

# Medisch Centrum Huisartsen



Versijnt maandelijks  
Nummer 358

April 2020

WETENSCHAPPELIJKE TIJDINGEN

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave.....	1
Hoop in bange dagen.....	2
Medische artikels .....	3
Neurochirurgie/Fysiotherapie: .....	3
Dagelijkse Praktijk: What about burn-out?:.....	7
Urologie: .....	9
Psychiatrie: .....	12
Gynaecologie: .....	14
MCH Digest.....	17
Een persoonlijke keuze .....	17
Genetica.....	17
Gynaecologie .....	21
Infectieziekten .....	23
Pneumologie.....	25
De NELSON studie vermindert de mortaliteit aan longkanker bij (ex-) rokers.....	27
Focus: .....	28

## Hoop in bange dagen

De pandemie van het coronavirus heeft iets onwezenlijks. Het zijn rare tijden, zegt men dan. Of: we lijken te figureren in een vreemde film. Het gedrag van burgers verandert, soms ietwat onvoorspelbaar of onverwacht. Het hamsteren van wc-rollen en van chips was voor mij alleszins niet te voorspellen. Soms met dispuut en zelfs schermutselingen om de laatste wc-rol in de rekken van het warenhuis. In de VS zie je dat gieren van het kapitalisme mondkmaskers die normaal 85 dollarcent kosten voor het 40-voudige verpatsen aan angstige mensen. In het eengemaakte Europa gedragen sommige staten zich volgens de principes van 'eigen volk eerst'. Solidariteit is blijkbaar niet vanzelfsprekend.

Maar ook voor huisartsen is het niet eenvoudig: zij worden geconfronteerd met sterk wisselende richtlijnen en met een kluwen van bevoegde overheden die niet altijd even duidelijk communiceren. Vaak moeten zij die richtlijnen dan nog eerst uit de reguliere pers vernemen.

Voor eerstelijns werkers wordt het wachten op een degelijke bescherming tegen potentiële infecties. Nochtans wordt de huisarts opnieuw ontdekt als behorende bij de eerste lijn onder andere voor de triage van Covid-19 patiënten.

Gelukkig zijn huisartsen getraind om te gaan met onzekerheden en zijn ze meestal niet gespeend van gezond verstand. Dat helpt.

Jammer genoeg wordt diezelfde huisarts ook ingeschakeld om de patiënten te voorzien van een briefje van arbeidsongeschiktheid, eventueel op eenvoudig telefonisch verzoek. Voor de Nederlandse huisarts is die toestand uitermate bevreemdend: daar laat de werknemer aan zijn werkgever gewoon weten dat hij niet kan komen wegens ziekte, zonder doktersattest (dat bestaat daar ook in gewone tijden niet). Maar gelukkig zien we ook nog heel veel solidariteit, zowel bij de gezondheidswerkers onderling als bij de burgers die meer behulpzaam lijken te worden en opnieuw het onthaasten ontdekken.

Of dat zo zal blijven bij partners die nu voortdurend op elkaars lip zitten met 24/24 uur de kinderen in de buurt moeten we nog afwachten. Maar het gevoel van 'eendracht maakt macht' maakt nu weer opgang.

Solidariteit weerspiegelt zich natuurlijk ook in de sociale zekerheid. Politici die de besparingen in de sociale zekerheid aan het voorbereiden waren, zijn nu waarschijnlijk veel minder geneigd om daarvoor hun nek uit te steken. Het belang van een deugdelijk systeem zal ook voor 'jan met de pet' zonneklaar zijn als hij geconfronteerd wordt met de gevolgen van een gebrek eraan. Dan zal hij maar hoeven te kijken naar de toestand in de Verenigde Staten en in Groot-Brittannië. Het zal ook al verrassend duidelijk zijn dat een ondermaats gezondheidssysteem, zoals bijvoorbeeld in Afrika en in de Verenigde Staten, wereldwijd gevolgen zal hebben. Ook voor de rijke landen. De rijke Texaan dreigt te worden besmet door zijn arme illegale Mexicaanse poetsvrouw.

Artsen hebben belangrijke maatschappelijke plichten. Denken we maar aan twee moedige artsen in Lagos die enkele jaren geleden tegen politieke druk in een diplomaat, die besmet was met Ebola, manu militari verboden hebben hun ziekenhuis te verlaten. Als die artsen dat niet hadden gedaan dan was er pas een volwassen pandemie geweest. Een van die artsen is eraan overleden. En jawel, de globalisering wordt eens te meer in vraag gesteld. Zeker nu we zien dat heel veel staten niet eens in staat zijn om zelf in te staan voor hun eigen primaire behoeften. Het is enigszins verrassend dat zelfs de Belgen zich meestal gedisciplineerd gedragen naar de richtlijnen van de overheid. Met als nevenwerking de klikspanen die futiliteiten gaan melden bij de politie.

Maar ook voor de overheid is het een opportuniteit om Big Brother aan te spreken. Denk maar aan nummerplatherkenning, camera's met gezichtsherkenning, volgen via smartphone wie met wie in contact komt en waar hij zich bevindt. Op momenten dat de tolerantie voor zo'n dingen groot is wordt het gemakkelijk met minder weerstand ingevoerd. Maar soms wordt vergeten dat ook af te schaffen...

Dr. Karel DE KOKER  
bestuurder MCH

### Neurochirurgie/Fysiotherapie:

#### Lumbale spondylolisthesis komt vaak voor, maar leidt zelden tot een ingreep

Bij lumbale spondylolisthesis zijn ruggenwervels in de lumbale wervelzuil t.o.v. elkaar verschoven, maar slechts in enkele gevallen treden er rug- of beenklachten op, zoals neurogene claudicatio of een radiculair syndroom door compressie van de cauda equina of zenuwwortels.

Lumbale spondylolisthesis ziet men bij ongeveer 9% van de Nederlanders.

*Casus* 1:  
Een dame, 61 jaar oud met een blanco voorgeschiedenis, verschijnt op de polikliniek Neurochirurgie-Orthopedie omwille van sinds 3 jaar toenemende pijn in rug en beide benen.

- Anamnese:
  - Ze kan ongeveer 400m lopen, waarna ze aan de achterzijde van beide bovenbenen krampen krijgt.
  - De klachten worden *niet* geprovoceerd door fietsen, en de beenklachten staan op de voorgrond.
  - De klachten nemen in ernst toe ondanks fysiotherapie en medicamenteuze pijnbestrijding en de loopafstand wordt kleiner.
- Lichamelijk onderzoek:
  - Geeft net zoals de anamnese geen aanwijzingen voor het cauda-equinasyndroom, immers patiënte is continent voor urine en faeces, en er is geen sprake van rijbroekanesthesie.

- Er zijn bij het overige lichamelijke onderzoek ook geen afwijkingen te vinden.

- MRI-onderzoek van de lumbale wervelzuil:
  - Wordt verricht om de diagnose 'neurogene claudicatio' te bevestigen.
  - Men ziet op de scan een degeneratieve spondylolisthesis op wervelniveau L4-L5 met centrale wervelkanaalstenose en compressie van de cauda equina.
- Verder verloop:
  - Men besluit om patiënte te opereren (= laminectomie en spondylodese met intercorporele fusie en pedikelschroef-fixatie).
  - De been- en rugklachten nemen na de operatie af tot een niveau dat voor de patiënte acceptabel is.

*Casus* 2:  
Een man, 57 jaar oud, komt op de raadpleging Neurochirurgie-Orthopedie wegens recidiverende klachten van het rechter been na een decompressieoperatie op wervelniveau L4-L5.

- Voorgeschiedenis:
  - Aanvankelijk had de ingreep geholpen, maar de klachten in het rechter been waren na 5 maanden teruggekeerd.
  - Naast een prikkelende sensatie in dermatoom L4 rechts ondervond patiënt ook klachten van een neurogene claudicatio.

- Deze uitte zich als een brandend gevoel in beide bovenbenen samen met plots krachtsverlies in beide benen.

- Anamnese en lichamelijk onderzoek:
  - Er zijn geen aanwijzingen voor het cauda-equinasyndroom, want patiënt is continent voor urine en faeces en er is geen sprake van rijbroekanesthesie.
  - Bij het overige lichamelijk onderzoek zijn er geen afwijkingen te vinden.
- MRI-scan van de lumbale wervelzuil:
  - Toont een iatrogene spondylolisthesis op wervelniveau L4-L5.
  - Er is een centrale wervelkanaalstenose en compressie van de cauda equina.
  - Er is ook een foramenstenose en compressie van de zenuwwortel L4 rechts.
- Verdere aanpak:
  - In overleg met patiënt kiest men voor medicamenteuze pijnbestrijding, maar dit leidt niet tot vermindering van de klachten.
  - Men besluit daarop om patiënt te opereren, zijnde laminectomie en spondylodese met intercorporele fusie en pedikelschroeffixatie.
- Verder verloop:
  - De klachten van het ganse linker been en rechter bovenbeen nemen postoperatief af tot een voor de patiënt acceptabel niveau.

- De klachten van het rechter onderbeen blijven onveranderd aanwezig, en over de aanpak hiervan wordt met patiënt nog verder gedelibereerd.

#### *Types spondylolisthesis:*

- Lytische spondylolisthesis:

- Wordt veroorzaakt door spondylolyse en ziet men vooral op wervelniveau L5-S1.
- Bij volwassenen is de prevalentie van spondylolyse 6% en 68% hiervan ontwikkelt spondylolisthesis:
  - Het wervellichaam verschuift, terwijl de wervelboog op zijn plaats blijft, waardoor er een vernauwing kan ontstaan van het neuroforamen.
  - Zo kan de uittredende zenuw bekned raken, wat vooral leidt tot radicaire pijn bij staan en lopen.

- Degeneratieve spondylolisthesis:

- Wordt veroorzaakt door degeneratie van het bewegingssegment en komt voor op wervelniveau L4-L5 bij patiënten ouder dan 50 jaar.
- Hier verschuift zowel het wervellichaam als de wervelboog, en dat kan leiden tot vernauwing van het wervelkanaal en tot compressie van de cauda equina:
  - Meestal presenteren patiënten zich met klachten van neurogene claudicatio
  - Betreft dan uitstralende pijn, dove gevoelens en/of krachtverlies, meestal in beide benen, die optreden bij staan of lopen.
- Kenmerkend is dat de klachten afnemen bij vooroverbuigen omdat de diameter van het wervelkanaal dan toeneemt.

- Iatrogene spondylolisthesis:

- Ontstaat na de ingreep bij 1,6-32% van de patiënten die een decompressieoperatie ondergaan:
- De biomechanica van het geopereerde segment kan door de ingreep veranderen, wat kan leiden tot instabiliteit, en dat resulteert in een spondylolisthesis
- Er kan hierdoor een vernauwing ontstaan van het wervelkanaal, met als gevolg compressie van de cauda equina.
- Patiënten bieden zich dan aan met recidiverende klachten van neurogene claudicatio:
  - Gaat om uitstralende pijn, dove gevoelens en/of krachtverlies.
  - Meestal ziet men de klachten in beide benen, en ze treden op bij staan of lopen.

- Anamnese:

- Slechts een minderheid heeft rug- of beenklachten, maar als er klachten zijn, dan is het achterhalen van de hoofdklacht het belangrijkste onderdeel van de anamnese.
- Van belang voor het beleid is de vraag of de rugklachten of de beenklachten op de voorgrond staan.

- Alarmsymptomen:

- Men moet hiermee rekening houden bij patiënten met rug- of beenklachten, ook op basis van spondylolisthesis:
  - Kan gaan om klachten van het cauda-equinasyndroom, namelijk rijbroekanesthesie, felle radicaire pijn, urineretentie en incontinentie voor urine of stoelgang.

- Betreft mogelijk ook een acuut ernstige of progressieve parese, zoals een klapvoet.

- Men moet patiënten met deze klachten dadelijk verwijzen naar de dienst Spoedgevallen, als het kan zelfs een wervelkolomcentrum.
- Is er een maligniteit in de voorgeschiedenis, dan moet men alert zijn op wervelmetastasen, en dient patiënt binnen de drie dagen verwezen te worden naar een wervelkolomcentrum voor o.a. beeldvormend onderzoek.

- Rugklachten:

- Belangrijk is om te vragen naar risicofactoren voor rugklachten, zoals fysiek zwaar werk.
- Van de patiënten met spondylolisthesis ontwikkelt ongeveer 10% recidiverende lage rugpijn:
  - Bij de lytische vorm treedt de eerste episode van rugpijn op rond het 20<sup>e</sup> levensjaar.
  - De degeneratieve vorm komt op latere leeftijd voor en gaat gepaard met langzaam progressieve, zeurende pijn onder in de rug, die enkele weken aanhoudt.

- Beenklachten:

- Belangrijk is om onderscheid te maken tussen klachten van een radicaal syndroom en klachten van claudicatio:
  - Bij een radicaal syndroom: hier treden de klachten op in een dermatoom, en dat is te herleiden naar een specifieke zenuwwortel.

- Bij een claudicatio: van belang is om na te gaan of er sprake is van een neurologische of vasculaire oorzaak:
  - De klachten nemen bij neurologische claudicatio af van zodra de patiënt gaat zitten of vooroverbuigt.
  - Fietsen provoceert de klachten niet.
  - De klachten nemen bij vasculaire claudicatio af van zodra de patiënt stilstaat ('etalagebenen') en bij lopen en fietsen nemen de klachten toe.
  - Men moet ook vragen naar cardiovasculaire risicofactoren, zoals doorgemaakte hart- en vaatziekten, DM, positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten, voedingspatroon, lichamelijke activiteit, roken en alcoholgebruik.
- Lichamelijk onderzoek:
  - Ter beoordeling van de sagittale balans kijkt men naar de houding van de patiënt:
    - Door verhoogde spierspanning ter compensatie van de verstoorde balans kan een positieve sagittale balans (= 'uit het lood staan') rugklachten veroorzaken.
    - Men moet ook de lengte en het gewicht van de patiënt meten, want overgewicht is een risicofactor voor het ontstaan en het in stand houden van rugklachten.
- Neurologisch onderzoek:
  - Hier let men op paresthesieën (o.a. een klapvoet), sensibiliteitsstoornissen en afwijkende reflexen.
  - Het neurologisch onderzoek is vaak niet-afwijkend, terwijl de patiënt wel neurologische klachten vertoont.

- Bij palpatie van de processus spinosi voelt men bij een spondylolisthesis soms het klassieke 'trapje'.
- Het is raadzaam om bij oudere patiënten de heupen te onderzoeken, immers heupproblemen kunnen rugpijn en uitstralende pijn naar de benen veroorzaken. Wordt er vasculaire claudicatio vermoed, dan is het zinvol om de arteriële pulsaties te palperen (a.femoralis, A. poplitea, A. tibialis posterior en A. dorsalis pedis).

#### **Te volgen beleid:**

- Zijn er alarmsymptomen, dan moet men verwijzen naar de dienst spoedgevallen, als het kan een wervelkolomcentrum.
- Zijn er geen alarmsymptomen, dan is het voor het beleid van belang om te achterhalen welke klachten op de voorgrond staan, de rugklachten of de beenklachten.

#### **- Rugklachten:**

- Hier wordt in eerste instantie conservatief behandeld, en dat resulteert bij 76% van de patiënten in verbetering van de rugklachten.
- Vermits het beleid voor patiënten met rugklachten op basis van spondylolisthesis hetzelfde is als voor patiënten met specifieke klachten van de lage rug, is aanvullende diagnosestelling niet nodig.
- Aanvullende diagnosestelling, zoals een röntgenfoto of MRI-scan, is pas nodig in het geval van hevige pijn of progressieve neurologische klachten.
- In principe worden patiënten met spondylolisthesis die alleen rugpijn

hebben niet geopereerd omdat een operatie niet effectief is.

#### **- Beenklachten:**

- Deze patiënten kunnen eveneens gedurende 6-8 weken conservatief behandeld worden in de eerste lijn:
  - Nochtans heeft 83% van die patiënten onvoldoende baat bij deze behandeling.
  - Deze moeten verwezen worden naar de tweede lijn voor aanvullende diagnosestelling en behandeling.
- 5-10% van die patiënten wordt uiteindelijk geopereerd.

#### ➤ **Conservatieve behandeling:**

Primair volgt er een conservatieve behandeling, die in de eerste lijn kan opgestart worden en de volgende stappen:

- a) pijnstilling volgens de pijnladder.
- b) fysiotherapie met stimuleren van dagelijkse activiteiten, stationair fietsen en oefeningen voor de rompstabiliteit.
- c) een dieet in geval van overgewicht.
- d) een lumbosacraal korset met als doel het vergroten van de loopafstand en afname van de pijn bij dagelijkse activiteiten, iets wat vooral effectief is bij patiënten met rugklachten.
- e) 'pulsed radiofrequency', gebeurt via een pijnspecialist in geval van neurologische beenklachten.

#### ➤ **Operatieve behandeling:**

Verbeteren de beenklachten onvoldoende, dan kan men kiezen voor een operatie:
 

- Wordt aanzien als laatste behandeloptie, vermits de behandeling onomkeerbaar is en gepaard kan gaan met complicaties

- zoals een nabloeding, wondinfectie, liquor-lekkage en beschadiging van zenuwwortels met bijbehorende uitvalsverschijnselen (< 1%).
- Het risico op postoperatieve complicaties verhoogt aanzienlijk door overgewicht en roken.
- Men kan in overleg met de patiënt besluiten om eerst de risicofactoren aan te pakken, alvorens de patiënt te opereren.
- Men kan alleen een decompressie van de cauda equina of de zenuwwortels uitvoeren ofwel een decompressie met stabilisatie van de wervels:
  - o Voor de behandeling van degeneratieve spondylolisthesis zijn beide opties even effectief.
  - o Bij patiënten bij wie enkel een decompressie werd verricht is echter vaak een heringreep nodig.
- 80-90% van de patiënten rapporteert postoperatief een aanzienlijke verbetering van de beenklachten:
  - o De beenklachten blijven bij 10-20% van de patiënten bestaan, naast eventuele rugklachten.
  - o Deze komen in aanmerking voor een revalidatietraject met zowel fysieke als psychische begeleiding.
  - o Een multidisciplinaire aanpak is belangrijk, want zo gaat er aandacht uit naar alle aspecten die de klachten in stand houden.
- Men kiest in Nederland het meest voor een decompressieoperatie, een decompressie met posterolaterale fusie of een decompressie met lumbale intercorporele fusie:

o **Decompressie:**

- Hier legt men de beknelde zenuwen 'vrij' via laminectomie of interlaminaire decompressie zonder stabilisatie van de wervels.
- Voor patiënten met een hoge leeftijd en comorbiditeit is dit een goede behandeloptie.
- Deze ingreep kent een kortere operatieduur en een kortere herstelperiode dan de 2 andere operatietechnieken.

o **Decompressie met posterolaterale fusie:**

- Hier brengt men na de decompressie autoloog bot aan over de processus transversus en wordt de wervelkolom gestabiliseerd met pedikelschroeven.
- Voert men voornamelijk uit bij patiënten met een nauwe discusruimte (waardoor er geen 'cage' geplaatst kan worden), bij aanwezigheid van littekenweefsel of bij hooglumbale operaties (t.h.v. het ruggenmerg).

o **Decompressie met intercorporele fusie:**

- De posterieure lumbale intercorporele fusie (PLIF) en de transforaminale lumbale intercorporele fusie (TLIF) worden in Nederland het vaakst uitgevoerd:
- Een PLIF: hier verricht men beiderzijds een posterieure

decompressie, waarna aan beide kanten de tussenwervelschijf verwijderd wordt en in de intervertebrale discusruimte beiderzijds een cage geplaatst wordt.

- Een TLIF: Hier wordt aan één zijde het facetgewricht verwijderd, met eventuele additionele centrale decompressie:
  - ❖ Nadien volgt een verwijdering van de tussenwervelschijf via één zijde.
  - ❖ Hierna wordt midden in de intervertebrale discusruimte één U-vormige cage geplaatst.
- o De wervelkolom wordt zowel bij de PLIF als de TLIF gestabiliseerd met pedikelschroeven:
  - De intercorporele cages zorgen voor een beter sagittale balans.
  - Hierdoor is er minder spierspanning nodig om balansverstoring te compenseren.
- De keuze tussen deze operatietechnieken is momenteel afhankelijk van de voorkeur van de chirurg.
- De effectiviteit en de kosteneffectiviteit van TLIF en PLIF worden vergeleken in een Nederlandse gerandomiseerde, multicentrische trial (LIFT-studie) om in de toekomst een weloverwogen keuze te maken.

**Besluit:**

- Lumbale spondylolisthesis gaat zelden gepaard met rug- of beenklachten.
- Zijn er alarmsymptomen, dan moet er een directe verwijzing volgen naar de dienst Spoedgevallen, bij voorkeur naar een wervelkolomcentrum.

- Bij ontbreken van alarmsymptomen volgt primair een conservatieve behandeling.
- Uiteindelijk is slechts bij 5-10% van de patiënten met beenklachten een ingreep noodzakelijk.
- Men kan samen met de patiënt kiezen voor de beste behandeling, rekening

houdend met o.a. leeftijd, comorbiditeit, klachtenpatroon en de kwaliteit van leven.

- Welke ingreep de voorkeur geniet moet toekomstig onderzoek uitwijzen.

Ned Tijdschr Geneesk 4 oktober 2019 pag. 40-46.

## Dagelijkse Praktijk: What about burn-out ?:

Burn-out is in: 29% van alle ziekteverzuim op het werk is toe te schrijven aan burn-out en het percentage werknemers met burn-outklachten lijkt toe te nemen.

### Nog een paar cijfers:

- 15% van de vrouwelijke werknemers en 9% van de mannelijke die hun loopbaan onderbraken, rapporteren dat ze dit deden omwille van overspanning of burn-out.
- Bij 92% van hen werd de diagnose 'burn-out' bevestigd door een huisarts of bedrijfsarts.

### Etiologie van burn-out:

- Het is nog onduidelijk welke de oorzaak is van de vele werknemers met burn-out:
  - De toegenomen complexiteit en het hoge tempo van onze samenleving leiden mogelijk tot meer burn-outklachten.
  - Het kan echter ook zijn dat de klachten beter geregistreerd worden door de toegenomen aandacht voor burn-out en

het taboedoorbrekend effect daarvan op mensen die stress ervaren.

- De drempel om de huisarts of de praktijkondersteuner op het gebied van geestelijke gezondheidszorg (POH-ggz) te consulteren wordt hierdoor verlaagd, en dat is iets waar veel mensen met stressgerelateerde klachten dan ook gebruik van maken.
- In deze context is ook de NHG-standaard 'Overspanning en burn-out' ontwikkeld, en deze berust op de generieke module 'Psychische klachten in de huisartsenpraktijk', de zorgstandaard 'Aanpassingen, inclusief overspanning en burn-out' en andere modules, richtlijnen en leerboeken op dit gebied.

### Fasen van burn-out:

- De belangrijkste informatie over burn-out en overspanning wordt door de opstellers van de NHG-standaard helder beschreven:

- Geadviseerd wordt om patiënten te stimuleren om een actieve en oplossingsgerichte houding aan te nemen.
- Advies geldt ook dat ze betrokken blijven bij hun werk.
- Er worden 3 fasen onderscheiden in het beleid bij een patiënt met burn-out:
  - Het is van belang dat patiënt tijdens de **aanvankelijke crisisfase**, die gemiddeld 3 weken duurt, tot rust komt en zich weer kan ontspannen:
    - Er moet in die fase aandacht geschonken worden aan het accepteren van de situatie en het aanbrengen van structuur in de dag.
    - Het voorkomen van disfunctioneren in andere rollen dan die op het werk, zoals die van gezinslid en partner, is een ander belangrijk aandachtspunt tijdens de gesprekken met de patiënt.



- De daaropvolgende **probleem- en oplossingsfase** verloopt doorgaans van 3-6 weken na het begin van de crisisfase:
  - o Samen met de patiënt brengt de huisarts of de POH-ggz in kaart welke de uitlokkende stressoren zijn en waar de coping tekortschiet.
  - o Ze bedenken samen oplossingen, waarbij korte oplossingsgerichte gesprekstherapie, lichaamsgerichte benaderingen zoals yoga en ontspanningsoefeningen, mindfulness en overleg tussen patiënt en bedrijfsarts kunnen helpen.
  - o Voor de patiënt is het in deze fase vaak al mogelijk om bepaalde rollen gedeeltelijk te hervatten.
- De **toepassingsfase** breekt na gemiddeld 6 weken aan:
  - o Patiënt brengt in deze fase de oplossingen in de praktijk.
  - o Bedoeling hiervan is om weer in alle rollen te kunnen functioneren.
- De diagnose moet bij een chronisch beloop van de burn-outklachten of bij stagnatie van de vooruitgang heroverwogen worden:
  - Het kan dan helpen om de 3 fasen opnieuw te doorlopen.
  - Het aanbieden van extra cognitieve therapie of andere vormen van psychotherapie kan dan ook soelaas brengen.

*Behandeling op maat:*

- Er is een nuttige bijlage toegevoegd aan de NHG-standaard met voorbeelden van interventies die toegepast kunnen worden bij patiënten bij wie het herstel stagneert, maar het is de vraag of de gemiddelde huisartsenpraktijk hiertoe uitgerust is:
  - Door in de standaard een beslisboom op te nemen voor een behandelplan dat bij de specifieke situatie van een patiënt past, zou deze bij een update aan bruikbaarheid kunnen winnen in de dagelijkse praktijk.
  - Immers, de complexiteit van de behandeling van een burn-out is moeilijk in een standaard te vatten.
  - Tussen patiënten zijn er namelijk grote verschillen in belangrijke prognostische factoren:
    - o De voorgeschiedenis: een eerdere burn-out.
    - o De persoonlijkheidsstructuur: dwangmatig, perfectionistisch.
    - o De copingstijl: namelijk vermijdend.
    - o Het steunsysteem: relatie, sociaal netwerk.
    - o De sociale status: financiële positie, opleidingsniveau.
    - o De arbeidsomstandigheden: veeleisende functie, mate van autonomie.
- De zorgverlener zou op die manier via de beslisboom bij de ene patiënt kunnen besluiten tot begeleiding bij het aanleren van een minder vermijdende copingstijl, terwijl een andere patiënt

meer gebaat is bij het zoeken naar een andere baan.

#### *Preventie van burn-out:*

In de NHG-standaard blijft dit aspect wat onderbelicht:

- Vraag is hoe de huisarts bij beginnende klachten erger kan voorkomen.
- Als eerste stap kan men de patiënt met een dreigende overspanning of burn-out een verklaringmodel aanbieden voor het ontstaan van de klachten:
  - Overspanning en stress zijn stressgerelateerde aandoeningen.
  - Intussen is stress geworden tot een containerbegrip, maar oorspronkelijk werd het gedefinieerd als het gevoel dat ontstaat als de omgeving iets eist (de stressor), en daar kan alleen maar worden aan voldaan door in actie te komen (de stressrespons).
  - Bij acute stress is de stressrespons nog altijd nuttig.
  - Bij de chronische en abstracte stressoren echter, waar de moderne mens mee te maken heeft, zoals een op handen zijnde reorganisatie, is deze respons minder functioneel:
    - o Men kan er zelfs last van krijgen in de vorm van hartkloppingen in de keel (adrenaline) en een gespannen gevoel in het hoofd (noradrenaline).
    - o Als men blijft piekeren over abstracte stressoren, dan kan dit resulteren in een chronisch gevoel van stress, en dat kan

op termijn overgaan in overspanning.

- Daarom is het van belang om de patiënt uitleg te geven over de stressrespons op verschillende stressoren en hem te adviseren om maatregelen te nemen bij de eerste tekens van overspanning:
  - Gaat om moeheid, slecht slapen, prikkelbaarheid en intolerantie voor drukte of lawaai.
  - Verder ook nog labiliteit, piekeren, gejaagdheid of concentratiezwakte.
- Wanneer de patiënt het gevoel heeft 'er niets meer bij te kunnen hebben' neemt het belang van maatregelen toe:
  - Met deze uitleg kan patiënt zijn eigen stressrespons beter duiden en maatregelen nemen om bvb. zijn taakbelasting te reduceren of contact op te nemen met de bedrijfsarts.
  - Vaak kan hiermee voorkomen worden dat een dreigende overspanning overgaat in burn-out of depressie.

#### *Burn-out versus depressie:*

- Voor het onderscheid tussen beide zou er meer aandacht moeten zijn bij een update van de richtlijn.
- Veel patiënten met een burn-out blijken bij nader psychiatrisch onderzoek een depressie te hebben, maar toch zijn er ook duidelijke verschillen:
  - Vaak gaat depressie gepaard met symptomen zoals gewichtsverlies en suicidaliteit, die niet passen bij een burn-out.
  - De ontstaansgeschiedenis kent ook overeenkomsten en verschillen.
  - Weliswaar volgt depressie vaak op een periode van overspannenheid en burn-out, maar kan ook ontstaan zonder aanleiding of na een gestoord rouwproces.
  - Dit kan zonder dat de patiënt ooit een verhoogde taakbelasting ervaren heeft op het werk.
- Bij burn-out verloopt de behandeling volgens de drie genoemde fasen, terwijl in geval van depressie vaak

psychotherapie of antidepressiva aangewezen zijn.

#### *Besluit:*

- Met burn-out zit men met een ernstig gezondheidsprobleem en een veel voorkomende oorzaak van uitval op het werk.
- Voor de begeleiding van patiënten met burn-out biedt de recent ontwikkelde NHG-standaard 'overspanning en burn-out' goede handvatten, en dat in de vorm van een gefaseerd behandelplan.
- Via toekomstige updates kan er aanvullende informatie komen over preventie, meer behandeling op maat en het onderscheid tussen burn-out en depressie.

Ned Tijdschr Geneeskd 11 oktober 2019 pag. 12-14.

---

## Urologie:

### Herval van scrotale pijn na een doorge- maakte epididymitis

Bij het stellen van de diagnose 'epididymitis' is het belangrijk om deze diagnose te heroverwegen bij patiënten bij wie het scrotum opnieuw pijnlijk wordt. Immers als een torsio testis niet tijdig herkend en behandeld wordt, is het risico op een niet-vitale testis hoog:

- Om irreversibele schade aan de testis te voorkomen moet een torsio testis binnen zes uur chirurgisch behandeld worden, kwestie van irreversibele schade aan de testis te voorkomen.
- Bij epididymitis daarentegen volstaat een conservatieve behandeling.
- Het kan lastig zijn om bij een patiënt met een (acuut) pijnlijk scrotum de juiste diagnose te stellen:
  - Komt omdat het klachtenpatroon van een torsio testis en epididymitis vergelijkbaar is.
  - Dus moet bij alle patiënten met een (acuut) pijnlijk scrotum een torsio testis uitgesloten worden.

- Het is ook niet duidelijk of patiënten met epididymitis een verhoogd risico vertonen om een torsio testis te ontwikkelen.

#### Incidentie:

- Epididymitis: 3 per 1000 mannen per jaar, met een piekincidentie rond 16-30 jaar en 51-70 jaar.
- Torsio testis: 3,8 per 100.000 mannen per jaar met een piekincidentie in de perinatale fase en rond de puberteit.

#### Etiologie:

- Inflammatie van de epididymis is een van de meest voorkomende oorzaken van een pijnlijk scrotum:
  - Meestal is er sprake van een bacteriële infectie door retrograde kolonisatie van de urethra prostatica naar de epididymis.
  - Er zijn ook een aantal niet-infectieuze oorzaken van epididymitis zoals sarcoidose, ziekte van Behçet, Amiodarongebruik, idiopathisch, polyarthritis nodosa en congenitale afwijkingen.
- De piekincidentie van epididymitis ligt bij kinderen tijdens de puberteit en vaak is de oorzaak onduidelijk:
  - Bij kinderen heeft epididymitis zelden een bacteriële oorzaak.
  - Meestal presenteren kinderen zich dan ook niet met de klassieke mictieklachten die men bij volwassenen wel ziet.
- Prepuberale jongens met epididymitis moeten altijd naar de uroloog verwezen worden omwille van de hoge

incidentie van congenitale afwijkingen van de testis en scrotale structuren.

- Mannen met recidiverende epididymitis en mannen ouder dan 50 jaar moeten ook naar de uroloog verwezen worden om een eventuele urethrale obstructie aan te tonen.

#### Pathofysiologie:

- De testis draait bij een torsio testis rond zijn longitudinale as, waardoor de funiculus spermaticus getordeerd wordt:
  - Er lopen o.a. bloedvaten in de funiculus spermaticus en die voorzien de testis van bloed.
  - Bij de draaiing worden deze afgeklemd, waardoor er onvoldoende bloed de testis bereikt.

Op iedere leeftijd kan het ziektebeeld zich manifesteren, maar er zijn toch twee grote incidentiepieken:

- Eerste piek: in de perinatale fase en rond de puberteit.
- Tweede piek: ontstaat door een snelle massatoename van de testes, waardoor het risico op torsie hoger ligt.

#### Risicofactoren:

- Epididymitis: seksuele activiteit, zware lichamelijke inspanning, langdurig zitten.
- Torsio testis: (seksuele) activiteit en trauma.

#### Symptomatologie:

##### Epididymitis:

- Het beeld wordt klassiek gekenmerkt door pijn en zwelling van het scrotum, koorts en leukocytose:
  - Meestal kent de pijn een sluipend begin.
  - Intermitterende pijn is zeldzaam.
  - Vaak presenteren volwassenen zich met mictieklachten die passen bij een urineweginfectie, zoals dysurie, pollakiurie en loze aandrang.
- Lichamelijk onderzoek:
  - De epididymis kan geïndureerd, gevoelig en gezwollen zijn.
  - Dit kan samen gaan met orchitis, hydrokèle en erytheem.
  - De cremasterreflex is vooral vaak bij kinderen met epididymitis aanwezig en het omhooghouden van de testis geeft verlichting van de klachten (teken van Prehn).

##### Torsio testis:

- Klassiek beeld is een acute, unilaterale en intense pijn, uitstralend naar de lies of het abdomen, mogelijk gepaard gaande met misselijkheid en braken:
  - De aangedane testis bevindt zich bij de klassieke presentatie hoog in het scrotum en de epididymis is anterieur gelegen.
  - Aan de aangetaste kant is de cremasterreflex doorgaans afwezig (sensitiviteit: 88-100%).
- Een torsio testis ontstaat opvallend vaak 's nachts, maar de presentatie is atypisch:

- De pijn kan bvb. een intermitterend karakter hebben als gevolg van torsie en spontane detorsie van de testis.
- Bij lichamelijk en echografisch onderzoek worden hierdoor geen of enkel subtiele afwijkingen gevonden, maar er kan wel een segmentale ischemie optreden.

### **Diagnosestelling:**

- De gouden standaard om een torsio testis te onderscheiden van een epididymitis is een kleuren-Doppler-echografie, met een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 99%:
  - De doorbloeding van de testis is bij een klassieke torsio testis verminderd of afwezig.
  - Bij patiënten met een epididymitis is deze verhoogd.
  - De doorbloeding kan ook verhoogd zijn bij een atypische torsio testis of een torsio testis waarbij in een vroeg stadium uitsluitend de veneuze uitstroom belemmerd is.
- Dat maakt dat in deze situaties de betrouwbaarheid van kleuren-Doppler-echografie aanzienlijk lager is.
- Ook de andere diagnoses uit de differentiaaldiagnose kunnen met kleuren-Doppler-echografie aangetoond of uitgesloten worden.
- Men kan eventueel een primaire chirurgische exploratie uitvoeren.

### **Behandeling:**

#### *Epididymitis:*

- Conservatieve behandeling kan met pijnstilling, koude compressen, rust en steun van het scrotum door bvb. een strakke onderbroek.
- Wordt een bacteriële infectie vermoed of ter bevestiging hiervan kunnen AB voorgeschreven worden.
- Infectieuze epididymitis kan ook tot complicaties leiden: betreft sepsis, een abces, infertiliteit (bij dubbelzijdige epididymitis) en uitbreiding van de infectie naar de testis (epididymo-orchitis).
- Door compressie van de testis door de epididymis en oedeem in de funiculus spermaticus kan een testiculair infarct optreden, maar dit is zeldzaam.
- Men moet dus bij patiënten met een bestaande epididymitis bij wie de pijn toeneemt niet alleen denken aan een torsio testis, maar ook aan complicaties van epididymitis.

#### *Torsio testis:*

- Bestaat uit het zo snel mogelijk detorseren van de aangedane testis bij middel van chirurgische exploratie:
  - Wanneer een operatie niet meteen mogelijk is, is manuele detorsie een optie, maar ze mag nooit worden uitgevoerd als vervanging van een operatie of leiden tot uitstel hiervan.
  - Pijnstilling is eveneens aangewezen, bvb. in de vorm van lokale verdoving van de funiculus.
- Wanneer de doorbloeding binnen 4-6 uur na het ontstaan van de klachten

hersteld kan worden, kan ongeveer 90-100% van de testes gespaard worden.

- De vitaliteit van de teelbal wordt na detorsie van de testis nog tijdens de operatie onderzocht.
- Is de testis nog vitaal, dan wordt aanvullend de tunica vaginalis omgeklapt en gefixeerd (orchidopexie), terwijl een niet-vitale testis verwijderd wordt (orchidectomie):
  - De spermatogenese is na een torsio testis beduidend lager.
  - Er kan ook schade optreden aan de contralaterale testis, waarschijnlijk door een ontstekingsreactie op oxidatieve stress.

### **Besluit:**

- Men moet dus altijd denken aan een torsio testis bij patiënten met een bestaande epididymitis, bij wie er een toename is van de pijn.
- Bij patiënten met een pijnlijk scrotum is aanvullend onderzoek aangewezen, zelfs wanneer bij hen recentelijk een epididymitis vastgesteld is.
- Er is immers een grotere kans op behoud van de testis en de fertiliteit wanneer een torsio testis in een vroeg stadium herkend en behandeld wordt.

Ned Tijdschr Geneeskd 18 oktober 2019 pag. 18-24.

## Psychiatrie:

### *Een antipsychoticum, effectief bij de behandeling van een eerste psychose*

Over het algemeen is het beloop van schizofrenie chronisch en patiënten met deze aandoening ervaren minder kwaliteit van leven dan controlepersonen:

- Betreft dus een ernstige aandoening die gekenmerkt wordt door een combinatie van positieve symptomen (o.a. hallucinaties en wanen) en negatieve symptomen (o.a. initiatiefverlies en cognitieve verschijnselen).
- Een snelle en effectieve behandeling van een eerste psychotische episode is dan ook belangrijk, omdat velen hiervan een recidief meemaken en uiteindelijk schizofrenie ontwikkelen.
- Door deze aanpak kan men dus de latere ziektelast doen afnemen, alleen is niet goed bekend welke de optimale inzet is van antipsychotica.

### *Korte beschouwing:*

- Antipsychotica zijn effectieve medicijnen en ze vormen nog steeds de hoeksteen van de behandeling van zowel de eerste psychotische episode als schizofrenie:
  - Antipsychotica hebben echter als nadeel dat ze potentieel invaliderende bijwerkingen vertonen.
  - Deze kunnen variëren van Extrapyramidale symptomen en het vaak geobserveerde metabole syndroom tot sedatie en QT-tijdverlenging.

- Het is ook niet goed geweten welke antipsychotica in welke volgorde ingezet moeten worden om de kans op remissie van de psychose zo groot mogelijk te maken.

Om hierop een antwoord te geven werd de OPTIMISE-trial opgezet.

### *De opzet van de OPTIMISE-trial:*

- Dit opzet heeft om verschillende redenen klinische meerwaarde boven voorgaande studies.
- De nadruk in deze trial ligt ten eerste op een antipsychoticum dat zeer effectief gebleken is bij de behandeling van een psychose, namelijk **Amisulpride**:
  - Het is een 'one-of-a-kind' antipsychoticum dat de dopamine-2(D2)- en D3-receptoren vrij specifiek blokkeert.
  - De overige atypische antipsychotica blokkeren daarentegen niet alleen de D2-receptor, maar grijpen ook aan op andere receptorsystemen, bvb. door blokkade van de 5HT<sub>2c</sub>-receptor.
- De studie is ten tweede naturalistisch van opzet:
  - De eerste fase is ongeblindeerd en de dosis is er flexibel.
  - Enkel de patiënten bij wie de psychose niet in remissie gegaan is kunnen door naar de tweede fase.
- Dit is ten derde een van de weinige studies waarin een behandelingschema

onderzocht werd dat uit verschillende antipsychotica bestaat die achtereenvolgens geprobeerd worden bij een eerste psychotische episode en omdat de meeste behandelrichtlijnen zo'n volgorde aanbevelen is dit laatste belangrijk.

- Bij patiënten met een depressie wordt in deze context eerst een SSRI geprobeerd, dan een serotonine- en noradrenalineline-heropnameremmer (SNRI) en dan een tricyclisch antidepressivum (TCA).
- In de meeste landen is de behandelroute bij patiënten met schizofrenie als volgt:
  - Probeer achtereenvolgens twee antipsychotica en daarna Clozapine.
  - Dit advies is echter op beperkt bewijs gestoeld.
- Om een deel van dit advies te toetsen doet de OPTIMISE -trial een goede poging:
  - Men begint met amisulpride bij patiënten met een eerste psychotische episode (fase 1).
  - Vervolgens randomiseert men de 'non-responders' tussen voortzetting van Amisulpride en overstappen op Olanzapine (fase 2).
  - Tenslotte geeft men de non-responders uit fase 2 Clozapine(fase 3).

### *Resultaten:*

- De resultaten van deze trial zijn om meerdere redenen klinisch relevant:
  - Wat belangrijk is dat 56% van de patiënten met Amisulpride in fase 1 de

strenge remissiecriteria behaalden ('intention-to-treat'-analyse) en dat maar liefst 64% van alle patiënten aan het eind van de studie in remissie waren.

- Voor de geneeskunde in het algemeen en voor de psychiatrie in het bijzonder is dit een hoog remissiepercentage.
- Als men bedenkt dat Amisulpride bij het ter perse gaan van dit artikel in Nederland nog steeds niet geregistreerd is, dan worden deze bevindingen wel opmerkelijk.
- Door de meeste ziektekostenverzekeraars wordt dit geïmporteerde middel enkel vergoed als er meerdere antipsychotica, waaronder Clozapine, geprobeerd zijn.
- Hopelijk worden de zorgverzekeraars zich bewust van de efficiëntie van Amisulpride dankzij de eerder genoemde meta-analyse en de bevindingen van de OPTIMISE-trial.

#### *Bijwerkingen:*

- Op Amisulpride berust er geen patent meer:
  - Het is zeer effectief en de therapietrouw ligt hoog.
  - De bijwerkingen zijn relatief mild op het vlak van sedatie en metabolisme.
  - Vaker dan bij andere antipsychotica treden wel Extrapyramidale bijwerkingen, QT-verlenging en prolactinestijging op.
- Het is spijtig dat beide laatst vernoemde bijwerkingen niet gemeten zijn in de OPTIMISE-trial.

- De meest voorkomende bijwerkingen in OPTIMISE waren seksuele klachten:
  - Zij traden op bij 45% van de patiënten, hoewel de auteurs in hun oorspronkelijke publicatie lagere percentages aanhouden, maar toch.
  - De tweede meest voorkomende bijwerking was acathisie, innerlijke onrust, vooral in de benen, terug te vinden bij 29% van de gebruikers van Amisulpride.

#### *Non-responders:*

- Op basis van de resultaten concluderen de onderzoekers terecht dat Amisulpride een goede behandeling is voor patiënten die hun eerste psychotische episode doormaken.
- Wellicht gaan ze echter te ver in hun opvatting dat Clozapine direct zou moeten geprobeerd worden als Amisulpride niet werkt:
  - Amisulpride is ten eerste in de kleine tweede fase louter met Olanzapine vergeleken.
  - De onderzoekers hebben ten tweede geen vergelijkend onderzoek gedaan naar het effect en de bijwerkingen van Clozapine als tweede keuze.
- Het is wellicht correcter om te suggereren dat verder onderzoek moet aantonen welk middel geprobeerd moet worden als Amisulpride niet werkt.
- In deze context kan men denken aan een onderzoeksopzet met randomisatie van non-responders naar een tweede fase met 3 armen:

- Amisulpride verder zetten.
- De overstap doen naar een ander atypisch antipsychoticum, zoals de krachtigere D2-remmer Risperidon.
- Overstappen op Clozapine.
- Wellicht is zo'n opzet meer aangewezen om het eventuele voordeel van Clozapine als antipsychoticum van tweede keus te bepalen:
  - Ook zou een dergelijke studie de wijze van toediening als variabele moeten introduceren.
  - Depo-antipsychotica zijn immers in sommige studies effectiever bevonden dan oraal toegediende antipsychotica.
- Waarschijnlijk is Clozapine ook zeer effectief in vroege fases van schizofrenie, maar toch geeft dit middel risico's op ernstige bijwerkingen, zoals agranulocytose, myocarditis, diabetische ketoacidose en paralytische ileus:
  - Patiënten die dit middel gebruiken moeten dus intensief gemonitord worden.
  - In deze context hoort Clozapine voornog niet vroeger dan als derde stap in het behandelingschema van psychose thuis.

#### *Wanneer stelt men remissie vast ?*

- De OPTIMISE-trial toont ook aan dat je minstens 4 en wellicht zelfs 10 weken moet wachten om eventuele remissie van amisulpride te kunnen vaststellen.
- In de literatuur werd eerder gesuggereerd dat 2 weken volstond:

- Er dient hierbij wel aangetekend te worden dat de verbetering in symptomen vrijwel lineair verliep in de OPTIMISE-trial.
- Zie je dus als behandelaar in de eerste 2 weken geen enkel resultaat op Amisulpride, dan kan je overwegen om te switchen, zeker bij een patiënt met een ernstige psychose.
- Zie je na 2 weken wel enige verbetering, dan kan men dus - als de situatie het toelaat - heel goed 4 weken en wellicht zelfs 10 weken afwachten om een remissie vast te stellen.

**Besluit:**

- De OPTIMISE-trial is alleen al door zijn opzet een aanwinst voor het vak, hoewel er een aantal kanttekeningen te plaatsen zijn bij de rapportage van bijwerkingen.
- Dat Amisulpride effectief is en goed verdragen wordt staat bovenaan als belangrijkste bevinding:
  - Dit is relevant voor de kwaliteit van leven van deze patiënten.
  - Het kan echter ook bijdragen aan een kortere opnameduur.
- Deze laatste bevinding brengt de kosten van deze invaliderende aandoening voor de maatschappij naar beneden en verhoogt ook de kans op

participatie van patiënten met een psychose in de samenleving, een factor waar zorgverzekeraars oren moeten naar hebben.

Ned Tijdschr Geneeskd 25 oktober 2019 pag. 35-38.

## Gynaecologie:

### **Progesteron: reddingsboei bij dreigend miskraam?**

Vaginaal bloedverlies treedt bij ruim 20% van de zwangere vrouwen op tijdens het eerste zwangerschapstrimester en dit bloedverlies duidt bij ongeveer de helft van die vrouwen op een miskraam. Vraagstelling is of een behandeling met progesteron vroeg in de zwangerschap een miskraam kan voorkomen.

#### **Recente studie ter zake:**

- In deze context verscheen er in 2018 een Cochrane-review betreffende het effect van progesteron.
- In de studie met het grootste aantal deelnemers werden echter slechts 191 zwangerschappen geïncludeerd:

- De behandeling bleek te resulteren in een lager risico op een miskraam dan behandeling met placebo of gewoon geen behandeling.
- Wel was het zo dat de methodologische kwaliteit van de 7 geïncludeerde gerandomiseerde studies aan de matige kant lag.

#### **PRISM-studie:**

- Gaat om een grote, goed opgezette, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarvan de resultaten recent in de New England Journal of Medicine verschenen:

- Ging in totaal over 4153 vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap vaginaal bloedverlies hadden.
- Toonde aan dat er tussen de progesteron- en de placebogroep **géén** statistisch verschil was in de kans op een levendgeborene na een zwangerschapsduur van meer dan 34 weken.
- De onderzoekers definieerden 10 subgroepen als volgt:
  - Maternale leeftijd ( < 35 vs. > 35jaar),
  - BMI ( < 30 vs. > 30 kg/m<sup>2</sup>), foetale hartactie ( aan- vs. aanwezig).
  - Geschatte zwangerschapsduur bij presentatie (6 vs. 6 tot 9 vs. > 9 weken).
  - Hoeveelheid vaginaal bloedverlies (PBAC-score < 2 vs. > 3).

- Aantal eerdere miskramen (0 vs. 1 of 2 vs. 3 of meer), meerlingzwangerschap (ja vs. nee).
- Ras (wit vs. zwart vs. Zuid-Aziatisch vs. overig), polycysteus ovariumsyndroom in de voorgeschiedenis (ja vs. nee) en eerdere cervicale ingrepen (ja vs. nee).
- Statistisch significant voordeel van behandeling met progesteron werd enkel gevonden bij vrouwen die voor de huidige zwangerschap 3 of meer miskramen ('herhaalde miskramen') hadden gehad:
  - In het analyseplan stond deze subgroep echter niet op voorhand genoemd en de onderzoekers corrigeerden niet voor de veelheid aan uitgevoerde statistische testen.
  - Terecht geven de onderzoekers dan ook aan dat deze bevinding gevalideerd moet worden, maar toch suggereren ze dat behandeling met progesteron bij vrouwen met vaginaal bloedverlies in het eerste trimester zinvol kan zijn.

#### *PROMISE-studie:*

- Dezelfde onderzoekers die betrokken waren bij de PRISM-studie verrichtten eerder al een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek naar het preventieve effect van progesteron bij vrouwen met 3 miskramen of meer in de voorgeschiedenis:
  - Er gebeurde een randomisatie tussen een behandeling met progesteron 400 mg 2 dd per vaginam of placebo.

- Zo snel mogelijk na een positieve zwangerschapstest werd de behandeling opgestart, maar niet later dan een zwangerschapsduur van 6 weken.
- De behandeling werd voortgezet tot een zwangerschapsduur van 12 weken (of eerder in geval een ectopische zwangerschap of een miskraam).
- Na een zwangerschapsduur van 24 weken leidde behandeling met progesteron niet tot statistisch meer levend geboren dan een behandeling met placebo:
  - Het commentaar op de PROMISE-studie was destijds dat de behandeling met progesteron gestart werd nadat instelling van het embryo in de baarmoederwand ('implantatie') al had plaatsgevonden.
  - Mogelijk heeft progesteron wel effect als de behandeling in de preconceptionele fase opgestart wordt.
- In een Cochrane-review uit 2018 worden de resultaten van de PROMISE-studie en die van 12 andere studies naar het preventieve effect van progesteron beschreven:
  - Deelnemende vrouwen hadden in 7 trials 2 of meer miskramen in de voorgeschiedenis.
  - In de overige 6 trials ging het om 3 of meer miskramen.
  - De toedieningsvorm en de dosering van progesteron tussen de trials verschilden ook, net zoals de behandelingsduur.

- Men maakte in de meta-analyse gebruik van de gegevens van 2359 vrouwen uit 11 trials, en het betrof een mix van unicentrische en multicentrische trials, uitgevoerd in verschillende landen:
  - Conclusie van de auteurs was dat behandeling met progesteron bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskramen waarschijnlijk tot minder miskramen leidt.
  - In de Egyptische studie van 2018, die in het preventieve effect van progesteron het grootste aandeel had, waren een paar opvallende elementen:
    - Er werd al voor de conceptie met de behandeling gestart.
    - Ze werd verder gezet tot een zwangerschapsduur van 28 weken.
  - Mogelijk verklaart dit waarom in de Cochrane-review uit 2013 nog werd geconcludeerd dat behandeling met progesteron niet zinvol is om miskramen te voorkomen.

#### *Baat het niet, dan schaadt het niet ?*

- Er zijn in de literatuur casussen beschreven van zwangere vrouwen bij wie behandeling met progesteron in het eerste trimester van de zwangerschap leidde tot genitale afwijkingen bij de foetus, zoals hypospadie.
- Vanaf het tweede trimester kan progesteron veilig gebruikt worden, maar de urogenitale groeve van de foetus is niet eerder gefuseerd dan bij een zwangerschapsduur van 16 weken.



- De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie geeft daarom het volgende advies:
  - Vrouwen die eerder een spontane vroeggeboorte hadden bij een zwangerschapsduur < 34 weken krijgen best pas een behandeling met progesteron bij een zwangerschapsduur van 16-20 weken.
  - De PRISM-studie en andere trials tonen echter aan dat behandelen met progesteron niet gepaard ging met een verhoogd risico op congenitale afwijkingen, maar deze studies hadden onvoldoende

statistisch onderscheidingsvermogen ('power') om een verschil in de frequentie van congenitale afwijkingen tussen de progesteron- en de placebo-groep aan te tonen.

*Besluit:*

- Recent heeft de PRISM-studie aangetoond dat behandeling met progesteron niet effectief is voor preventie van een miskraam bij vrouwen met vaginaal bloedverlies in het eerste trimester.
- Uit de PROMISE-studie werd eerder geconcludeerd dat behandeling met progesteron niet effectief is ter

preventie van een miskraam bij vrouwen met onverklaarde herhaalde miskramen in de voorgeschiedenis.

- De behandeling met progesteron is mogelijk wel zinvol bij een subgroep van vrouwen met 3 of meer miskramen in de voorgeschiedenis.
- Binnen expertgroepen in Nederland wordt momenteel overlegd welk advies moet gegeven worden t.a.v. het voorschrift van progesteron ter preventie van vroege zwangerschapscomplicaties.

Ned Tijdschr Geneeskd 1 november 2019 pag. 31-33.

---

Met dank aan dr. Willy Storms

### Een persoonlijke keuze

Eind februari, op het ogenblik dat ik deze Digest redigeer is er in alle tijdschriften maar 1 dominant thema: COVID-19, terecht zonder twijfel.

De praktische info komt via het MCH, dus ik deed geen poging om daarmee in concurrentie te gaan, maar onder de hoofding Infectieziekten vindt men wel een algemene beschouwing vanuit epidemiologisch standpunt te lezen in NEJM. Maar misschien zijn de conclusies ondertussen al achterhaald, vermits men begint te spreken van een pandemie, die aardig dichtbij komt?

Ook vindt je er een link naar BMJ die al zijn artikels over coronavirussen gratis toegankelijk maakt.

BMJ heeft gelukkig nog ander interessants te bieden: een vrij lang artikel over zin en vooral onzin van genetische screening, een hype in de VS die commercieel blijkbaar zeer rendabel is voor de firma's die de testen aanbieden maar weinig bijbrengen voor de consument.

Nog meer BMJ, over een thema waarvan ik dacht dat het al lang geen nieuws meer was: moet men de pil ouderwets volgens het schema 21/7 voorschrijven of kan het semi-

of helemaal continu, en zijn daar gevaren aan verbonden. Quid non...

Patiënt met COPD doet een opstoot. Antibiotica of niet? CRP bepalen is een goede leidraad! (BMJ)

De NELSON studie, blijkbaar een Nederlands initiatief, maar ook bij ons lopend, onderzoekt of regelmatige CT scans bij (ex)rokers invloed heeft op de mortaliteit. Na 10 jaar zou die inderdaad een kwart lager liggen (BMJ, natuurlijk)

### Genetica

#### Zin en onzin van genetische testen

Low cost genetic testing is increasingly being used by patients and the public to predict risk of developing disease in asymptomatic people in the hope that more precise risk stratification might facilitate targeted interventions for reducing risk

The proliferation of genetic variants might cause clinicians and citizens to misread their clinical relevance, potentially leading to overestimation of risk, overdiagnosis, and overtreatment. In appraising the value of genetic testing for clinical decision making, consideration must be given to validity, predictive accuracy, clinical utility, potential harms, cost effectiveness, and feasibility of use in routine care

Moving from traditional genetic testing for rare monogenic disorders within families to wider polygenic testing for common diseases in heterogeneous populations requires robust evidence of benefits and harms of this paradigm shift. Increasing numbers of patients and clinicians are undertaking low cost genetic testing in asymptomatic people to identify genetic variants that might predict risk of developing diseases. By early 2018, an estimated one in 25 citizens of the United States had undergone genetic testing, more than double the rate in the previous year. Although testing for risk of monogenic diseases such as cystic fibrosis in people with family histories is often appropriate, extending testing for polygenic diseases such

as cardiovascular atherosclerosis to people with no family history is problematic and might cause harm. Tests for approximately 75 000 genetic variants are now commercially available from companies such as 23andMe, Navigenics, and decode Genetics, which can be ordered on the internet by consumers anywhere in the world and are increasingly advertised in lay media in the US, Canada, Australia, and various European countries. These tests aim to predict individual risk of developing coronary artery disease, diabetes, Parkinson's disease, dementia, and some cancers. Most rely on DNA assays that screen for known single nucleotide polymorphisms associated with specific diseases. Next generation sequencing, however, in which the entire

DNA sequence is read rather than just loci of known variation, has generated many new variants, the disease associations of which await investigation. These are called “variants of uncertain significance.”

Predictive genetic testing aims to more precisely stratify people by risk and thus enable targeted interventions for reducing risk such as lifestyle counseling, closer surveillance, more intense screening, and pharmacological prophylaxis. But the proliferation of genetic variants and related risk scores might cause clinicians and consumers to misinterpret their results. People at low risk may be over diagnosed as having a “pre-disease state, “which might never manifest as overt disease, causing overtreatment with potential harm. Conversely, falsely reassuring tests in people at high risk might result in loss of close surveillance and preventive intervention. In this analysis, we appraise the value of predictive genetic testing with the aim of raising awareness among both clinicians and consumers of the limitations of these tests and potential harm from their more widespread, indiscriminate use.

### **Predictive accuracy of genetic variants**

Whether a variant is truly associated with a specific disease and has a clinically meaningful genetic effect in causing it can be contentious. The absolute risk of disease in an individual is governed partly by the number and frequency of genetic variants influencing disease risk, the magnitude of genetic effect of each variant, and the prevalence of the disease in the general population.

High quality studies detailing variant-disease associations are limited, as all relevant variants for many diseases await identification.

Analyses of thousands of single nucleotide polymorphisms have yielded false positive disease associations by applying too lenient a threshold for calling a variant rare and presumably harmful. Replication studies of the same variant-disease associations can yield conflicting results, and studies of disease-enriched populations, such as certain families or ethnic groups, might yield non-generalisable associations, as most studies to date are limited to populations of European ancestry. Furthermore, individual variants usually exert small genetic effects such that, despite occurring relatively frequently (in >5% of people), their cumulative effects on risk of any disease are weak; for example, variants account for only 2-5% of the variation in the incidence of many common conditions such as coronary heart disease by contrast, variants that do not themselves cause disease can sometimes be highly predictive of disease by being linked and inherited with other pathogenic genes. Most variants do not increase the disease risk by more than 50%, which translates into only slight increases in absolute risk (<5% in most cases). Genetic effects also depend on the degree of expressivity and penetrance of the variant. Familial disease linked to fully expressive and highly penetrant but rare variants accounts for only 1-10% of all disease incidences. Non-genetic factors such as environmental exposures, lifestyle, smoking, and diet often bestow greater risk of future disease.

### **Polygenic risk scores might predict disease risk more accurately**

Polygenic risk scores might improve predictive accuracy by combining incremental information provided by hundreds or thousands of

different variants into one result. These scores vary according to the number of variants, the specific type of statistical model used to combine risks associated with individual variants, and how widely applicable they are. But they have limitations. First, most polygenic risk scores take no account of non-genetic risk factors, although newer scores that integrate genetic, clinical, and laboratory variables might be more accurate. Second, different commercially available scores can yield markedly inconsistent risk estimates for the same disease. Third, most polygenic risk scores only consider people with or without well-defined disease at a fixed point in time. They are unable to adjust risk estimates according to the time of disease onset (such as early onset obesity or late onset Alzheimer’s disease) or spectrum of disease (in type 2 diabetes, from glucose intolerance to frank diabetes). Fourth, predicted increases in relative risk of disease might still translate to very small increases in absolute risk; in other cases, they yield no additional information to single gene tests (box 1).

### **Some limitations of polygenic risk scores**

One polygenic risk score predicts a 90% increase in risk of dementia over eight years, but this translates to only 0.6% increases in absolute risk<sup>13</sup>; others provide no more information than single allele tests such as APOE ε4.

Polygenic risk scores can identify only small proportions of the population who have more than three times the risk of developing coronary artery disease (8%), atrial fibrillation (6.1%), type 2 diabetes (3.5%), inflammatory bowel disease (3.2%), or breast cancer (1.5%). Increasing the number of variants in polygenic risk scores (to as many as 7 million) yields little

change in predictive accuracy compared with more simple scores.

To be useful, polygenic risk scores should discriminate well between people who develop disease and those who do not (as measured by areas under the receiver operator characteristic curve of 0.8 or more); should have score cut-off points at which reasonable sensitivity and specificity can be obtained; and should be well calibrated. Very few meet all these criteria.

### **Clinical utility of predictive genetic testing**

Genetic tests are most useful to clinical decision making when they fulfill four criteria (box 2 ): they are targeted to people more likely to harbour a particular variant, facilitating more cost efficient testing in those with higher pre-test probability and less chance of false positive results; they are the only way of reliably identifying high risk individuals with no family history or other risk factors, or their estimates of risk are substantially better than those calculated using current clinical risk prediction rules; if preventive actions effective in reducing risk of disease developing exist; if decision making, informed by genetic test results, leads to more preventive actions being adopted by people, with consequent better outcomes. Emerging guidelines focus on these criteria for several conditions.

### **Assessing genetic tests for clinical utility**

An example of a near ideal test identifies the BRCA1 and BRCA2 mutations, which, although rare (<1% of female population) and seen in only 10% of all breast cancers convey a 50-80% and 15-40% absolute lifetime risk of breast and ovarian cancer, respectively. Algorithms exist

for estimating pre-test probability of these mutations, which facilitates targeted testing. Carriers of the mutations are recommended, at the very least, to undergo intensive screening for breast cancer or to consider risk reducing mastectomy, oophorectomy, or both, which yield better outcomes than usual care in young persons.

By contrast, identifying the LRRK2 or GBA variant for Parkinson's disease confers a modest (15-80%) increase in risk of the disease developing, has attracted no reliable pre-test probability scores, and does not assist care as no proven prevention strategies exist for this condition.

Many variants purported to indicate increased risk of specific diseases might add little prognostic information beyond age, sex, family history, and known risk factors. One review of 23 studies of variants for type 2 diabetes showed no increase in predictive accuracy compared with traditional risk factors, despite differences in study design, sample size, participants' race or ethnicity, or number of variants. By contrast, new polygenic risk scores for coronary heart disease have reclassified up to 12% of patients from intermediate to high risk, with higher rates of adherence to stating treatment noted among individuals with high genetic risk. Recently developed polygenic risk scores for breast and prostate cancer identify high-risk individuals who might benefit from more intensive screening.

Many clinicians, however, consider genetic tests irrelevant or use them inconsistently, and we are currently lacking clinical trials that confirm changes in consumer behavior or improved outcomes from using genetic data. Most available studies are limited by small

samples, short follow-up, and self-report focusing on intentions rather than actual behavior. A trial in which participants were randomly allocated to receive information of their genetic risk of diabetes, in addition to lifestyle modification, did not show any differences in short term weight loss or motivation to change behavior or in six year incidence of diabetes. A review of 18 trials in which people were informed of their genetic risk of various diseases showed no effects on smoking, diet, physical activity, alcohol use, or participation in screening and behavioral support programmes. More recent trials using polygenic risk scores to identify those at higher risk of developing diabetes or cardiovascular disease have not fared much better. The premise that having more genetic information motivates people to alter risky behaviors remains unproven

### **Harms of predictive genetic testing**

Harm to healthy people might ensue from test results that are incorrect (false positives or false negatives), that are misinterpreted by clinicians who fail to account for family and personal medical history or other risk factors, or that disclose a condition that would never have manifest clinically. Genetic variants with little or no pathogenicity can still evoke worry and unnecessary care. Conversely, knowing one has almost double the average risk of developing Alzheimer's disease, but with no recourse to proven preventive interventions, might simply cause psychological distress, and even thoughts of suicide, as claimed by more than 10% of respondents to one survey. Misinterpretation of BRCA genetic test results has resulted in inappropriate surgery.

False reassurance can arise from negative tests that do not include, or fail to identify,

pathogenic variants or interacting genes (23andMe, for example, tests for only three of over a thousand potentially cancer related variants of the BRCA1 and BRCA2 genes). Disclosure of genetic risk to employers, insurers, and government agencies might result in discriminatory practices against individuals deemed to be at higher risk.

### **Cost effectiveness of predictive genetic testing**

Targeting preventive measures to selected patients at high genetic risk should reduce costs compared with intervening in larger numbers of people at average risk. However, economic evaluations of the same genetic test can yield contradictory findings. One review found that BRCA testing in all patients with ovarian cancer and their first and second-degree relatives was cost effective in reducing incidence of, and mortality from, breast and ovarian cancer in variant positive relatives, 45 but another review did not. A review of 128 economic evaluations of genetic testing found that only 12% of predictive tests that were analyzed were definitely cost saving. For the remaining tests, the results varied considerably from study to study due to uncertain estimates of clinical utility, ill-defined time horizons and discount rates, different technologies against which genetic tests were compared, and limitations in identifying and quantifying use and costs of downstream health services.

### **Predictive genetic testing in routine care**

The rapid introduction and commercialization of genetic tests have occurred with little regulatory oversight, implementation planning, or professional education and decision support.

Clinical scenarios in which a genetic test might be useful, cost effective, and devoid of harm need to be clearly defined. Genetic test results must be communicated to individuals in readily interpretable and actionable formats. Consultations with expert clinical geneticists can improve test interpretation and patient counseling, but their availability is being outpaced by the availability of genetic tests, a problem exacerbated by the advent of whole exome and whole genome sequencing.

As many as 20% of asymptomatic people who undergo whole exome sequencing show a variant with potential disease risk, whereas many other variants identified in less than 1% of the population are classified as variants of uncertain significance. Only around 60 pathogenic genes with definite clinical implications have been identified to date, but these occur in no more than 3.5% of asymptomatic people. By contrast, whole exome sequencing of an average person can generate hundreds of variants of uncertain significance, with identical variants assigned different degrees of pathogenicity by different laboratories owing to inconsistency in methods used to assess determinative factors and inherent subjectivity in interpretation. Up to two thirds of so-called disease causing variants might be innocuous, 54 but testing for them can incur added harm and costs (box 3)

### **Examples of potential harm and costs of next generation sequencing**

Large databases (such as the Human Gene Mutation Database and ClinVar) that collectively house classifications for over 325 000 variants in more than 4800 genes show that many variants previously reported as pathogenic have

population frequencies incompatible with causality for the associated diseases. Despite recent reclassifications, a substantial number remain listed as “pathogenic.”

In a recent study of 7974 healthy people, whole exome sequencing identified potentially pathogenic variants for kidney and genitourinary disorders in 23.3%. Although reduced to 1.4% after stringent filtering based on minor allele frequencies, this still vastly exceeded the expected rate of monogenic kidney and genitourinary disorders and is likely to lead to genetic misdiagnosis and unnecessary follow-up testing.

The genetic findings of a randomized trial of whole genome sequencing plus family history versus family history alone among 100 healthy adults in primary care were of uncertain clinical utility, but they prompted clinical actions of unclear value in 11% more patients in the whole genome sequencing group over the next six months.

In an exploratory study of 12 healthy volunteers who underwent whole genome sequencing, a median of 108 genetic variants were detected per participant, of which five were associated with disease risk and 13 had implications for disease carrier status. Of these 18 variants, only one justified clinical action (closer surveillance); 12 were of uncertain clinical significance, attracting considerable disagreement among geneticists. Moreover, whole genome sequencing led to all participants undergoing a median of 1-3 initial follow-up referrals and diagnostic tests per person, incurring a median estimated total cost of between \$351 (£270; €318) and \$776, for no additional clinical benefit.

## Criteria for choosing to use predictive genetic tests

Clinicians, guideline developers, and policy makers need a framework for determining when and for whom genetic tests are indicated and reimbursable. Several frameworks exist but currently there is no consensus on the best approach. To fill the void, we propose the following points for consideration:

Are the genetic variants being tested a valid predictor of disease—is there a proven association with disease and clinically meaningful genetic effects?

Does testing for the variants provide more accurate predictions of disease risk, which better inform clinical decisions and incentivize individuals to engage in effective risk reducing behaviors?

Does genetic testing for the variants pose risk of harm to individuals due to misinterpretation of the degree of disease risk, leading to avoidable intervention, emotional, and psychosocial dysfunction or third party discrimination?

Is testing for the variants feasible in routine practice regarding current reimbursement rules, access to testing modalities, and availability of experts for interpreting test results and issuing appropriate recommendations?

## Conclusion

Moving from genetic risk profiling of rare monogenic disorders within families to wider polygenic profiling for more common diseases in large asymptomatic populations carries considerable potential for harm and waste. When choosing predictive genetic tests, clinicians and consumers must avoid commercial hype, ask relevant questions, and advocate for rigorous evaluation.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m14>

---

## Gynaecologie

### De ‘pil’ 21/7 klassiek of continu? Ik dacht dat dat debat al achter ons lag?

Despite the advent of newer, more effective, longer acting methods of contraception, combined hormonal contraception (CHC) remains the most popular form of contraception in Europe and North America.<sup>1</sup> CHC methods contain both oestrogen and progestogen and prevent pregnancy primarily through suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis to achieve an ovulation.

Oral CHC (“the pill”) is by far the most widely used form of CHC, with 151 million users worldwide. Alternative routes of administration are the patch or ring.

Traditionally, CHC has been prescribed as 21 days of hormone treatment (21 pills, or three 7 day patches, or one ring for three weeks) followed by seven days of no treatment or

placebo—a hormone-free interval. Although designed to achieve a monthly withdrawal bleed, mimicking a physiological cycle, there is no evidence that a monthly bleed—or indeed any bleed—is required for safety. A number of studies report no evidence of endometrial thickening or histological abnormalities with continuous CHC use.

In its 2019 guideline, the Faculty of Sexual and Reproductive Health (FSRH) supports the use of “tailored regimens,” highlighting that there is no health benefit from the seven day hormone-free interval and that a shorter

interval or fewer intervals may increase contraceptive efficacy. Women should be advised, however, that using tailored CHC regimens is currently outside the manufacturer’s license.

### What alternative regimens are available?

Tailored regimens allow extension of the hormone treatment period beyond 21 days, so as to reduce the number or length of hormone-free intervals in which women would have withdrawal bleeds. Tailored regimens can only be offered with monophasic CHCs that are licensed as a 21/7 regimen. If the preparation includes placebo pills, these should be omitted. Multiphasic combined oral contraceptives should not be used in tailored regimens because consistent exposure to oestrogen is required to maintain contraceptive efficacy. Tailored regimens that are supported by the FSRH are described in box 1.

#### **Box 1: Tailored regimens for CHC use**

##### *Extended*

##### *use*

Nine weeks of active treatment (63 pills, nine patches, or three rings) followed by a hormone-free interval of four or seven days. Cycle

length of 67 or 70 days and around five bleeds a year. This is often called “tri-cycling”

#### *Flexible extended use*

Consecutive pills, rings, or patches and a four day hormone-free interval taken when desired. Contraceptive efficacy is maintained as long as the interval is preceded by at least 21 days of consistent CHC use. Cycle length and number of bleeds vary with the individual

#### *Continuous use*

Consecutive pills, rings, or patches without a planned hormone-free interval. Cycle length is maximized and number of bleeds minimized

#### *Reduced hormone-free interval*

Four day hormone-free interval instead of seven days. Cycle length 25 days and around 15 bleeds a year

### **What are the advantages of tailored regimens?**

Tailored regimens allow women, with the support of their healthcare providers, to manage their CHC use in a way that best suits them and matches their lifestyle. Many women using CHC already adjust the hormone-free interval, for example to schedule a bleed to avoid holidays or exams, and women may additionally wish to avoid a monthly bleed if they have heavy or painful periods. Women may also experience symptoms during hormone-free intervals, including skin changes, mood disturbances, headaches, genital irritation, tiredness, bloating, and menstrual pain that might be reduced or avoided with fewer and/or shorter—or no—breaks.

Because tailored regimens are associated with less frequent bleeds, and in some cases

a reduced number of bleeding day and related menstrual symptoms, it is unsurprising that satisfaction with tailored regimens is high. A Cochrane review of 12 randomized controlled trials showed similar satisfaction and continuation rates with extended or continuous use as with traditional regimens. Women taking CHC may experience breast tenderness, interference with sexual function and desire, and mood changes, which may lead them to discontinue use. The effect of tailored regimens on such symptoms has not been reported, but greater control over their contraceptive method may improve patient satisfaction.

### **When might a tailored regimen be medically indicated?**

Continuous CHC regimens may be particularly beneficial in the context of heavy menstrual bleeding, dysmenorrhoea, menstrual migraine, and acne. Menstrual suppression using continuous CHC is also widely used in the management of endometriosis. A systematic review found that continuous use of oral CHC after surgical management of endometriosis is associated with reduced pain and longer duration of symptom improvement when compared with cyclical administration. A further review of four studies, including three randomized controlled trials, found that continuous regimens may improve symptoms of premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder, but results of studies were inconsistent.

### **How effective are tailored regimens as a contraceptive?**

While differences in pregnancy rates between traditional and tailored regimens have not been reported in adequately powered

randomized controlled trials, tailored regimens appear to be at least as effective, if not more so, than traditional regimens.

Contraceptive failure during the first year of traditional CHC use is 0.3% with “perfect use,” although this rises to 9% with “typical use.” Ovulation is most likely to occur after inadvertent extension of the hormone-free interval by missing pills either in the first or last week of active treatment. Evidence suggests that shorter hormone-free intervals will improve efficacy, as there is less opportunity for follicle stimulation. Cohort studies suggest that reduced hormone-free interval and extended regimen use are both associated with lower pregnancy rates.

These findings are supported by evidence that continuous CHC exposure achieves greater hypothalamic-pituitary-ovarian axis suppression which may offer greater protection from breakthrough ovulation.

### **How safe are tailored regimens?**

CHC use is generally safe. In a large prospective cohort study, ever exposure to CHC was associated with lower mortality (relative risk 0.88, 95% confidence interval 0.82 to 0.93) and statistically significantly lower rates of colorectal, endometrial, and ovarian cancers. Although current and recent CHC users are at increased risk of breast cancer (relative risk 1.20, 95% confidence interval to 1.26) within 5-10 years of cessation of use, risk subsequently returns to baseline population risk. Current CHC use is associated with a 3-3.5-fold increased risk of venous thromboembolism; however, the increase in absolute risk of venous thromboembolism is small (approximately 5-12 cases in current CHC users per 10 000 women per year of use versus 2 in non-

CHC users). Current CHC users are also at increased risk of arterial thromboembolic disease, though the absolute risk is similarly low (2.1 thrombotic strokes and 1.0 myocardial infarct per 10 000 women per year of use). In a Cochrane review of 12 randomized controlled trials comparing extended or continuous CHC use with traditional regimens, the number of adverse events (including venous thromboembolic disease, biliary disease, and psychiatric morbidity) reported with extended or continuous CHC regimens was low and comparable with traditional regimens in the short term. And, as with traditional CHC use, future fertility is not impaired by extended or continuous CHC use: 98-99% of women who had used a tailored regimen ovulated within 30 days or experienced menstruation or pregnancy within 90 days of stopping treatment. The World Health Organization Medical Eligibility Criteria for contraceptive use offers a guide to assess safety and minimize risk of CHC use across all regimens. No studies have reported long-term outcomes for tailored regimens specifically.

### **What challenges may women and their clinicians face when using tailored regimens?**

The main challenge to women using a tailored regimen is how to manage unscheduled or “breakthrough” bleeding while maintaining contraceptive efficacy. A systematic review reported an increase in breakthrough bleeding during the first months of use of continuous or

## **Infectieziekten**

### **Covid-19: een kijk vanuit epidemiologie**

The epidemic of 2019 novel corona virus (now called SARS-CoV-2, causing the disease Covid-

extended regimens, although its frequency and intensity subsequently decreased over time. Most women will also report unscheduled bleeding as “spotting” after several months of a continuous use regimen. Treatment of spotting involves a planned short (four or seven day) hormone-free interval to induce a withdrawal bleed. When restarting CHC, women should use hormone-containing pills, patches, or the ring for at least 21 days before another scheduled hormone-free interval to maintain ovulation suppression. If the hormone-free interval is extended beyond seven days, barrier contraception or abstinence is recommended to avoid pregnancy. This applies until the woman has used CHC continuously for seven days. Advise the woman to use emergency contraception—if eligible to do so—and to take a follow-up pregnancy test if she has had condomless sex during the hormone free interval. If a CHC method is used incorrectly – that is, missed pills or unscheduled patch or ring removal, the guidance is the same for both standard and tailored regimens.

### **How should tailored CHC regimens be offered?**

Information about tailored contraceptive regimens is part of comprehensive contraceptive counseling and supports informed decision-making and patient choice in women seeking hormonal contraception. Women are often unaware that CHC can be taken in a flexible way and are surprised that a withdrawal

19) has expanded from Wuhan throughout China and is being exported to a growing number of countries, some of which have seen

bleed is not required. Some users may therefore benefit from healthcare provider reassurance that tailored regimens are both safe and effective.

Alternative contraceptive methods should be discussed as well, particularly long-acting reversible contraception including the progestogen-only implant and the levonorgestrel intrauterine system, which offer greater contraceptive efficacy than perfect CHC use, and much greater efficacy than typical CHC use. These methods also offer non-contraceptive benefits, particularly with respect to bleeding patterns.

FSRH guidelines suggest first line choice of CHC for any regimen contains  $\leq 30 \mu\text{g}$  ethinylloestradiol with progestogen of either levonorgestrel or norethisterone, as they have been associated with the lowest rates of venous thrombosis.

Tailored regimens can be started in the same way as a traditional regimen: at the beginning of a menstrual cycle or “quick started” at any time, in the latter case providing contraceptive efficacy after seven days of continuous use, during which time follicle stimulation is suppressed.

Quick starting is acceptable to most women and may increase adherence.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m200>

onward transmission. Early efforts have focused on describing the clinical course, counting severe cases, and treating the sick.



Experience with the Middle East respiratory syndrome (MERS), pandemic influenza, and other outbreaks has shown that as an epidemic evolves, we face an urgent need to expand public health activities in order to elucidate the epidemiology of the novel virus and characterize its potential impact. The impact of an epidemic depends on the number of persons infected, the infection's transmissibility, and the spectrum of clinical severity.

Thus, several questions are especially critical. First, what is the full spectrum of disease severity (which can range from asymptomatic, to symptomatic-but-mild, to severe, to requiring hospitalization, to fatal). Second, how transmissible is the virus? Third, who are the infectors – how do the infected person's age, the severity of illness, and other characteristics of a case affect the risk of transmitting the infection to others? Of vital interest is the role that asymptomatic or presymptomatic infected persons play in transmission. When and for how long is the virus present in respiratory secretions?

And fourth, what are the risk factors for severe illness or death? And how can we identify groups most likely to have poor outcomes

so that we can focus prevention and treatment efforts?

### **Types of Evidence Needed for Controlling an Epidemic.**

Counting the number of cases, including mild cases, is necessary to calibrate the epidemic response. Conventional wisdom dictates that the sickest people seek care and undergo testing; early in an epidemic, case fatality and hospitalization ratios are often used to assess

impact. These measures should be interpreted with caution, since it may take time for cases to become severe, or for infected persons to die, and it may not be possible to accurately estimate the

denominator of infected people in order to calculate those ratios. As in past epidemics, the first cases of Covid-19 to be observed in China were severe enough to come to medical attention and result in testing, but the total number of people infected has been elusive.

The estimated case fatality ratio among medically attended patients thus far is approximately 2%, but the true ratio may not be known for some time.

Simple counts of the number of confirmed cases can be misleading indicators of the epidemic's trajectory if these counts are limited by problems in access to care or bottlenecks in laboratory testing, or if only patients with severe cases are tested. During the 2009 influenza pandemic, an approach was described for maintaining surveillance when cases become too numerous to count.

This approach, which can be adapted to Covid-19, involves using existing surveillance

systems or designing surveys to ascertain each week the number of persons with a highly sensitive but nonspecific syndrome (for example, acute respiratory infection) and testing a subset of these persons for the novel corona virus. The product of the incidence of acute respiratory infection (for example) and the percent testing positive provides an estimate of the burden of cases in a given jurisdiction. Now is the time to put in place the infrastructure to accomplish such surveillance. Electronic laboratory reporting will dramatically improve the

efficiency of this and other public health studies involving viral testing.

More generally, it is useful to synthesize data from simultaneous surveillance studies, epidemiologic field investigations, and case series. Conducting cohort studies in well-defined settings such as schools, workplaces, or neighborhoods (community surveys) can help in describing the overall burden and the household and community attack rate; perhaps most important, it can permit rapid assessment of the severity of the epidemic by counting the number of illnesses, hospitalizations, and deaths in a well-defined population and extrapolating that rate to the larger population. Understanding transmissibility remains crucial for predicting the course of the epidemic and the likelihood of sustained transmission. Several groups have estimated the basic reproductive number  $R_0$  of SARS-CoV-2 using epidemic curves, but household studies can be superior sources of data on the timing and probability of transmission and may be useful in estimation of  $R_0$ .

Household studies can also help define the role that subclinical, asymptomatic, and mild infections play in transmission to inform evidence-based decisions about prioritization of control measures; measures that depend on identification and isolation of symptomatic persons will be far more effective if those persons have the primary role in transmission. On the other hand, if persons without symptoms can transmit the virus, more emphasis should be placed on measures for social distancing, such as closing schools and avoiding mass gatherings. To evaluate whether the risks that school closure poses to children's well-being and education – and to productivity if working parents are needed for child care – are

justified, we must learn whether children are an important source of transmission. Household studies can also be used to conduct viral shedding studies that can help determine when patients are most infectious and for how long they should be isolated.

A key point of these recommendations is that viral testing should not be used only for clinical care. A proportion of testing capacity must be reserved to support public health efforts to characterize the trajectory and severity of the disease. Although this approach may result in many negative test results and therefore appear “wasteful,” such set-aside capacity will permit a far clearer understanding of the spread of the epidemic and wiser use of resources to combat it.

Testing in unexplained clusters or severe cases of acute respiratory infections, regardless of a patient’s travel history, may be a sensitive way to screen for chains of transmission that may have been missed. Such findings are relevant particularly in light of evidence that even Singapore, with one of the world’s best public

health systems, has found cases that have so far not been linked to known cases or to Chinese travel. If such undetected introductions are happening in Singapore, it is prudent to expect they are happening elsewhere as well.

Early investments in characterizing SARS-CoV-2 will pay off handsomely in improving the epidemic response. If sustained transmission takes off outside China, as many experts expect, the urgency of the epidemic will necessitate choices about which interventions to employ, under which circumstances, and for how long. Starting these epidemiologic and surveillance activities promptly will enable us to choose the most efficient ways of controlling the epidemic and help us avoid interventions that may be unnecessarily costly or unduly restrictive of normal activity.

Many urban centers in China are or will soon be overwhelmed with the treatment of severe cases. It may be difficult for many of them to perform the kinds of studies described here. One exception is systematic surveys of persons who are not suspected to have Covid-19 or who

have mild respiratory illness, to assess whether they are currently subclinically infected (viral testing), have been infected previously (serologic testing), or both. These studies, which will inform estimates of the severity spectrum, will be most informative in the settings that have the most cases.

Fortunately, the numbers of detected cases outside China remain manageable for public health authorities – and too small for the conduct of such studies. But it is vital for jurisdictions outside mainland China to prepare to perform these studies as case numbers grow.

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2002125?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2002125?query=featured_home)

Alle artikels over het corona virus zijn gratis toegankelijk in BMJ

[https://www.bmj.com/coronavirus?int\\_source=wise pops&int\\_medium=wise pops&int\\_campaign=DAA\\_CoronaVirus\\_Jan24](https://www.bmj.com/coronavirus?int_source=wise pops&int_medium=wise pops&int_campaign=DAA_CoronaVirus_Jan24)

---

## Pneumologie

### CRP bepalen als leidraad voor antibiotica therapie

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive lung disease affecting at least 1.2 million people in the UK and causing around 30 000 deaths annually. Each year around half of the people living with COPD will experience a flare-up of their symptoms (an exacerbation).

Flare-ups can be caused by bacterial or viral infections of the airways or environmental

triggers such as smoking. As it is not easy to rapidly identify the cause of a flare-up, antibiotics are often prescribed in case a bacterial infection of the airways is the cause. However, this may not be the case. Such unnecessary prescriptions can contribute to increases in drug resistant bacteria.

A previous study has suggested that patients who have raised levels of C reactive protein (CRP) in their blood are most likely to need antibiotics. This well conducted trial tested whether rapid CRP testing in general practice

can safely reduce unnecessary prescribing of antibiotics to patients with COPD flare-ups.

### What did the study do?

This randomized controlled trial recruited 649 adults with a flare-up of COPD attending 86 general practices in the UK. Symptoms could include becoming breathless, more coughing, or producing more discolored sputum. Patients with severe illness (such as suspected pneumonia) were not included.

One group of patients was assigned to have CRP tests alongside usual care, while the other group received usual care only. In the CRP group, clinicians were given advice on interpreting test results as part of a comprehensive assessment of likely benefits and risks of antibiotics for each patient. For example, they were advised that antibiotics usually should not be prescribed when CRP levels were lower than 20 mg/L.

All clinicians were provided with a summary of guidelines from the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and international guidance on managing COPD.

#### **What did it find?**

- CRP testing reduced the proportion of patients who reported taking antibiotics in the first four weeks of follow-up, compared with those receiving usual care only (57.0% with CRP testing versus 77.4% with usual care alone; adjusted odds ratio 0.31, 95% confidence interval 0.20 to 0.47). When looking at patient subgroups, the reduction in antibiotic use was only seen in those with at least two symptoms of a flare-up.
- The group who received CRP guided treatment were no worse off after two weeks in their COPD related health than those who received usual care alone (adjusted mean difference in Clinical COPD Questionnaire score: -0.19 points, 90% confidence interval -0.33 to -0.05; score ranges from 0 to 6, with a lower score indicating better health; a difference of 0.4 points was considered clinically important).

- Prescribing patterns suggested that those who did not get antibiotics at the first consultation were no more likely to need them later on, or to need intensification of other COPD treatments. Using the CRP tests reduced the proportion of patients who received an antibiotic prescription at their initial consultation and during the first four weeks of follow-up (prescription at initial consultation: 47.7% with CRP testing versus 69.7% with usual care alone; adjusted odds ratio 0.31, 95% confidence interval 0.21 to 0.45; prescription during follow-up: 59.1% with CRP test versus 79.7% with usual care alone; adjusted odds ratio 0.30, 95% confidence interval 0.20 to 0.46). There was no difference between the groups in the use of other COPD treatments in the first four weeks of follow-up (adjusted odds ratio 0.79, 95% confidence interval 0.43 to 1.46).

- In the CRP guided group, 76% of those tested at their first consultation had CRP levels lower than 20 mg/L. Antibiotics were prescribed for about one third of these patients, but around 90% of those with CRP levels above this.

- No difference was observed between the groups in primary care or secondary care consultations during six months of follow-up. There was also no difference between the groups in pneumonia or adverse effects of antibiotics in this period.

#### **What does current guidance say on this issue?**

The NICE guidelines on COPD management state that for patients with acute exacerbations, sending sputum samples for culture is

not recommended as routine practice in primary care. They do not include recommendations on the use of CRP testing to guide antibiotic prescribing.

NICE has developed Medtech Innovation Briefings on two rapid CRP tests that can be used during primary care consultations. These briefings are not guidance, but describe the technologies and appraise the existing studies assessing their use. In both cases, the briefings looked at suspected lower respiratory tract infections as a whole rather than COPD exacerbations specifically.

#### **What are the implications?**

Overuse of antibiotics is a major concern globally, owing to the increase in drug resistant bacteria. There is also a drive to reduce over-treatment and unnecessary prescribing. To do this in patients with COPD exacerbations, in whom there is a high level of antibiotic use, clinicians ideally need point-of-care tools that can quickly identify bacterial infections in general practice.

This study provides strong evidence to suggest that rapid point-of-care CRP testing for these patients may help with antibiotic stewardship, without compromising patient outcomes or safety. The findings seem likely to influence future guidance and practice.

<https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5991>

---

## De NELSON studie vermindert de mortaliteit aan longkanker bij (ex-) rokers

Regular computed tomographic (CT) screening in current and former smokers reduces lung cancer mortality by around a quarter at 10 years, a large randomized trial suggests.

“There can no longer be any doubt as to the efficacy of periodic low-dose CT screening in reducing mortality from lung cancer,” said Stephen Duffy, professor of cancer screening at Queen Mary University of London, and John Field, professor of molecular oncology at the University of Liverpool, in an editorial published alongside the study results in the *New England Journal of Medicine*.

“The task for evaluation is now to estimate the cost-effectiveness of this screening,” they said, adding that this would depend on the interval between screenings and “more crucially on the population targeted . . . In an era when most lung cancers in developed countries are diagnosed in ex-smokers, accurate estimation of individual risk becomes more important.”

### The study

The NELSON study included 13 195 men and 2594 women aged 50-74 from the Netherlands and Belgium.

All were current or former smokers, with a median smoking history of 38.0 pack years

(interquartile range 29.7 pack years to 49.5 pack years) among male participants. Just under half (44.9%) of the men in the study were former smokers.

Trial participants were randomly assigned to four rounds of low dose CT screening at baseline and at one, three, and 5.5 years or to a control group with no screening.

Results showed that deaths from lung cancer were 24% lower after 10 years of follow-up in men undergoing regular CT screening than in those not screened (rate ratio 0.76 (95% confidence interval 0.62 to 0.94);  $P=0.01$ ). Lung cancer deaths decreased from 3.3 deaths per 1000 person years in the control group to 2.5 deaths per 1000 person years in men who were screened.

The study found a substantial shift to lower stage lung cancers at the time of diagnosis in the men undergoing regular screening, in addition to higher eligibility for curative treatment.

Women taking part in the trial showed a 33% reduction in lung cancer deaths at 10 years

with CT screening, although this was based on a relatively small subgroup analysis (rate ratio 0.67 (0.38 to 1.14)).

### Overdiagnosis concerns

Concerns have previously been raised about the potential for overdiagnosis with lung cancer screening. The study suggested that the upper limit for the overdiagnosis rate was 8.9% with screening and found low rates of follow-up procedures for test results suggestive of lung cancer based on strict criteria.

“Volume CT screening enabled a significant reduction of harms, such as false positive tests and unnecessary work-up procedures, without jeopardizing favorable outcomes,” said the researchers, led by Harry de Koning of University Medical Center in Rotterdam, Netherlands.

The study was funded by the Netherlands Organization of Health Research and Development, the Dutch Cancer Society, and other non-profit research organizations. Siemens Germany provided four workstations and software for lung measurements.

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m347>

## Focus:

### **Intervisiegroep WZC/CRA - voorzitter dr. Ursula Segaert, CRA**

Na een periode van 7 jaar voorzitterschap van deze actieve groep CRA's met de nieuwe naam 'Intervisiegroep WZC/CRA' - voorheen commissie Ouderenzorg - geeft dr. Johan Vliers de fakkel door aan dr. Ursula Segaert. Deze wissel voorzitters vond plaats op 6 februari jl.

Doelstelling van deze groep is vooral de kwaliteit van WZC bewaken in de regio, takenpakket CRA onder de loep brengen (cfr. nieuw decreet WZC ), vergelijkingen werking in andere WZC's en transparant overleggen met CRA's. Wat zijn de nascholingen ten behoeve van CRA's? Hoe wordt palliatieve zorg aangeboden in WZC?

Op dagelijkse basis worden de nieuwe maatregelen van de overheid (Agentschap Zorg en Gezondheid) rond het Corona virus via deze groep CRA's opgevolgd en toegepast binnen hun WZC.

Volgende samenkomst Intervisiegroep WZC/CRA is gepland op donderdag, 11 juni 2020.

---

### **Commissie Permanente Vorming - dr. Birgitte Schoenmakers, voorzitter**

Voor de zomervakantie ontvangt u een overzicht van het nieuwe nascholingsaanbod MCH 2020-2021.

---

### **Vesalius Koepel vzw, koepel van Vlaams Brabantse en Brusselse huisartsenkringen vzw - dr. Johan Wuyts, voorzitter.**

Op 7 maart jl. vond het symposium 'Juridisch gezond?' van Vesalius Koepel plaats in het Auditorium van het Provinciehuis Leuven. Zo'n 135 deelnemers namen deel aan dit interessante, interactieve symposium. U kan de presentaties van onze sprekers terugvinden op de MCH-website via bijgaande link: <https://www.medischcentrumhuisartsen.be/documents/focus/symposium-juridischgezond.xml?lang=nl>

Volgende samenkomst Vesalius Koepel vzw zal plaatsvinden op dinsdag, 26 mei 2020 in MCH-Wezembeek-Oppem.

---

Aanmelden HAIO's /wijzigingen HAIO's en PO's

- Bent u een HAIO, met 6 jarig basis curriculum, die net de ziekenhuisstage achter de rug heeft en start u in een huisartsenpraktijk? Hou het MCH op de hoogte en laat ons zeker weten waar u naartoe gaat.
- Start er een nieuwe HAIO bij u in de praktijk, laat ons dit dan zeker weten. Zo kunnen we zorgen voor gepersonaliseerde aanvraagformulieren, toegang tot Lab Online, toegang tot elkaars resultaten binnen de praktijk...