorgeschiedenis van aandoeningen zoals borstkanker of trombo-embolie. Alternatieve niet-hormonale medicamenteuze therapieën, zoals clonidine, hebben ook beperkingen.

Vasomotorische symptomen zijn in verband gebracht met de verstoring van de balans van neurotransmitters in het thermoregulerende gebied van de hypothalamus. Vóór de menopauze wordt de activiteit van neurokinine B in het thermoregulerende gebied van de hypothalamus tegengewerkt door oestrogeen. Afnemende oestrogeensecretie na de menopauze wordt daarom geassocieerd met een toename van de neurokinine B-activiteit. Fezolinetant is een selectieve neurokinine 3-receptorantagonist, die tot doel heeft om menopauzale vasomotorische symptomen te

verminderen door de werking van neurokinine B te blokkeren.

De belangrijkste werkzaamheidsonderzoeken van fezolinetant (Skylight 1 3 en 2 4) waren dubbelblinde onderzoeken van postmenopauzale vrouwen die matige tot ernstige vasomotorische symptomen ervoeren met een gemiddelde gebeurtenisfrequentie van ten minste 7 keer per dag. Ze kregen fezolinetant of een placebo gedurende 12 weken om te zien of de frequentie en ernst van de symptomen verminderden. De vrouwen in de placebogroep werden vervolgens overgezet op fezolinetant en alle deelnemers zetten de behandeling nog eens 40 weken voort.

In de 2 onderzoeken die werden uitgevoerd op locaties in Europa en Noord-Amerika, werden in totaal 339 vrouwen gerandomiseerd om dagelijks 30 mg fezolinetant te nemen, 341 om dagelijks 45 mg fezolinetant te nemen en 342 om een placebo te nemen. In beide onderzoeken verminderde fezolinetant snel de gemiddelde dagelijkse frequentie van vasomotorische symptomen. Na 12 weken lieten gepoolde gegevens van de 2 onderzoeken zien dat fezolinetant 30 mg de symptoomfrequentie had verlaagd van 10,94 tot 4,63 gebeurtenissen per dag, terwijl fezolinetant 45 mg de symptoomfrequentie verlaagde van

11,10 tot 4,27 gebeurtenissen per dag. In de placebogroep daalde het aantal dagelijkse gebeurtenissen van 11,04 tot 6,79. Er was ook een vermindering van de ernst van de symptomen vergeleken met placebo, waarbij de grootste vermindering werd waargenomen bij fezolinetant 45 mg. Tijdens de verlengingsperiode van beide onderzoeken verbeterden de symptomen bij de vrouwen in de placebogroep die overschakelden op fezolinetant 30 mg of fezolinetant 45 mg, en de verbetering van de symptomen bleef bij alle patiënten behouden.

Hoewel zowel de doses van 30 mg als 45 mg fezolinetant statistisch gezien beter waren dan placebo voor deze uitkomsten in de Skylight 1 en 2-onderzoeken, vond een ander onderzoek (Moonlight) met fezolinetant 30 mg in Oost-Azië geen statistisch verschil in vergelijking met placebo.

Naast de uitgebreide gegevens van de Skylight 1 en 2 onderzoeken, was er ook een 52 weken durende veiligheidsstudie (Skylight 4). Hierbij waren 1831 vrouwen betrokken die gerandomiseerd waren om fezolinetant 30 mg (n=611), 45 mg (n=609) of placebo (n=611) te ontvangen. In alle 3 Skylight onderzoeken waren de bijwerkingen van fezolinetant vergelijkbaar met placebo. De meest



voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, vermoeidheid, slapeloosheid, misselijkheid en diarree. In de veiligheidsstudie leidden bijwerkingen tot het stoppen van de behandeling bij 4,3% van de placebogroep en 5,1% van de fezolinetantgroepen. Leverenzymen namen toe bij 5,5% van de patiënten die fezolinetant namen, vergeleken met 4,9% van de placebogroep.

In Australië is alleen de 45 mg-dosis fezolinetant goedgekeurd. Het wordt eenmaal daags oraal ingenomen met of zonder voedsel. Het grootste deel van de dosis wordt in de lever gemetaboliseerd en vervolgens voornamelijk via de urine uitgescheiden. Metabolisme omvat cytochroom P450 1A2, dus matige of sterke remmers van dit enzym, zoals fluvoxamine, zijn gecontra-indiceerd. Andere contra-indicaties voor fezolinetant zijn matige of ernstige leverfunctiestoornissen en ernstige nierfunctiestoornissen. Bij patiënten die fezolinetant gebruiken, moet de leverfunctie bij aanvang worden beoordeeld en tijdens de behandeling worden gecontroleerd (minstens één keer in de eerste 3 maanden).

Een vermindering van ten minste 50% in de frequentie van vasomotorische symptomen wordt als klinisch significant beschouwd. Op basis van de Skylight-onderzoeken kunnen de meeste vrouwen die gedurende 12 weken fezolinetant 45 mg gebruiken, een gemiddelde vermindering van ongeveer 63% verwachten in

de dagelijkse frequentie van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (vergeleken met een placeborespons van 40%). De onderzoeken hebben niet specifiek postmenopauzale vrouwen met contra-indicaties voor menopauzale hormoontherapie onderzocht.

<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/fezolinetant-for-moderate-to-severe-vasomotor-symptoms-associated-with-menopause.html>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



COGNITIEVE EFFECTEN OP LANGE TERMIJN VAN HORMOONTHERAPIE TIJDENS DE MENOPAUZE: BEVINDINGEN UIT DE KEEPS-VERVOLGSTUDIE

Achtergrond

Bevindingen van de Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)-Cog-studie suggereerden geen cognitief voordeel of nadeel na 48 maanden menopauzale hormoontherapie (mHT) die binnen 3 jaar na de laatste menstruatieperiode werd gestart. Om de langetermijneffecten van mHT die in de vroege postmenopauze werd gestart te verduidelijken, evalueerde de observationele KEEPS Continuation Study de cognitie, stemming en neuroimaging-effecten opnieuw bij deelnemers die deelnamen aan de KEEPS-Cog en de bovenliggende studie, de KEEPS, ongeveer 10 jaar na voltooiing van de studie. We veronderstelden dat vrouwen die tijdens de vroege postmenopauze werden gerandomiseerd naar transdermaal estradiol (tE2), cognitieve voordelen zouden vertonen, terwijl orale geconjugeerde equine oestrogenen (oCEE) geen effect zouden vertonen, vergeleken met placebo gedurende de 10 jaar na randomisatie in de KEEPS-studie.

Methoden en bevindingen

De KEEPS-Cog (2005-2008) was een aanvullend onderzoek op de KEEPS (NCT00154180), waarin deelnemers werden gerandomiseerd in 3

groepen: oCEE (Premarin, 0,45 mg/dag), tE2 (Climara, 50 µg/dag) beide met gemicroniseerd progesteron (Prometrium, 200 mg/dag gedurende 12 dagen/maand) of placebopillen en pleister gedurende 48 maanden. KEEPS Continuation (2017-2022), een observationele, longitudinale cohortstudie van de KEEPS klinische proef, omvatte het opnieuw contacteren van KEEPS-deelnemers ongeveer 10 jaar na voltooiing van de 4-jarige klinische proef om persoonlijke onderzoeksbezoeken bij te wonen. Zeven van de oorspronkelijke 9 locaties namen deel aan de KEEPS Continuation, wat resulteerde in 622 van de oorspronkelijke 727 vrouwen die werden uitgenodigd om terug te komen voor een bezoek, met 299 inschrijvingen op de 7 locaties. Deelnemers aan de KEEPS Continuation herhaalden de oorspronkelijke KEEPS-Cog-testbatterij die werd geanalyseerd met behulp van 4 cognitieve factorscores en een globale cognitieve score. Cognitieve gegevens van zowel KEEPS als KEEPS Continuation waren beschikbaar voor 275 deelnemers. Latente groeimodellen (LGM's) beoordeelden of baseline cognitieve en cognitieve veranderingen tijdens KEEPS cognitieve prestaties voorspelden bij follow-up, en of mHT-randomisatie deze relaties wijzigde, met correctie voor covariaten.

Vergelijkbare gezondheidskenmerken werden waargenomen bij KEEPS-randomisatie voor KEEPS Continuation-deelnemers en niet-deelnemers (d.w.z. vrouwen die niet terugkeerden voor de KEEPS Continuation). De LGM onthulde significante associaties tussen intercepts en hellingen voor cognitieve prestaties in bijna alle domeinen, wat aangeeft dat cognitieve factorscores in de loop van de tijd veranderden. Tests die de effecten van mHT-toewijzing op cognitieve hellingen beoordeelden tijdens de KEEPS en in alle jaren van follow-up, inclusief het KEEPS Continuation-bezoek, waren allemaal statistisch niet-significant.

De KEEPS Continuation-studie vond geen cognitieve effecten op de lange termijn van mHT, waarbij baseline cognitieve en veranderingen tijdens KEEPS de sterkste voorspellers waren van latere prestaties. Cross-sectionele vergelijkingen bevestigden dat deelnemers die waren toegewezen aan mHT in KEEPS (oCEE- en tE2-groepen) vergelijkbaar presteerden op cognitieve metingen als degenen die waren gerandomiseerd naar placebo, ongeveer 10 jaar na voltooiing van de gerandomiseerde behandelingen. Deze bevindingen suggereren dat mHT geen cognitieve schade op de lange termijn oplevert; omgekeerd biedt het geen



cognitief voordeel of beschermende effecten tegen cognitieve achteruitgang.

Conclusies

In deze KEEPS Continuation-analyses waren er geen cognitieve effecten op de lange termijn van blootstelling op korte termijn aan mHT die in de vroege menopauze werd gestart versus placebo. Deze gegevens bieden geruststelling over de neurocognitieve veiligheid op de lange termijn van mHT voor symptoombeheer bij gezonde, recent gepostmenopauzale vrouwen, terwijl ze ook suggereren dat mHT de cognitieve functie in deze populatie niet verbetert of behoudt.

Samenvatting van de auteur

Waarom is dit onderzoek uitgevoerd?

Er is weinig bekend over de cognitieve effecten op de lange termijn van kortdurend gebruik van menopauzale hormoontherapieën (mHT), d.w.z. het gebruik van mHT tijdens de menopauzale overgang of in de vroege postmenopauze voor symptomen van de menopauze, waardoor vrouwen en hun zorgverleners zich zorgen maken over de gevolgen op de lange termijn van kortdurend mHT-gebruik. We nodigden vrouwen uit die deelnamen aan een onderzoek naar de cognitieve effecten van kortdurend mHT om terug te komen voor een herevaluatie ongeveer tien jaar nadat ze waren gerandomiseerd naar 4 jaar behandeling met een van de 2 vormen van

mHT of een placebo. Belangrijk is dat het oorspronkelijke onderzoek alleen vrouwen omvatte die recentelijk postmenopauzaal waren en een laag cardiovasculair risico hadden. De doelen van het vervolgonderzoek waren om de cognitieve effecten op de lange termijn te onderzoeken van het gebruik van mHT gedurende een korte periode kort na het begin van de menopauze en om te beoordelen of deze effecten verschilden voor de 2 vormen van mHT.

Wat hebben de onderzoekers gedaan en ontdekt?

In de observationele Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) Continuation werden de cognitieve effecten onderzocht van kortdurend (4 jaar) gerandomiseerde toewijzing aan mHT versus placebo, gestart binnen 3 jaar na de menopauze, na gemiddeld 10 jaar na randomisatie in de oorspronkelijke KEEPS-studie.

We hebben getest of cognitieve prestaties op de lange termijn werden beïnvloed door eerdere blootstelling aan mHT-formuleringen (bijvoorbeeld transdermale 17 β -estradiol of orale geconjugeerde oestrogenen bij paarden), waarbij we rekening hielden met covariaten met behulp van lineaire latente groeimodellen. Bij de vrouwen die deelnamen aan het KEEPS Continuation-onderzoek werd de cognitieve prestatie niet beïnvloed door eerdere

blootstelling aan een van beide mHT-formuleringen.

Lineaire groeimodellen lieten een sterk verband zien tussen de basale cognitie (intercept) en de verandering ervan (helling) tijdens KEEPS en dezelfde metingen in de KEEPS-voortzetting. KEEPS Continuërende cross-sectionele vergelijkingen bevestigden dat zowel de orale als de transdermale mHT-groepen vergelijkbare cognitieve prestaties leverden als de placebogroepen, ongeveer 10 jaar nadat ze gerandomiseerd waren naar mHT of placebo.

Wat betekenen deze bevindingen?

Er is een voortdurend debat gaande over de langetermijneffecten van mHT. Door een longitudinale observationele follow-up van een klinische cohort uit te voeren, vonden we geen cognitieve voordelen of schade op de lange termijn die verband hielden met kortetermijn-mHT in vergelijking met placebo. Dit is een nieuwe bevinding, omdat deze is gebaseerd op een observationeel cohort dat de resultaten van een placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische proef uitbreidt.

Onze bevindingen suggereren dat kortdurend mHT-blootstelling bij recent gepostmenopauzale vrouwen met een laag cardiovasculair risico geen langetermijnpact heeft op cognitie. Deze resultaten zijn significant voor de volksgezondheid en bieden geruststelling aan



vrouwen die mHT overwogen om menopauzale symptomen te behandelen. De gegevens geven geen negatieve langetermijneffecten op cognitie aan voor vrouwen met een goede cardiovasculaire gezondheid.

Aan de andere kant bevestigden deze bevindingen ook dat mHT niet geassocieerd werd met cognitieve voordelen en dat mHT ook geen cognitieve achteruitgang voorkomt. Daarom zou mHT niet aanbevolen moeten worden als interventie om cognitieve functie te behouden bij postmenopauzale vrouwen.

Deze bevindingen benadrukken de noodzaak van verder onderzoek om andere mogelijke langetermijngezondheidsresultaten te onderzoeken die verband houden met mHT, naast cognitieve prestaties. Toekomstige studies zouden zich kunnen richten op gebieden zoals stemming en biomarkers van de ziekte van Alzheimer.

Hoewel deze studie is gebaseerd op robuuste follow-upgegevens, zijn er enkele beperkingen. Niet alle oorspronkelijke deelnemers kwamen terug voor follow-up, en degenen die dat wel deden, hadden mogelijk andere gezondheidskenmerken, zoals hogere cognitieve basisscores. Bovendien onderzocht de studie alleen de effecten van mHT bij gezonde vrouwen met een laag cardiovasculair risico, dus de bevindingen zijn mogelijk niet generaliseerbaar naar vrouwen met andere gezondheidsproblemen of degenen die later in hun leven met mHT beginnen.

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1004435>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



ENDOMETRIOSIS AND UTERINE FIBROIDS AND RISK OF PREMATURE MORTALITY: PROSPECTIVE COHORT STUDY

Abstract

Objective

To prospectively assess the effect of endometriosis and uterine fibroids on the long term risk of premature mortality (younger than 70 years).

Design

Prospective cohort study

Setting

The Nurses' Health Study II, United States (1989-2019).

Participants

110091 women aged 25-42 years in 1989 without a history of hysterectomy before endometriosis or fibroids diagnosis, cardiovascular diseases, or cancer.

Main outcome measures

Hazard ratios (estimated by Cox proportional hazards models) for total and cause specific premature mortality according to laparoscopically confirmed endometriosis or ultrasound or hysterectomy confirmed uterine fibroids reported in biennial questionnaires.

Results

4356 premature deaths were recorded during 2994354 person years of follow-up (27.2 years

per person), including 1459 from cancer, 304 from cardiovascular diseases, and 90 from respiratory diseases. The crude incidence of all cause premature mortality for women with and without laparoscopically confirmed endometriosis was 2.01 and 1.40 per 1000 person years, respectively. In age adjusted models, laparoscopically confirmed endometriosis was associated with a hazard ratio of 1.19 (95% confidence interval 1.09 to 1.30) for premature death; these models were strengthened after also adjusting for potential confounders including behavioral factors (1.31, 1.20 to 1.44). Cause specific mortality analyses showed that the association was largely driven by mortality from senility and ill-defined diseases (1.80, 1.19 to 2.73), non-malignant respiratory diseases (1.95, 1.11 to 3.41), diseases of the nervous system and sense organs (2.50, 1.40 to 4.44), and malignant neoplasm of gynecological organs (2.76, 1.79 to 4.26). Ultrasound or hysterectomy confirmed uterine fibroids were not associated with all cause premature mortality (1.03, 0.95 to 1.11), but were associated with a greater risk of mortality from malignant neoplasm of gynecological organs (2.32, 1.59 to 3.40) in cause specific mortality analyses. The risk of mortality caused by cardiovascular and

respiratory diseases varied according to joint categories of endometriosis and uterine fibroids, with an increased risk of all cause premature mortality among women reporting both endometriosis and uterine fibroids.

Conclusion

Women with a history of endometriosis and uterine fibroids might have an increased long term risk of premature mortality extending beyond their reproductive lifespan. These conditions were also associated with an increased risk of death due to gynecological cancers. Endometriosis was associated with a greater risk of non-cancer mortality. These findings highlight the importance for primary care providers to consider these gynecological disorders in their assessment of women's health.

What is already known on this topic

Growing evidence shows that endometriosis and uterine fibroids are associated with a greater long term risk of chronic diseases, but the effect of endometriosis and uterine fibroids on premature mortality risk (death younger than 70 years) remains unclear.



What this study adds

- Results from this large prospective cohort suggest that women with visually confirmed endometriosis and uterine fibroids might have a greater long term risk of premature mortality extending beyond their reproductive lifespan.
- These conditions were also associated with an increased risk of death due to gynecological cancers.
- Endometriosis was associated with a greater risk of non-cancer mortality, highlighting the importance for primary care providers to consider these gynecological disorders in their assessment of women's health.

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2023-078797>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Infectieziekten

MENINGITIS AND MENINGOCOCCAL DISEASE

These are uncommon but life-threatening conditions. Early recognition is important but difficult because of the non-specific ways in which individuals present. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) initially published guidance on the conditions in 2010 and, after a surveillance review in 2018, updated it following changes in guideline development methodology and to reflect recent developments in vaccination. The 2024 guidance also extends the population of the original guideline from children only to including recommendations for adults.

The term “bacterial meningitis” includes meningococcal meningitis without meningococcal sepsis and meningitis caused by other bacteria, while the term “meningococcal disease” includes meningococcal sepsis with or without meningococcal meningitis. Evidence for the two conditions was reviewed separately but considered in parallel. Whether separate recommendations were needed for each condition was decided based on the evidence and Guideline Committee’s experience. In this article, we summarise selected

recommendations related to early recognition of these conditions, timing of investigations, initiating antibiotic therapy, and follow-up.

Recommendations

NICE recommendations are based on systematic reviews of best available evidence and explicit consideration of cost effectiveness. When minimal evidence is available, recommendations are based on the Guideline Committee’s experience and opinion of what constitutes good practice. Evidence levels for the recommendations are given in *italic* in square brackets.

GRADE Working Group grades of evidence

- High certainty—we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
- Moderate certainty—we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

- Low certainty—our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
- Very low certainty—we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Recognition

In these new recommendations, most of the symptoms and signs identified were at least moderately ($\geq 50\%$) or highly ($\geq 90\%$) sensitive or specific for a diagnosis of bacterial meningitis or meningococcal disease (infographic and tables 1-3). However, the evidence appraised was mostly based on individual symptoms and signs, as limited data were available for the diagnostic accuracy of combinations, and from adult populations. The presence of these individual symptoms or signs alone may not be sufficient to make a diagnosis because of the substantial overlap with other conditions that present similarly.



Table 1 | Symptoms and signs that may indicate bacterial meningitis in babies, children, and young people

Symptoms and signs in babies, children, and young people	Notes
Red flag combination	
Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition (including confusion or delirium)	Fever and neck stiffness are less common in babies. Headache and neck stiffness are harder to identify in babies and young children.
Appearance	
Bulging fontanelle	In babies and young children with an open fontanelle. Moderately to highly specific but not sensitive
Fever	Fever, headache, neck stiffness and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Fever is less common in babies. Ask the child or young person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics, because this may make fever harder to identify. For other possible causes of fever in under 5 year olds, see table 3 in the NICE guideline on fever in under 5s. ² For children under 6 months, see recommendation 1.2.11 in the NICE guideline on fever in under 5s. ² Moderately to highly specific but not sensitive
Ill appearance	Ask the child or young person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics, because this may make ill appearance harder to identify. Highly specific but not sensitive
Non-blanching petechial or purpuric rash	Mainly in meningococcal disease (with or without meningococcal meningitis) (table 3). Check all over the body and look for petechiae in the conjunctivae. May be difficult to see on brown, black, or tanned skin. Highly specific but not sensitive
Pale, mottled skin or cyanosis	May be difficult to see on brown, black or tanned skin. Highly specific but not sensitive
Behaviour	
Irritability	Common in babies and young children. Moderately to highly specific, but not sensitive
Lethargy	Common in babies and young children. Moderate to highly specific and moderately to highly sensitive
Reduced feeding	In babies. Moderately specific but not sensitive
Unusual behaviour	For example, the person may be agitated, aggressive or subdued. Ask family members or carers about changes in the child or young person's behaviour. For more guidance on identifying changes in babies, children and young people who do not communicate verbally, see recommendation 1.2.14 in the NICE guideline on babies, children and young people's experience of care. ³
Weak, high-pitched or continuous cry	In babies.
Cardiovascular	
Early signs of sepsis Signs of shock	See table 3 . For more guidance on assessing for sepsis, see the sections on evaluating risk in the NICE guideline on suspected sepsis. ⁴ Highly specific but not sensitive
Neurological	
Altered level of consciousness or altered cognition (including confusion or delirium)	Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Not specific to highly specific and moderately to highly sensitive
Focal neurological deficits	Highly specific but not sensitive
Headache	Fever, headache, neck stiffness and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Babies and children and young people with cognitive impairment or communication difficulties may not be able to report headache. Not specific to moderately specific and not sensitive to moderately sensitive
Neck stiffness, including more subtle discomfort or reluctance to move the neck	Fever, headache, neck stiffness and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Neck stiffness is less likely and harder to identify in babies. Neck stiffness is harder to identify in children and young people with cognitive impairment or communication difficulties. Moderately specific and sensitive
Photophobia	Harder to identify in babies. Highly specific but not sensitive
Seizures	Highly specific but not sensitive
Respiratory	
Tachypnoea, apnoea, and grunting	Non-specific signs of illness, including sepsis and meningitis in babies. Moderately to highly specific and not sensitive to moderately sensitive
Other	
Unexplained body pain, including limb, back or abdominal pain	Moderately specific but not sensitive (based on data from an undefined age range)
Vomiting	Not specific to moderately specific and not sensitive to moderately sensitive
Information on the sensitivity and specificity of individual symptoms or signs provided for which evidence was available	

Table 2 | Symptoms and signs that may indicate bacterial meningitis in adults

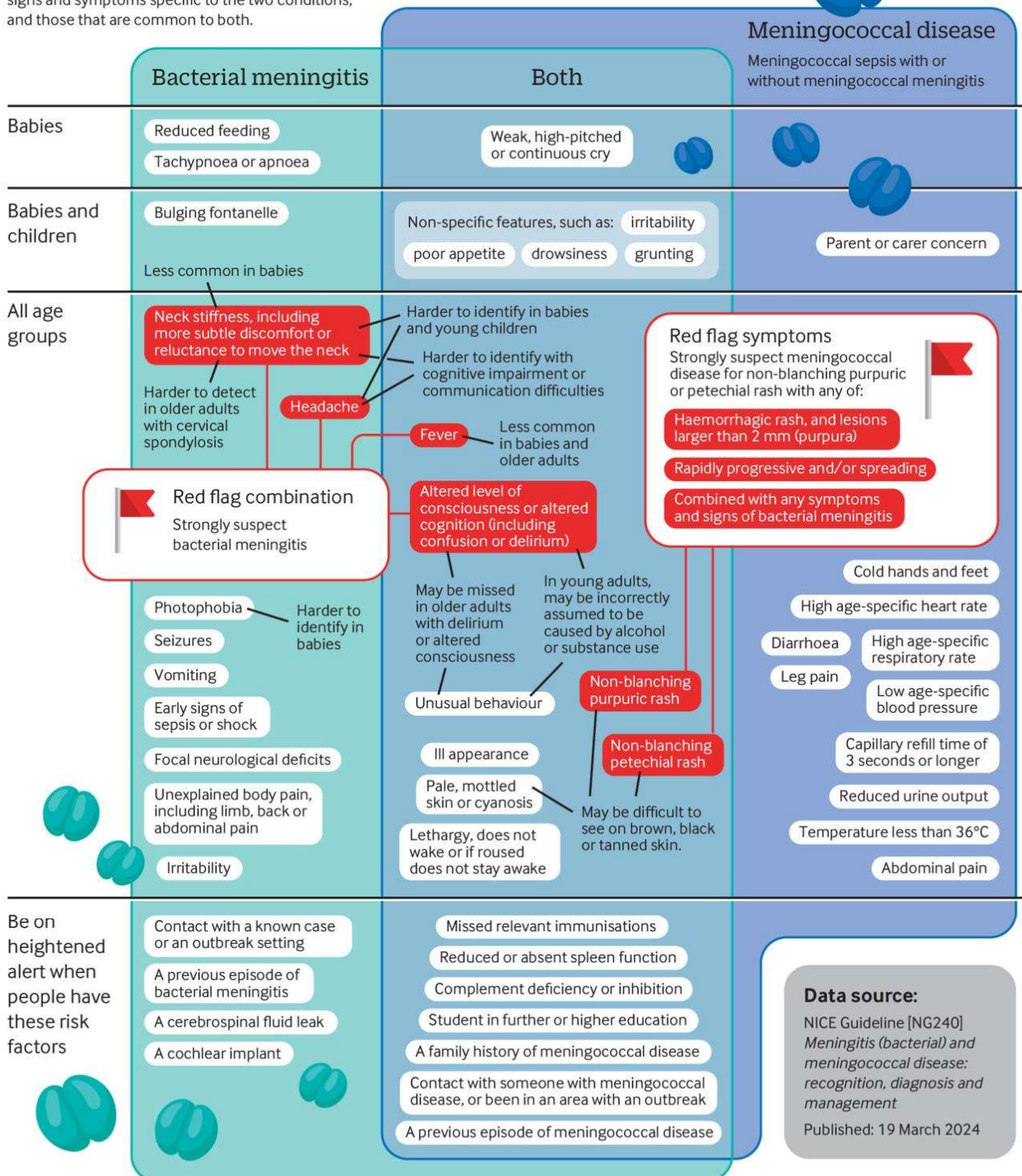
Symptoms and signs in adults	Notes
Red flag combination	
Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition (including confusion or delirium)	Fever is less common in older adults. Headache and neck stiffness are harder to identify in adults with cognitive impairment. Neck stiffness is harder to identify in adults with dementia or arthritis. Altered level of consciousness or cognition may be missed in young adults and older adults.
Appearance	
Fever	Fever, headache, neck stiffness and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Ask the person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics, because this may make fever harder to identify. Fever is less common in older adults. Moderately to highly sensitive and not specific to moderately specific (including data from older children)
Ill appearance	Ask the person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics, because this may make ill appearance harder to identify.
Non-blanching petechial or purpuric rash	Mainly in meningococcal meningitis and meningococcal disease (with or without meningococcal meningitis) (table 3) Check all over the body and look for petechiae in the conjunctivae. May be difficult to see on brown, black, or tanned skin. Moderately sensitive and specific (based on data from an undefined age range)
Pale, mottled skin or cyanosis	May be difficult to see on brown, black, or tanned skin. Highly specific but not sensitive (based on data from an undefined age range)
Behaviour	
Irritability	—
Lethargy	Common in older adults.
Unusual behaviour	For example, the person may be agitated, aggressive, or subdued. Bacterial meningitis may be missed in older adults with delirium or altered consciousness. In young people and young adults, altered behaviour may be incorrectly assumed to be caused by alcohol or substance misuse, and bacterial meningitis can be missed as a result.
Cardiovascular	
Early signs of sepsis Signs of shock	See table 3. For more guidance on assessing for sepsis, see the sections on evaluating risk in the NICE guideline on suspected sepsis.⁴ Highly specific and moderately sensitive
Neurological	
Altered level of consciousness or altered cognition (including confusion or delirium)	Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Bacterial meningitis may be missed in older adults with delirium or altered consciousness. In young people and young adults, altered level of consciousness may be incorrectly assumed to be caused by alcohol or substance misuse, and bacterial meningitis can be missed as a result. Not specific to highly specific and not sensitive to highly sensitive
Focal neurological deficits	Moderately to highly specific but not sensitive (including data from older children)
Headache	Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Adults with cognitive impairment or communication difficulties may not be able to report headache. Not specific or sensitive (including data from older children)
Neck stiffness, including more subtle discomfort or reluctance to move the neck	Fever, headache, neck stiffness, and altered level of consciousness or cognition are the red flag combination for bacterial meningitis. Neck stiffness is less likely and harder to identify in older adults. Neck stiffness is harder to identify in adults with cognitive impairment, communication difficulties, dementia, or arthritis. Moderately sensitive but not specific (including data from older children)
Photophobia	—
Seizures	Highly specific but not sensitive
Other	
Unexplained body pain, including limb, back or abdominal pain	Moderately specific but not sensitive (based on data from an undefined age range)
Vomiting	—
Information on the sensitivity and specificity of individual symptoms or signs provided for which evidence was available	

Table 3 | Symptoms and signs that may indicate meningococcal disease for babies, children, young people, and adults

Symptom or sign	Notes
Red flags	
Haemorrhagic, non-blanching rash with lesions larger than 2 mm (purpura)	Check all over the body and look for petechiae in the conjunctivae.
Rapidly progressive and/or spreading non-blanching petechial or purpuric rash	Rashes may be difficult to see on brown, black, or tanned skin.
Any symptoms and signs of bacterial meningitis (see tables 1 and 2) when combined with a non-blanching petechial or purpuric rash	Presence of any rash moderately specific and moderately sensitive; presence of haemorrhagic rash moderately to highly specific and not sensitive to moderately sensitive; purpura highly specific and moderately sensitive
Non-specific symptom or sign	
Appearance	
Ill appearance	Ask the person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics because this may make ill appearance harder to identify. Moderately to highly specific and not sensitive to moderately sensitive
Pale, mottled skin or cyanosis	May be difficult to see on brown, black, or tanned skin. Moderately to highly specific but not sensitive
Parent or carer concern	—
Behaviour	
Lethargy, does not wake or if roused does not stay awake	Common in babies, young children and older adults. Moderately specific and moderately sensitive
Unusual behaviour	For example, the person may be agitated, aggressive, or subdued. Meningococcal disease may be missed in older adults with delirium or altered consciousness. In young people and young adults, altered behaviour may be incorrectly assumed to be caused by alcohol or substance misuse, and meningococcal disease can be missed as a result.
Weak, high pitched or continuous cry	In babies.
Cardiovascular	
Cold hands and feet	Moderately to highly specific but not sensitive
Heart rate <60 beats/minute	In babies and children <12 years old.
High age-specific heart rate	For age-specific heart rates, see sections on evaluating risk in the NICE guideline on suspected sepsis. ⁴ Moderately specific and moderately sensitive
Low age-specific blood pressure	- For age-specific blood pressures, see sections on evaluating risk in the NICE guideline on suspected sepsis. ⁴
Hydration	
Capillary refill time of ≥3 seconds	Moderately specific and moderately sensitive
Reduced urine output	—
Neurological	
Altered level of consciousness or altered cognition (including confusion or delirium)	Meningococcal disease may be missed in older adults with delirium or altered consciousness. In young people and young adults, altered level of consciousness may be incorrectly assumed to be caused by alcohol or substance misuse, and meningococcal disease can be missed as a result. Highly specific and not sensitive to moderately sensitive
Respiratory	
Grunting	In babies and children.
High age-specific respiratory rate	For age-specific respiratory rates, see sections on evaluating risk in the NICE guideline on suspected sepsis. ⁴ Moderately specific and moderately sensitive
Temperature	
Fever	Ask the person (or their family members or carers) if they have taken antipyretics, because this may make fever harder to identify. Fever is a particular concern for babies at the levels specified in the NICE guideline on suspected sepsis: • ≥39°C in children aged 3-6 months • ≥38°C in children aged <3 months. Moderately specific and moderately sensitive
Temperature <36°C	—
Other	
Abdominal pain	Moderately specific but not sensitive
Diarrhoea	Moderately specific but not sensitive
Leg pain	Highly specific but not sensitive
Information on the sensitivity and specificity of individual symptoms or signs provided for which evidence was available	

Identifying bacterial meningitis and meningococcal disease

Bacterial meningitis and meningococcal disease are uncommon life-threatening conditions. Early recognition is important but difficult due to the non-specific ways in which individuals present. This graphic summarises signs and symptoms specific to the two conditions, and those that are common to both.



Therefore, the Guideline Committee considered the evidence along with their clinical knowledge and experience to identify combinations of symptoms and signs (red flag combinations) that should raise the index of suspicion or prompt an assessor to strongly suspect bacterial meningitis or meningococcal disease. Recommendations were classified as “strongly suspect” if there were the red flag combinations. However, they should not be used in isolation, and the guideline contains further information about when to suspect bacterial meningitis and meningococcal disease in the absence of these red flag symptoms and signs.

Evidence on risk factors that increase the likelihood of an individual having bacterial meningitis or meningococcal disease was also evaluated. Recommendations were classified as “be on heightened alert to the possibility of” if a risk ratio of >1.25 (moderate association) or >2.00 (strong association) was found between a risk factor and bacterial meningitis or meningococcal disease, or based on the Guideline Committee’s experience. Being on heightened alert may prompt strong suspicions for bacterial meningitis or meningococcal disease in the absence of red flag combinations.

Strongly suspect bacterial meningitis in people with all the symptoms in the red flag combination:

- Fever

- Headache
- Neck stiffness
- Altered level of consciousness or cognition (including confusion or delirium).

Be on heightened alert to the possibility of bacterial meningitis (including meningococcal meningitis) in people with any of these risk factors:

- Missed relevant immunisations, such as meningococcal, Haemophilus influenzae type b (Hib), or pneumococcal vaccines
- Reduced or absent spleen function
- Congenital complement deficiency or acquired inhibition
- A student in further or higher education, particularly if they are in large shared accommodation (such as halls of residence)
- A family history of meningococcal disease
- Have been in contact with someone with Hib disease or meningococcal disease, or have been in an area with an outbreak of meningococcal disease
- A previous episode of bacterial meningitis or meningococcal disease
- A cerebrospinal fluid leak
- A cochlear implant.

Strongly suspect meningococcal disease in people with any of these red flag symptoms:

- Haemorrhagic, non-blanching rash with lesions larger than 2mm (purpura)
- Rapidly progressive and/or spreading non-blanching petechial or purpuric rash

- Any symptoms and signs of bacterial meningitis (see tables 1 and 2), when combined with a non-blanching petechial or purpuric rash.

Be on heightened alert to the possibility of meningococcal disease in people with any of these risk factors:

- Missed meningococcal vaccinations
- Reduced or absent spleen function
- Complement deficiency or inhibition
- A student in further or higher education, particularly if they are in large shared accommodation (such as halls of residence)
- A family history of meningococcal disease
- Have been in contact with someone with meningococcal disease, or have been in an area with an outbreak
- A previous episode of meningococcal disease.

If you send a person home after clinical assessment for bacterial meningitis and meningococcal disease:

- Give safety netting advice (see recommendation 1.3.2 of full guideline)
- Ask them to return for further assessment if they develop new symptoms, if a rash changes from blanching to non-blanching, or if existing symptoms get worse.

[Based on very low to high quality evidence and the experience and opinion of the Guideline Committee (GC)]



Antibiotic therapy pre-hospital

These recommendations were updated, now including or amending suggestions of recommended antibiotic therapy pre-hospital. Following evidence review, administration of pre-hospital antibiotic therapy was not associated with improved clinical outcomes in patients with suspected bacterial meningitis and meningococcal disease.⁵⁶ However, in the real world setting, it remains difficult to distinguish bacterial meningitis from other conditions that do not require antibiotic therapy, patients who have meningococcal disease deteriorate rapidly, and there can be substantial delay in transferring patients to hospital. Therefore, pre-hospital antibiotic therapy should be given where meningococcal disease is strongly suspected unless it will delay transfer to hospital, or where transfer to hospital is likely to be significantly delayed for people with strongly suspected bacterial meningitis.

Ceftriaxone is the preferred option because it is a broad spectrum antibiotic, but it is less commonly available outside of hospital than benzylpenicillin. Administering the antibiotic intramuscularly, rather than intravenously, is more practical.

- If there is likely to be a clinically significant delay in transfer to hospital for people with strongly suspected bacterial meningitis, give intravenous or intramuscular ceftriaxone or benzylpenicillin outside of hospital.

- For people with strongly suspected meningococcal disease, give intravenous or intramuscular ceftriaxone or benzylpenicillin as soon as possible outside of hospital, unless this will delay transfer to hospital.
- Do not give antibiotics outside of hospital if the person has severe antibiotic allergy to either ceftriaxone or benzylpenicillin. [Based on very low to low quality evidence from observational studies and the experience and opinion of the GC]

Timing of investigations and antibiotic therapy in-hospital

Initiation of antibiotic therapy for suspected bacterial meningitis or meningococcal disease before investigations may hinder diagnosis or lead to unnecessary antibiotic use if patients have a non-bacterial illness. Previous NICE guidance recommended giving antibiotics without delay and what investigations to perform, but did not comment on timeframes or sequencing.

Following evidence review, early (0 to 3 hours) compared with later (≥ 2 to >3 hours) in-hospital antibiotic administration for bacterial meningitis is associated with lower rates of mortality in adults,⁷⁸ but there is limited evidence to inform a specific timeframe. For suspected meningococcal disease, there is no evidence comparing different timings of in-hospital antibiotic administration. The hour after arrival in hospital is widely regarded as the “golden hour” for people with life-threatening

conditions and was considered enough time to stabilise a patient, take blood samples, and administer antibiotic therapy. When bacterial meningitis is suspected, it may not always be possible to perform a lumbar puncture, but doing so before starting antibiotic therapy should be the goal when this can be done within one hour.

A senior clinical decision maker should perform an initial assessment and ensure that:

- Antibiotics start within one hour of the person with suspected bacterial meningitis arriving at hospital, and in line with the section on antibiotics for bacterial meningitis in hospital [in the full guideline]
- Blood tests and lumbar puncture are performed before starting antibiotics (if it is safe to do so and will not cause a clinically significant delay to starting antibiotics), and in line with the sections on blood tests and lumbar puncture [in the full guideline].

A senior clinical decision maker should perform an initial assessment and ensure that:

- Antibiotics start within one hour of the person with suspected meningococcal disease arriving at hospital, and in line with the section on antibiotics for meningococcal disease in hospital [in the full guideline]
- Blood tests are performed before starting antibiotics, and in line with the section on blood tests [in the full guideline].



[Based on low quality evidence from observational studies and the experience and opinion of the GC]

Hospital discharge and post-discharge care

A wide range of long term complications are associated with bacterial meningitis and meningococcal disease, some of which may not be evident for several months or years.⁹¹⁰ Do not discharge people with bacterial meningitis and meningococcal disease from hospital until relevant assessments have taken place and an appropriate follow-up plan has been arranged.

The updated recommendations comment on timing of follow-up visits, how long people should be followed up for, and which assessments should be undertaken. Patients prefer written information, such as a detailed discharge summary, and think that it is helpful and informative.¹¹ A review at four to six weeks after discharge is newly recommended for all adults, in line with the existing recommendation for babies, children, and young people, to discuss any known complications and ensure any delayed complications are not missed. The Guideline Committee did not specify who should undertake this review because there could be variation in practice locally but acknowledged that such assessments are usually performed in secondary care.

- For people who are taking antiepileptic drugs, refer for a medicines review three

months after hospital discharge with a clinician with an interest in epilepsy, an epilepsy specialist nurse, or a neurologist.

- Document the follow-up plan for managing complications in the discharge summary.
- For adults who have had bacterial meningitis or meningococcal disease, arrange for a review with a hospital doctor at four to six weeks after discharge from hospital. As part of this review, cover:
 - The results of their audiological assessment (if available at this time) and whether cochlear implants are needed
 - Damage to bones and joints
 - Skin complications (including scarring from necrosis)
 - Psychosocial problems
 - Neurological problems
 - Care needs.
- For babies under 12 months old who have had meningitis or meningococcal disease, arrange a review with a paediatrician for one year after discharge. At this review, assess for possible late-onset neurodevelopmental, orthopaedic, sensory, and psychosocial complications.
- For babies, children, and young people, community child development services should follow up and assess the risk of long term neurodevelopmental complications for at least two years after discharge.[Based on

very low to moderate quality evidence and the experience and opinion of the GC]

Implementation

Real-world data demonstrate that the “golden hour” of commencing antibiotic therapy within one hour of arrival to hospital is often missed. In one retrospective case record study, median door-to-antibiotic time was 3.8 hours (interquartile range 1.4-6.1).¹² Existing secondary care pathways should be reviewed to ensure that there is timely assessment by a senior decision maker and that investigations and antibiotic therapy are not delayed.

Multiple recommendations related to follow-up after discharge may affect primary and secondary care resources to ensure complications of bacterial meningitis and meningococcal disease are detected and managed appropriately. Psychosocial and family support recommendations may be expensive to implement at an individual level; however, the overall population covered by the recommendations is relatively small. Therefore, implementation of the follow-up care is not anticipated to have a significant resource impact.

<https://www.bmj.com/content/bmj/387/bmj.q2452/F1.large.jpg>

Met dank aan dr. Leslie Vander Ginst



Nefrologie

WAT ZEGT DE EGFR EIGENLIJK OVER DE NIERFUNCTIE?

Als overkoepelende maat voor de nierfunctie wordt de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) veel gebruikt, maar door de veelheid aan functies van de nier is het echter niet mogelijk om alle aspecten van de nierfunctie in één waarde te vangen.

Introductie:

- Men moet bij de interpretatie van de eGFR rekening houden met de klinische context:
 - Vandaar volgen er nu vier voorbeelden uit de klinische praktijk.
 - De casussen worden anders dan gebruikelijk ingedeeld in twee delen.
- In het eerste deel is er een klinische vraagstelling bij iedere patiënt en daarna volgt er in de beschouwing een bespreking van de beperkingen bij de toepassing van de eGFR.
- In het tweede deel wordt dan per patiënt getoond wat deze beperkingen betekenen voor de beantwoording van de klinische vragen.

Casus 1:

- Een man, 55 jaar oud, groot en gespierd (190 cm lang en een gewicht van 95 kg), zag

zijn laboratoriumuitslagen in het ziekenhuisportaal:

- Daarin staat: serumkreatinine: 95 $\mu\text{mol/l}$; eGFR: 77 ml/min/1,73 m².
- Hij maakt zich zorgen over de 'verminderde nierfunctie'.
- Wat vertel je aan zo iemand over zijn nierfunctie en de kans om aan de dialyse te komen?

Casus 2:

- Een dame, 75 jaar oud, heeft een serumkreatinineconcentratie van 130 $\mu\text{mol/l}$, eGFR: 35 ml/min/1,73 m²:
 - Je wil haar behandelen met cotrimoxazol in verband met een urineweginfectie.
 - Als advies geeft het Farmacotherapeutisch Kompas dosisaanpassing bij een kreatinineklaring van minder dan 30 ml/min.
 - Haar lengte bedraagt 150 cm en ze weegt 45 kg.
- Pas je, gezien het advies van het Farmacotherapeutisch Kompas, de dosering al dan niet aan?

Casus 3:

- Een man, 56 jaar oud, vertoont overgewicht en DM:
 - Hij is de afgelopen maanden beter ingesteld op medicatie voor zijn DM en bloeddruk, o.a. met een SGLT-2 remmer.
 - zijn serumkreatinineconcentratie is gestegen van 62 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 105 ml/min/1,73 m²) naar 85 $\mu\text{mol/l}$ (eGFR: 88 ml/min/1,73 m²).
 - De albumine/kreatinine-ratio in de urine is gedaald van 112 mg/mmol naar 8 mg/mmol.
- Wat houdt deze daling van de eGFR in voor de prognose van deze patiënt?

Casus 4:

- Een man, 78 jaar oud, lengte 175 cm en gewicht 60 kg, vertoont HT en lichte chronische nierinsufficiëntie (serumkreatinine: 85 $\mu\text{mol/l}$; eGFR: 67 ml/min/1,73 m²):
 - Hij verschijnt op de dienst Spoedgevallen met een gecompliceerde herpes-zosterinfectie.
 - Hierbij zijn er meerdere dermatomen aangedaan.



- Hij heeft de laatste 3 dagen nauwelijks gegeten of gedronken, maar heeft zijn medicatie – inclusief diuretica – wel gebruikt.
- De eGFR blijkt in het laboratorium 14 ml/min/ 1,73 m² te bedragen.
- Hij wordt opgenomen voor rehydratie en intraveneuze behandeling met aciclovir.
- Met welke mate van nierinsufficiëntie hou je rekening bij de dosering van aciclovir?

Enkele definities:

Klaring van een bepaalde stof:

- Gaat om de hoeveelheid bloed die per tijdseenheid volledig van de betreffende stof ontdaan wordt.
- Renale klaring kan door glomerulaire filtratie gebeuren en/of tubulaire functies, zoals excretie en secretie.

GFR ('glomerular filtration rate'):

- Is het volume dat per tijdseenheid door de glomeruli gefilterd wordt.
- Wordt doorgaans uitgedrukt in ml/min.
- Men kan de GFR meten door een exogeen middel te injecteren dat volledig en uitsluitend door glomerulaire filtratie geklaard wordt, o.a. iohexol en insuline.
- Berekening van de GFR gebeurt dan door de hoeveelheid van zo'n middel die in een bepaalde tijd in de urine

uitgescheiden is, te delen door de plasmaconcentratie.

Kreatinineklaring:

- Kreatinine is een endogeen geproduceerde stof die vrijwel volledig gefiltreerd wordt en slechts beperkt door de tubuli uitgescheiden wordt.
- Daarom wordt de kreatinineklaring vaak als benadering van de GFR gebruikt.

eGFR: de 'e' in eGFR staat voor 'estimated':

- Betreft een schatting van de GFR die meestal gebruikt wordt.
- Komt omdat het verzamelen van urine arbeidsintensief en foutgevoelig is.
- Komt ook omdat het toedienen van exogene stoffen voor de meting van de exacte klaring belastend, arbeidsintensief en kostbaar is.
- Men kan de eGFR met diverse formules berekenen: deze zijn gebaseerd op biometrische gegevens zoals leeftijd, geslacht en Afrikaanse afkomst, gecombineerd met een of meer endogene klaringsmarkeringen zoals kreatinine of cystatine C.
- De CKD-EPR is de meest gebruikte formule: op basis van geslacht, leeftijd en serum-creatinineconcentratie maakt die een schatting van de GFR per 1,73 m² lichaamsoppervlak.

- De Afrikaanse afkomst wordt hierbij in Nederland doorgaans niet gebruikt als rekenfactor.

Eigenlijke beschouwing:

- In het menselijke lichaam hebben de nieren verschillende functies:
 - Ze zorgen voor uitscheiding van afvalstoffen en handhaving van de electrolythomeostase.
 - Zorgen ook voor bloeddrukregulatie en productie en activatie van erythropoëetine en vit D.
- Verstoring van de nierfunctie heeft dan ook effect op de uitscheiding van afvalstoffen en renaal geklaarde geneesmiddelen, botstofwisseling, elektrolythomeostase en het zuur-base-evenwicht.
- Een verminderde nierfunctie kan op een onderliggende progressieve ziekte wijzen die behandeling behoeft en gepaard gaat met een verhoogd risico op morbiditeit en mortaliteit:
 - De gevolgen van gedaalde nierfunctie hebben consequenties voor bepaalde behandelingen.
 - Geldt bvb. voor het geven van actief vit. D, voor cardiovasculair risico-management en de dosering van medicatie.



- Een gestoorde nierfunctie komt veel voor: zo vertoont 1 op 10 volwassenen in Nederland chronische nierschade.
- Voor de diverse functies van de nier lijkt de GFR representatief en om deze reden wordt de GFR gebruikt als de maat voor de nierfunctie.
- Er zijn de afgelopen decennia verschillende formules ontwikkeld om op basis van de serumkreatinineconcentratie een schatting te maken van de GFR, en deze schatting wordt weergegeven als eGFR, genormaliseerd naar een lichaamsoppervlak van 1,73 m².
- De eGFR wordt in de praktijk voor drie belangrijke toepassingen gebruikt:
 - Het vaststellen van nierziekten en het volgen van de nierfunctie.
 - (b) Het verschaffen van prognostische informatie over mortaliteit en morbiditeit, zowel ten aanzien van de nierfunctie als cardiovasculaire complicaties.
 - (c): Het aanpassen van de dosering van renaal geklaarde medicatie.
- Bij deze toepassingen zijn er beperkingen van eGFR en het is goed om deze te onderkennen.

Beperkingen in de toepassing van de eGFR:

Het vaststellen van nierziekten en volgen van het beloop:

- De GFR en de eGFR kunnen bij structurele nierschade lange tijd binnen de referentiewaarden blijven omdat de nieren over een functionele restcapaciteit beschikken:
 - Daardoor kunnen andere parameters voor nierziekten, zoals albuminurie, erytrocyturie en leukocyturie, eerder wijzen op een nierziekte dan de eGFR.
 - Bij nierziekte daalt de eGFR pas in een laat stadium en verder is de eGFR geen stabiele maat, immers deze maat vertoont een hoge intra-individuele variabiliteit.
- In een follow-upperiode van 3 jaar bedroeg de mediaan in de variabiliteit van de eGFR in een cohortstudie met 50.000 Amerikaanse deelnemers 9,1 ml/min:
 - Vaak wijst een afname van de eGFR op progressie van nierschade, maar dat is niet altijd het geval.
 - Op korte termijn leiden veel behandelingen in de nefrologie tot een daling van de eGFR, maar tegelijk kan de behandeling de progressie van nierschade juist vertragen.
 - Inhibitie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (ACE-remmers en

angiotensine-II-receptorblokkers), SGLT-2-remmers en ADH-antagonisten bij cystenieren zijn hiervan voorbeelden.

- Een toename van de eGFR wijst omgekeerd niet altijd op herstel van nierschade:
 - Een toename in de eGFR door hyperfiltratie voorspelt bij patiënten met DM of overgewicht vaak progressieve nierschade.
 - Maar zelfs een stabiele eGFR kan een reden tot zorg zijn.
- De GFR stijgt bvb. tijdens een fysiologische zwangerschap met bijna 50%:
 - Het ontbreken van deze stijging kan op een nierziekte wijzen.
 - Daarom moeten veranderingen in de (e)GFR altijd in de klinische context geïnterpreteerd worden.

Prognostische waarde van de eGFR:

- Dat patiënten met chronische nierschade een verhoogd risico hebben op morbiditeit en mortaliteit is welbekend:
 - De prognostische waarde van de eGFR is echter onzeker voor de inschatting van dit risico.
 - De eGFR en de serumkreatinineconcentratie staan namelijk niet in de top 10 van de parameters met de grootste toevoeging aan een prognostisch model voor



cardiovasculaire uitkomsten bij patiënten met chronische nierschade.

- Dit heeft o.a. te maken met het feit dat de prognostische waarde van eGFR leeftijdsafhankelijk is.
- De meeste prognostische modellen zijn daarnaast gemaakt en gevalideerd op één uitkomstmaat:
 - Het morbiditeits- en mortaliteitsrisico van een patiënt met nierschade zijn echter multifactorieel.
 - Hangt bvb. af van cardiovasculaire factoren, infecties, en of de patiënt eindstadium nierfalen bereikt heeft.
 - Sommige uitkomstmaten sluiten elkaar zelfs uit.
- Het is dan ook goed om bij patiënten met chronische nierschade voor het maken van een prognostische inschatting modellen te gebruiken met verschillende parameters, die meervoudige en concurrerende uitkomsten kunnen voorspellen.

Aanpassen van medicatie aan de nierfunctie:

- De klaring van geneesmiddelen of hun metabolieten door de nieren vindt niet enkel plaats door glomerulaire filtratie, maar ook door tubulair transport:
 - De GFR loopt vaak gelijk op met de tubulaire functie, maar toch kunnen

specifieke ziekten een selectief effect hebben.

- Dit selectieve effect op de renale klaring kan een grote rol spelen bij medicatie-interacties.
- Gemfibrozil remt bvb. specifiek de tubulaire secretie van pravastatine en niet de filtratie of secretie van kreatinine:
 - Gemfibrozil kan hierdoor de pravastatinespiegel verdubbelen zonder effect op de eGFR.
 - Wanneer de patiënt begint met gemfibrozil, moet de pravastatinedosering dus aangepast worden.
- Trimethoprim remt omgekeerd de kreatininesecretie in de tubuli:
 - Dit leidt tot een stijging in de serumkreatinineconcentratie.
 - Leidt tevens tot een daling van de eGFR zonder effect op de werkelijke GFR.
- Van geneesmiddelen zoals lithium, die enkel door filtratie geklaard worden, hoeft de doseringen in die situatie niet aangepast te worden, ondanks een gedaalde eGFR.
- Men moet tenslotte beseffen dat de eGFR een lichaamsoppervlak gestandaardiseerde schatting geeft van de GFR, terwijl de klaring van geneesmiddelen afhankelijk is van de werkelijke – dus niet-gestandaardiseerde – GFR.:

- Men kan deze benaderen door de eGFR te delen door 1,73 m² en te vermenigvuldigen met de berekende lichaamsoppervlakte van de patiënt.
- Er zijn verschillende formules beschikbaar voor het berekenen van de lichaamsoppervlakte, zoals de formule van Du Bois.
- Er zijn verschillende bronnen beschikbaar voor adviezen over het aanpassen van de dosering op geleide van de eGFR, zoals her Farmacotherapeutisch Kompas en de kennisbank van de KNMP.

Terug naar de casuïstiek:

Casus 1:

- Men moet beseffen dat het laboratorium een eGFR-waarde rapporteert die voor een patiënt met een gemiddelde spiermassa geldt:
 - Deze patiënt vertoont echter een opvallend grote spiermassa.
 - Dit leidt tot onderschatting van de GFR op basis van de serumkreatinineconcentratie.
- Men kan gebruik maken van cystatine C om de GFR beter in te schatten en een meting van de kreatinineklaring aan de hand van 24-uursurine is ook een alternatief.
- De GFR moet overigens voor de prognostische inschatting genormaliseerd



worden voor het lichaamsoppervlak van de patiënt (uitgedrukt in ml/min/1,73m²):

- Bij deze casus ontbreekt informatie over de albumine/kreatinine-ratio in de urine.
- Voor de inschatting van zijn prognose is dit ook een belangrijke factor.

Casus 2:

- Zij heeft een eGFR van 35 ml/min/1,73 m² en in tegenstelling tot bovenstaande casus heeft ze een lichaamsoppervlak dat kleiner is dan gemiddeld:
 - De eGFR moet daarom gecorrigeerd worden voor haar lichaamsoppervlak alvorens men kan beoordelen of de dosering van haar medicatie moet aangepast worden.
 - Ze heeft een geschat lichaamsoppervlak van 1,37m², waarmee de eGFR na correctie voor dit oppervlak uitkomt op 28 ml/min.
- Het Farmacotherapeutisch Kompas geeft een dosisadvies op basis van de kreatinineklaring (in ml/min) en met GFR.
- Kreatinine wordt niet alleen door filtratie, maar ook voor een klein deel door secretie geklaard en dat maakt dat de kreatinineklaring iets hoger zal zijn dan de GFR.
- Een alternatieve optie is om gebruik te maken van de Cockcroft-Gault formule, die

een schatting maakt van de kreatinineklaring:

- Deze komt uit op een kreatinineklaring van 23 ml/min.
- Hier lijkt een dosisaanpassing dus op zijn plaats.

Casus 3:

- Aanvankelijk had hij een opvallend hoge eGFR met albuminurie voordat hij ingesteld was op zijn diabetesmedicatie:
 - Kan verklaard worden door hyperinflatie bij DM en overgewicht.
 - Hyperinflatie is bij overgewicht en DM een voorspeller voor het ontstaan van chronische nierschade.
- Men kan deze hyperinflatie doen verminderen door adequate behandeling van de hoge BD, de DM en het overgewicht.
- Dit kan leiden tot een gunstiger prognose, ondanks een afname van de eGFR.
- Dat wordt bevestigd door de afname van de albumine/kreatinine-ratio, die een belangrijke prognostische parameter is bij mensen met een redelijk goede eGFR.

Casus 4:

- Hier is er sprake van een verslechterende nierfunctie, waarschijnlijk op basis van ondervulling (prerenale nierinsufficiëntie):
 - De eGFR is bij een dalende GFR een overschatting van de werkelijke GFR.

- De werkelijke GFR is dus waarschijnlijk lager dan 14 ml/min/1,73 m²
- Toch hoeft de oplaaddosis aciclovir niet aangepast te worden aan de nierfunctie:
 - Komt omdat dosisaanpassingen bij verminderde nierfunctie vooral bedoeld zijn om de vertraagde uitscheiding te compenseren
 - De onderhoudsdosering moet wel aangepast worden aan de actuele nierfunctie, die niet goed met de CKD-EPI-formule geschat kan worden zolang er geen stabiele serumkreatinine-concentratie is.

Besluit:

- De automatische weergave van de eGFR door laboratoria heeft geholpen om de nierfunctie inzichtelijk te maken voor dokters en patiënten:
 - Als schatting van de werkelijke GFR kent de eGFR echter beperkingen.
 - Het is immers niet mogelijk om alle aspecten in één waarde te vangen door de veelheid aan functies van de nier.
- Daarom moet je jezelf telkens weer afvragen waar je de geschatte GFR wil voor gebruiken.
- Als je op zoek bent naar een nierziekte, dan moet je ook kijken naar de



albumine/kreatinine-ratio in de urine en naar het urinesediment.

- Voor prognostische inschattingen maak je gebruik van een model dat verschillende parameters hanteert:
 - Gaat in het bijzonder om de albumine/kreatinine-ratio in de urine.
 - Verder dient het meervoudige concurrerende uitkomsten te geven.
- Het is voor prognostische inschattingen belangrijk om een voor het lichaamsoppervlak gestandaardiseerde eGFR te berekenen.
- Voor de dosering van medicatie moet de eGFR echter juist niet gestandaardiseerd worden naar lichaamsoppervlak.
- Tenslotte moet er bij gebruik van de eGFR om de nierfunctie te volgen rekening gehouden worden met de klinische context:
 - Men kan hierbij denken aan medicatie, bvb. bloeddrukverlagende medicatie.
 - Men kan ook denken aan klinische beelden zoals obesitas, DM en zwangerschap.
- De combinatie van verschillende laboratoriumgegevens met biometrische parameters en klinische context geeft een integraal beeld dat recht doet aan de verschillende functies van de nier en de consequenties voor de patiënt.

Ned Tijdschr Geneeskd juli 2024 pag. 49-53.

Met dank aan dr. Willy Storms



Oncologie

NIET TE GENEZEN SOLIDE KANKER: IS ER TOCH EEN AANPAK MOGELIJK

Het beloop van niet te genezen solide kanker is door nieuwe behandelingen veranderd: soms leven patiënten dan ook langer, maar soms ook niet, en hoe kan je hen hierop voorbereiden?

Beschouwing:

- Systemische antitumorbehandelingen kunnen ingezet worden op het ogenblik dat een solide kanker dusdanig uitgezaaid is dat genezing niet meer mogelijk is.
 - Ze hebben als doel om een patiënt zo lang mogelijk en in een zo goed mogelijke conditie door te laten leven.
 - De introductie van doelgerichte therapie en immuuntherapie heeft het ziekteverloop van patiënten met niet te genezen kanker enorm gewijzigd.
- Aan de hand van de verschillende systemische antitumorbehandelingen wordt in dit artikel ingegaan op de verschillende ziekteverlopen van patiënten met niet te genezen kanker.
- Daarnaast komen de consequenties aan bod welke deze ziekteverlopen hebben voor de zorg van deze patiënten.

Ziekteverlopen:

- Ze geven het typisch levensbeloop van diagnose tot overlijden weer van een

patiënt die gediagnosticeerd is met een niet te genezen vorm van een specifieke ziekte:

- Zo'n trajecten kunnen patiënten en hun naasten grip geven in deze fase van het leven.
- Ze kunnen hen en de zorgverleners ondersteunen in de medische besluitvorming.
- Het concept 'ziekteverlopen' heeft beperkingen:
 - Er is geen enkele patiënt die zich aan het gemiddelde houdt en dus ook niet aan het specifieke ziekteverloop.
 - Komt o.a. door variatie in de leeftijd en comorbiditeit van de patiënten.
- Een patiënt kan daarnaast meerdere ziektegerichte behandelingen krijgen, waardoor de ziekteverlopen van verschillende individuele patiënten ook verschillend kunnen zijn.

Traditioneel ziekteverloop bij niet te genezen kanker:

- Het ziekteverloop van patiënten met niet te genezen solide kanker, zoals long-, darm-, blaas- of alvleesklierkanker, werd tot twee decennia geleden gekenmerkt door een stabiele fase, gevolgd door een periode van achteruitgang tot aan het overlijden.

- De ziekte kon gedurende enige tijd onderdrukt worden met behulp van systemische antitumorbehandeling, zijnde hormoontherapie en chemotherapie:
 - Op hormoontherapie kan de respons jaren aanhouden.
 - De respons bedraagt voor chemotherapie over het algemeen een aantal maanden.
- Een zeer beperkte groep krijgt van de behandeling ernstige bijwerkingen, en komt als gevolg daarvan te overlijden.

Ziekteverloop met tijdelijk effect:

- In de afgelopen decennia is er dankzij inzichten in de biologische eigenschappen van kanker voor diverse tumortypen een doelgericht therapie ontwikkeld:
 - Dit gaat om een behandeling die gericht is tegen specifieke eiwitten of genen.
 - Deze laatste spelen een rol bij het ontstaan of de groei van kanker.
- Met doelgerichte therapie kunnen verschillende vormen van kanker behandeld worden:
 - Dit kan veelal alleen als er sprake is van een specifieke genetische aberratie.
 - Dat wil zeggen: mutatie, translocatie of amplificatie.



- Dermate snel kan het effect van deze behandeling tot uiting komen dat de behandeling zelfs ingezet kan worden bij patiënten die zeer ernstig ziek zijn en die zonder deze doelgerichte behandeling binnen weken tot dagen zouden komen te overlijden.
- Nadeel van doelgerichte therapie is dat er na verloop van tijd resistentie optreedt, waardoor de kanker weer tot uiting komt.

Ziektetraject met langdurige respons:

- Men aanziet de introductie van immuuntherapie 'als een mijlpaal in de strijd tegen kanker':
 - Bij een aantal vormen van kanker die voorheen tot een snel overlijden leidden, kan met deze aanpak een zeer langdurige respons bereikt worden.
 - Op basis van het genetisch profiel van de kanker kan er voor sommige vormen van kanker, zoals darmkanker, voorspeld worden of immuuntherapie meerwaarde heeft.
 - Het is niet duidelijk of de behandeling zal aanslaan voor andere vormen van kanker, zoals o.a. het melanoom.
- Er is hierdoor sprake van een zogenoemd 'alles of nietsfenomeen', waarbij sommige patiënten heel veel profijt hebben van de behandeling en andere patiënten helemaal niet.
- Uit een recent gerandomiseerd onderzoek bleek dat 58% van de patiënten met

gevorderd melanoom een zeer langdurige respons van vele jaren had op de inzet van een dubbele vorm van immuuntherapie:

- De behandeling had bij de overige niet of nauwelijks effect.
- Dit maakte dat ze alsnog spoedig na de start van de behandeling overleden.
- Over het algemeen is de tijd tot respons bij immuuntherapie binnen enkele maanden en is dus veel langer dan bij doelgerichte therapie.

Uitdagingen door nieuwe ziektetrajecten:

- Door de nieuwe systemische antitumorbehandelingen is het mogelijk geworden dat sommige patiënten met niet te genezen kanker langer of zelfs veel langer in leven blijven.
- Door deze behandelingen gebeurt het ook dat patiënten, hun naasten en zorgverleners te maken kunnen krijgen met nieuwe uitdagingen, zowel op lichamelijk, psychisch, sociaal als zingevingsgebied:
 - Meer dan de helft van alle patiënten met niet te genezen kanker heeft op fysiek gebied een of meer klachten, zoals vermoeidheid en pijn.
 - Immuuntherapie heeft heel specifieke fysieke bijwerkingen, die soms ernstig en vaak ook chronisch zijn.
- Veel patiënten en hun naasten ervaren op het psychisch vlak onzekerheid omdat de responsen op de nieuwe behandelingen zeer wisselend zijn:

- Maakt dat deze onzekerheid een grote impact kan hebben op hun kwaliteit van leven.
- In de dagelijkse praktijk kan het gebeuren dat de voortdurende onzekerheid stressvoller kan zijn dan de zekerheid van slecht nieuws.
- Patiënten kunnen zelfs opgelucht reageren op de zekerheid dat de ziekte progressief is en dat ze op korte termijn zullen overlijden.
- De diagnose 'niet te genezen kanker' kan tot slot diverse emoties teweegbrengen die tot verschillende zingevingsvragen leiden over het eigen bestaan en het leven:
 - Deze emoties zijn nog diverser en complexer geworden.
 - Dit komt als gevolg van de onzekerheid en de soms langdurige overleving van de patiënten.

Toepassing van deze kennis:

- Bij de gezamenlijke besluitvorming met patiënten over de behandeling die hun best past, kan de huidige kennis van ziektetrajecten bij niet te genezen kanker ingezet worden:
 - De ziektetrajecten kunnen hierbij inzicht geven in de mogelijke gevolgen van de inzet van een dergelijke behandeling.
 - Het is een aanrader om bij de diagnose al te beginnen met proactieve



zorgplanning omwille van het toenemende 'alles-of-niets-fenomeen'.

- Men kan met pro-actieve zorgplanning achterhalen wat de huidige en toekomstige levensdoelen van de patiënt zijn en welke keuze en welke zorg daar nu en in de mogelijke toekomst bij passen:
 - Pro-actieve zorgplanning past in het bieden van ondersteunende en palliatieve zorg en betreft een vorm van totaalzorg.
 - Hierbij staat de zorg voor de individuele patiënt centraal en is er aandacht voor de fysieke, psychische, sociale en spirituele problemen, die zich bij de patiënt en de naasten kunnen voordoen.
- Daarom valt het aan te raden om aandacht te hebben voor ondersteunende en palliatieve zorg vanaf het ogenblik dat de diagnose 'niet te genezen kanker' gesteld is.

Ned Tijdschr Geneeskd juli 2024 pag. 66-69.

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 © 2024

