



Inhoud april 2023 volume 22 nummer 3

Duiding

- Longrevalidatie heeft geen bewezen nut in de behandeling van astma
Jean-Paul Sculier 46
- Werkzaamheid van benzodiazepines of antihistaminica bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie
Mohamed Ismail Saubry 50
- De beste conservatieve behandeling alleen of in combinatie met carotisendarteriëctomie of carotisstenting bij asymptomatische carotisstenose
Jean-Paul Sculier 54
- Plaats van longrevalidatie bij patiënten met covid-19
Baudouin Denis 58
- Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: hoe intranasale corticosteroïden toedienen ?
Perrine Evrard 62

Longrevalidatie heeft geen bewezen nut in de behandeling van astma

Referentie

Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE.
Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2022, Issue 8.
DOI: 10.1002/14651858.CD013485.pub2

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;
Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van longrevalidatie bij volwassenen met astma in vergelijking met gebruikelijke zorg op fysiek functioneren, astmacontrole en kwaliteit van leven, incidentie van ernstige astma-exacerbaties en ziekenhuisopnames omwille van astma, mentale gezondheid, spierkracht, fysieke activiteitsniveaus, inflammatoire biomarkers en ongewenste effecten?

Achtergrond

De medicamenteuze behandeling van astma (inhalatiecorticosteroïden, langwerkende β 2-agonisten, enzovoort) is uitgebreid besproken in Minerva (1,2). Longrevalidatie zou hierbij aanvullend kunnen zijn. Deze behandeling, bestaande uit oefeningen onder toezicht en educatieve programma's, wordt op grote schaal gebruikt voor mensen met een chronische longziekte en verbetert de ademhaling, de conditie en het welzijn verbeteren. We hadden het in Minerva over een mogelijk voordeel van ademtherapie bij licht tot matig, slecht gecontroleerd astma, maar het bewijs was zwak en de klinische relevantie stond niet vast (3,4). Een meta-analyse besloot dat educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma effectief zijn (5,6). Er werd echter geen rekening gehouden met de socio-economische context, de onderlinge verschillen in effectiviteit van verschillende programma's of de verschillen die kunnen bestaan tussen kinderen en adolescenten. Derhalve konden er geen duidelijke besluiten voor de praktijk geformuleerd worden. De Cochrane Collaboration voerde in 2022 een systematische review uit over de rol van longrevalidatie bij volwassenen met astma (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Airways Trials Register
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- MEDLINE (Ovid SP)
- Embase (Ovid SP)
- PEDro (Physiotherapy Evidence Database)
- US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- handmatig zoeken in geselecteerde referenties.

Geselecteerde studies

- gerandomiseerde, inclusief clustergerandomiseerde, gecontroleerde studies met publicatie van de volledige tekst of alleen de abstract
- uiteindelijke selectie van 10 studies uitgevoerd tussen 1990 en 2021.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria : volwassen patiënten met een primaire klinische diagnose van astma (gedefinieerd op basis van internationale richtlijnen of de beschrijving van de auteurs van de studie); COPD was als belangrijkste comorbide luchtwegaandoening toegestaan omdat er een belangrijke overlap tussen astma en COPD bestaat (astma/COPD overlap); deelnemers met andere comorbiditeiten of kenmerken werden alleen geïncludeerd wanneer zij in de oorspronkelijke studie geschikt waren bevonden voor revalidatie; voor studies waarbij de deelnemers verschillende klinische diagnoses hadden, selecteerde men de gegevens van de subgroep van volwassenen met astma of - indien niet beschikbaar - selecteerde men de gegevens van alle deelnemers wanneer meer dan 75% van de deelnemers bij aanvang van de interventie astma had
- exclusiecriteria: deelnemers met een andere primaire klinische diagnose dan astma of astma/COPD overlap
- totale inclusie van 894 deelnemers (24 tot 412 per studie) uit 10 studies die werden uitgevoerd tussen 1990 en 2021.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: fysiek functioneren, astmacontrole en levenskwaliteit
- secundaire uitkomstmaten: incidentie van astma-exacerbaties en ziekenhuisopnames, mentale gezondheid, spierkracht, fysieke activiteitsniveaus, inflammatoire biomarkers en ongewenste effecten.

Resultaten

- 9 studies kwamen in aanmerking voor inclusie in de meta-analyses
- primaire uitkomstmaten:
 - fysiek functioneren :
 - maximaal zuurstofverbruik (VO₂-max, ml/kg/min) tijdens een cardiopulmonale inspanningstest aan het einde van de interventie (3 studies; 129 personen): gemiddeld verschil (MD) van 3,63 ml/kg/min (95% BI van 1,48 tot 5,77; I²=55%; GRADE zeer laag)
 - afstand tijdens 6-minuten wandeltest aan het einde van de interventie (6 studies; 529 personen): MD van 79,79 meter (95% BI van 66,47 tot 93,11; I²=0%; GRADE zeer laag)
 - Astma Control Questionnaire (2 studies; 93 personen): MD van -0,46 (95% BI van -0,76 tot -0,17; I²=0%; GRADE matig)
 - kwaliteit van leven:
 - Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) totaalscore (2 studies; 442 patiënten): MD van 0,87 (95% BI van -0,13 tot 1,86; I²=88%; GRADE zeer laag)
 - St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) totaalscore (2 studies; 440 patiënten): MD van -18,51 (95% BI van -20,77 tot -16,25; I²=0%; GRADE matig)
- secundaire uitkomstmaten: geen meta-analyse (aangezien de resultaten meestal voor slechts één studie gerapporteerd waren).

Besluit van de auteurs

Bewijs met matige zekerheid toont aan dat longrevalidatie bij volwassenen met astma waarschijnlijk geassocieerd is met klinisch significante verbeteringen in functionele inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven aan het eind van het programma. De zekerheid van het bewijs voor maximale inspanningscapaciteit is zeer laag tot laag. Longrevalidatie lijkt een minimaal effect te hebben op astmacontrole, hoewel de zekerheid van het bewijs zeer laag tot laag is. Onduidelijke rapportage van de methodologie en kleine steekproefgroottes beperken globaal de zekerheid van bewijs, terwijl de

heterogeniteit van onderzoeksopzetten en interventies waarschijnlijk bijdraagt aan de inconsistentie van de resultaten tussen de verschillende studies. Er blijft veel ruimte voor toekomstig onderzoek.

Financiering van de studie

De National Health Insurance Board financierde en ondersteunde deze studie.

Belangenvermenging van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De systematische review werd uitgevoerd volgens de aanbevelingen van de Cochrane Collaboration, meer specifiek volgens het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. De zoekstrategie was breed en wordt in detail beschreven. Twee onderzoekers voerden de verschillende stappen van het reviewproces onafhankelijk van elkaar uit. Een derde onderzoeker kwam tussenbeide in geval van onenigheid. Ook het risico van bias in elke studie werd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar beoordeeld.

De auteurs definieerden verschillende primaire uitkomstmaten. Vanwege de grote heterogeniteit van de geïncludeerde studies, vooral wat betreft de wijze waarop longrevalidatie werd aangeboden en de keuze van de uitkomstmaten voor werkzaamheid, was pooling van de resultaten nauwelijks mogelijk. Alleen de 6-minuten wandeltestafstand aan het eind van de interventie werd bij 6 van de 10 studies beoordeeld. Voor alle andere primaire uitkomstmaten was een meta-analyse slechts haalbaar met 2 of 3 studies. Voor de secundaire uitkomstmaten was er geen enkele meta-analyse mogelijk en moesten de auteurs zich beperken tot een analyse van de individuele studies. Het niveau van bewijs was daarom laag. Bovendien was het globale risico van bias aanzienlijk hoog, vooral als gevolg van performance bias omdat de deelnemers niet blind waren voor de toegewezen behandeling. Dit is trouwens een intrinsiek probleem voor revalidatiestudies.

Beoordeling van de resultaten

Zoals de auteurs zelf aangeven, wijst de systematische review op een duidelijke klinische heterogeniteit tussen relevante studies met betrekking tot factoren als inclusie van patiënten, duur van het programma, oefeningscomponenten, educatieve prioriteiten, gebruikte instrumenten om resultaten te beoordelen en tijdschema's voor herbeoordeling. Dit maakt het moeilijk om harde besluiten te trekken voor toekomstige praktijkrichtlijnen in verschillende klinische settings, en vermindert ons vertrouwen in de waargenomen behandelingseffecten. Het is voor de clinicus daarom op basis van deze studie niet mogelijk om definitieve besluiten te trekken over het al dan niet aanbieden van longrevalidatie aan patiënten met astma. Voor Minerva wordt, gezien het gebrek aan bewijs in de literatuur, geen specifieke lichaamsbeweging aanbevolen voor astmapatiënten. Regelmatige lichaamsbeweging moet daarentegen wel worden aangemoedigd.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française) behandelt in de laatste update van haar aanbevelingen van 2021, naast therapeutische educatie, controle van het leefmilieu en behandeling van comorbiditeiten, vooral de medicamenteuze behandeling voor astmacontrole (8). Het Global Initiative for Asthma (GINA) beveelt lichaamsbeweging aan als een niet-medicamenteuze behandeling voor astma, waarbij echter ook wordt opgemerkt dat inspanning astma kan veroorzaken (9). GINA beveelt geen specifieke oefeningen aan wegens gebrek aan goed bewijs.

Besluit van Minerva

Bewijs met matige zekerheid toont aan dat longrevalidatie bij volwassenen met astma waarschijnlijk gepaard gaat met klinisch significante verbeteringen in functionele inspanningscapaciteit en kwaliteit van leven aan het eind van het programma. De zekerheid van het bewijs voor maximale

inspanningscapaciteit is zeer laag tot laag. Longrevalidatie lijkt een minimaal effect te hebben op de astmacontrole, hoewel de zekerheid van het bewijs zeer laag tot laag is.

Referenties

1. Sculier JP. De associatie van een inhalatiecorticosteroïd met een langwerkende β 2-agonist indien nodig als preventieve behandeling voor exacerbaties bij volwassenen met mild astma. *Minerva Duiding* 15/06/2020.
2. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1901963
3. Chevalier P. Ademtherapie bij astma. *Minerva* 2009;8(5):64-5.
4. Thomas M, McKinley RK, Mellor S, et al. Breathing exercises for asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:55-61. DOI: 10.1136/thx.2008.100867
5. Godding V. Effect van educatieve programma's voor kinderen en adolescenten met astma. *Minerva* 2004;3(10):166-8.
6. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-13. DOI: 10.1136/bmj.326.7402.1308
7. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, Holland AE. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, Issue 8. DOI: 10.1002/14651858.CD013485.pub2
8. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, et al. Mise à jour des recommandations 2021 pour la prise en charge et le suivi des patients adultes asthmatiques sous l'égide de la Société française de pneumologie et de la Société pédiatrique de pneumologie et d'allergologie. Version longue. *Rev Mal Respir* 2021;38:1048-83. DOI: 10.1016/j.rmr.2021.08.002
9. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. *Eur Respir J* 2019;53:1901046. DOI: 10.1183/13993003.01046-2019

Werkzaamheid van benzodiazepines of antihistaminica bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie?

Referentie

Hunter BR, Wang AZ, Bucca AW, et al. Efficacy of benzodiazepines or antihistamines for patients with acute vertigo: a systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol 2022;79:846-55. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1858

Duiding

Mohamed Ismail Saubry, assistant en médecine générale à l'UCLouvain. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met acute vertigo van verschillende etiologie de werkzaamheid van antihistaminica of benzodiazepines?

Achtergrond

Vertigo is een stoornis van de ruimtelijke waarneming die wordt gedefinieerd als een subjectief gevoel van beweging. De etiologie kan zeer verschillend zijn. Er bestaat momenteel geen specifieke behandeling voor vertigo en de aanpak hangt af van de diagnose. Tot de therapeutische opties behoren antihistaminica en benzodiazepines (1). We duiden eerder een RCT over het gebruik van betahistine bij patiënten met een actief correct gediagnosticeerd syndroom van Menière. Het besluit was dat na 9 maanden de werkzaamheid van betahistine in hoge of lage dosis niet verschilde van placebo op vlak van aantal en ernst van de door de patiënt gerapporteerde aanvallen van vertigo, vestibulaire en audiologische functie en levenskwaliteit (2,3). Een andere Minerva-duiding rapporteerde de resultaten van een meta-analyse over het gebruik van betahistine bij vertigo (4,5). Deze suggereerde een mogelijk gunstig effect van betahistine, evenwel op basis van gegevens afkomstig van studies van slechte methodologische kwaliteit. Deze huidige systematische review met meta-analyse wil de werkzaamheid van antihistaminica en benzodiazepines bij acute vertigo verduidelijken (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- PubMed tot 12 december 2021
- CENTRAL, EMBASE, CINAHL, Scopus tot 14 juni 2019
- ClinicalTrials.gov.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde gecontroleerde studies die de symptomatische behandeling van acute vertigo (sinds minder dan twee weken aanwezig) onderzochten
- exclusiecriteria: studies met onvolledige resultaten ondanks contactname met de auteurs werden niet in de meta-analyse opgenomen; studies met gezonde vrijwilligers, die het effect van een profylactische behandeling onderzochten, met geïnduceerde vertigo of studies die moleculen van dezelfde klasse vergeleken, werden evenmin opgenomen
- interventie: antihistaminica of benzodiazepines
- comparator: placebo, geen interventie, andere medicamenteuze of niet-medicamenteuze optie

- kwantitatieve resultaten beschikbaar van in totaal 17 studies; deze studies werden uitgevoerd in 11 landen, met betrokkenheid van 6 talen; in de studies werden tussen 18 en 200 patiënten gerekruteerd
- de volgende antihistaminica werden gebruikt: betahistine in 2 studies, cinnarizine in 4 studies, dimenhydrinaat in 7 studies, flunarizine in 2 studies, meclizine in 1 studie en promethazine in 2 studies; antihistaminica werden vergeleken met benzodiazepines in 3 studies, met placebo of geen behandeling in 7 studies en met andere actieve comparatoren in 6 studies; lorazepam en diazepam waren de enige onderzochte benzodiazepines en werden in 1 studie vergeleken met placebo en in 3 studies met antihistaminica.

Bestudeerde populatie

- in totaal 1 586 patiënten met acute vertigo sinds minder dan twee weken aanwezig; de meeste geïncludeerde patiënten hadden generaliseerde of specifieke 'perifere' vertigo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: toename van vertigo op een visuele analoge schaal (VAS) twee uur na inname van de behandeling (klinische relevantie wordt gedefinieerd als een verschil van 10 punten)
- secundaire uitkomstmaten:
 - toename/afname misselijkheid op een VAS na 2 uur behandeling
 - gebruik van een rescuebehandeling of -interventie binnen 2 uur na inname
 - verdwijnen van de vertigo na 1 week
 - verdwijnen van de vertigo na 1 maand
 - verbetering van de vertigo na 1 week
 - verbetering van de vertigo na 1 maand
 - verbetering van de resultaten op nystagmografie.

Resultaten

- de resultaten voor het primaire eindpunt zijn afkomstig van 7 studies (n=802 patiënten).
 - antihistaminica in monodosis gaven een significante, sterkere afname van de VAS-score dan benzodiazepines: 16,1 punten verschil (95% BI van 7,2 tot 25,0); vergeleken met andere actieve comparatoren waren de resultaten statistisch niet significant: 2,7 punten verschil (95% BI van -6,1 tot 11,5)
 - na 1 week en 1 maand toonde de dagelijkse inname van benzodiazepines of antihistaminica geen superieure resultaten ten opzichte van placebo
- voor de secundaire uitkomstmaten:
 - over het algemeen waren er geen verschillen in uitkomsten na 2 uur tussen antihistaminica en comparatoren; antihistaminica waren wel superieur aan benzodiazepines in de enige studie die beide geneesmiddelen op deze uitkomsten vergeleek
 - geen van de studies die secundaire uitkomstmaten rapporteerden na 2 uur, had een placebogroep of een groep die geen behandeling kreeg; geen van de studies vergeleek benzodiazepines met andere comparatoren dan antihistaminica
 - alle resultaten na 1 week en 1 maand waren statistisch niet significant
 - in een subgroepanalyse zag men een gunstige trend voor antihistaminica bij benigne paroxismale positionele vertigo (BPPV)
- ongewenste effecten werden op een niet-consistente manier gerapporteerd en waren zelden vooraf gedefinieerd; geen van de vergelijkingen tussen antihistaminica en benzodiazepines, andere controles of placebo waren statistisch significant; de auteurs van de studie beschouwden de meeste ongewenste effecten als niet ernstig; bij één patiënt werd na inname van orale cinnarizine angio-oedeem vastgesteld, dat conservatief behandeld kon worden; deze patiënt hervatte vervolgens de cinnarizinebehandeling, zonder recidief.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze systematische review met meta-analyse het gebruik van benzodiazepines in de behandeling van acute vertigo niet ondersteunt. Er is matig bewijs voor de superieure werkzaamheid van antihistaminica in monodosis boven benzodiazepines om acute vertigo te verlichten. Een langer durende behandeling gedurende een week of een maand lijkt niet superieur aan placebo of geen behandeling. Ten slotte komen de auteurs tot het besluit dat grotere gerandomiseerde studies die zowel antihistaminica als benzodiazepines met placebo vergelijken, meer duidelijkheid kunnen verschaffen over de relatieve werkzaamheid van beide geneesmiddelen.

Financiering van de studie

Dit wordt niet toegelicht in het artikel.

Belangenvermenging van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Eén auteur zocht naar artikels zonder taalrestrictie en twee auteurs beoordeelden onafhankelijk van elkaar de artikels op basis van duidelijk geformuleerde in- en exclusiecriteria. De auteurs verzamelden ook demografische gegevens, maar die worden niet gepresenteerd in dit overzichtsartikel. Wel moeten we opmerken dat alle geïncludeerde studies een relatief klein aantal patiënten telden, variërend van 18 tot 200 patiënten. Twee auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar het risico van bias met behulp van de Cochrane Risk of Bias Tool. Gezien de datum van de studie had men nochtans beter de Cochrane RoB 2-tool gebruikt, die al sinds 2019 beschikbaar is (7). We moeten opmerken dat het risico van bias met betrekking tot de randomisatie als laag werd beoordeeld voor minder dan de helft van de geïncludeerde studies (7/17) en dat slechts 4 van de 17 geïncludeerde studies een laag risico van bias vertoonden voor de 7 beoordeelde items. De RCT's die de onmiddellijke effecten van geneesmiddelen (na 2 uur) in monodosis vergeleken, vertoonden over het algemeen een laag risico van bias. De RCT's die de uitkomsten na 1 week en 1 maand onderzochten, vertoonden een hoog risico van bias. Er werden sensitiviteitsanalyses voorzien voor elke geneesmiddelenklasse versus placebo of comparator en voor studies met een laag risico van bias. Alhoewel men 10 studies niet opnam in de meta-analyse, wordt er toch een samenvattende tabel gegeven met de kenmerken en de relatieve resultaten. De resultaten van deze studies tonen een aanzienlijke heterogeniteit.

Interpretatie van de resultaten

Zeven studies leverden gegevens op die toelieten om de werkzaamheid van antihistaminica twee uur na toediening te beoordelen, waaronder drie studies met een benzodiazepine als comparator. Voor benigne paroxysmale positionele vertigo meldden twee studies een significante vermindering van het relatieve risico van vertigo één week na behandeling met antihistaminica versus benzodiazepines. We moeten er wel op wijzen dat deze studies dateren uit 1961 en 1978 en respectievelijk slechts 55 en 18 patiënten includeerden. Bovendien vertonen beide studies een hoog risico van bias volgens de Cochrane Risk of Bias Tool. Het is dus mogelijk dat de verkregen resultaten het effect van de interventie overschatten. De patiëntkenmerken werden niet beschreven. De gebruikte geneesmiddelen zijn wel beschikbaar in België; meclizine is immers het equivalent van meclizine. Deze studie laat ons niet toe te achterhalen of een bepaald antihistaminicum werkzamer is dan een ander.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Richtlijnen voor de klinische praktijk pleiten doorgaans om vertigo te behandelen volgens de etiologie (1,8). Het BCFI vermeldt twee geneesmiddelen met antihistamine die voor de behandeling van vertigo worden gebruikt, maar zonder veel bewijs van werkzaamheid. Een van deze middelen is

een combinatie van cinnarizine en dimenhydrinaat; deze combinatie moet echter worden vermeden wegens onzekerheid over de werkzaamheid en het risico van ongewenste effecten (9). Ondanks het feit dat sommige studies slechts een ‘mogelijk’ effect aantonen, wordt betahistine vermeld als behandeling voor vertigo en is het alleen geïndiceerd voor symptomen van de ziekte van Ménière (10). We beklemtonen dat de plaats van deze behandeling zeer beperkt is. Klinische studies hebben de werkzaamheid van betahistine als profylactische behandeling, ook bij de ziekte van Ménière, niet kunnen aantonen.

Besluit van Minerva

Deze methodologisch goed uitgevoerde systematische review is gebaseerd op studies met kleine patiëntenaantallen. De resultaten suggereren dat antihistaminica in monodosis werkzaam kunnen zijn in de behandeling van acute vertigo voor een snelle verlichting binnen de 2 uur na het begin van de vertigo, en werkzamer zijn dan benzodiazepines in monodosis. Antihistaminica zijn echter niet werkzamer dan andere actieve comparatoren (ondansetron, metoclopramide, droperidol). Dagelijks gebruik van antihistaminica lijkt niet werkzamer te zijn dan placebo of geen behandeling om vertigo na 1 week en 1 maand te verlichten.

Referenties

1. Vertigo. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door producent: 17/11/2016. Gescreend door Ebpracticienet: 2017.
2. Dhooge I, Weegerink N. Betahistine op lange termijn effectief als behandeling voor de ziekte van Ménière? *Minerva* 2016;15(8):195-8.
3. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, et al; BEMED Study Group. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere’s disease: primary results of a long term, multicenter, double blind, randomized, placebo controlled, dose defining trail (BEMED trail). *BMJ* 2016;352:h6816. DOI: 10.1136/bmj.h6816
4. Dhooge I, Acke F. Betahistine voor vertigo? *Minerva Duiding* 15/12/2017.
5. Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 6. DOI: 10.1002/14651858.CD010696.pub2
6. Hunter BR, Wang AZ, Bucca AW, et al. Efficacy of benzodiazepines or antihistamines for patients with acute vertigo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2022;79:846-55. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.1858
7. Sterne JA, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
8. Haute Autorité de Santé. Vertiges positionnels paroxystiques bénins : Manoeuvres diagnostiques et thérapeutiques. HAS 2017.
9. FAGG. Summary of the Product Characteristics. Arlevertan 20 mg. Url : <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/62bc6bc71e5c015ab3e80742>
10. FAGG. Summary of the Product Characteristics. Betahistine Mylan 16 mg. Url : <https://bijsluiters.fagg-afmps.be/menselijk-gebruik/overzicht/nieuw-vergunde-geneesmiddelen/62bc1fe58ab5583c1885de63>

De beste conservatieve behandeling alleen of in combinatie met carotisendarteriëctomie of carotisstenting bij asymptomatische carotisstenose?

Referentie

Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2022;21:877-88.
DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00290-3

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het voordeel van carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (medicamenteuze interventies en levensstijlaanpassingen volgens de huidige aanbevelingen) of van carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling ten opzichte van de beste conservatieve behandeling alleen bij patiënten met asymptomatische carotisstenose?

Achtergrond

Minerva publiceerde in 2005 een duiding van een meta-analyse die het belang van carotisendarteriëctomie bevestigde bij patiënten met een symptomatische carotisstenose van minstens 50%: een gering voordeel bij een stenose van 50-69%, een belangrijk voordeel bij een stenose van $\geq 70\%$ en geen voordeel bij subocclusieve (bijna volledige) stenose (1,2). Een andere studie uit hetzelfde jaar toonde een voordeel van carotisendarteriëctomie bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een aan de hand van duplex-echocardiografie geschatte stenose van meer dan 70% (zonder significant verschil in voordeel volgens de graad van stenose in de range 70-99%) (3,4). Dit voordeel is trouwens pas na enige tijd zichtbaar (gemiddelde follow-up van 3,4 jaar) vanwege het operatiegerelateerde risico dat onder meer afhangt van de ervaring van de chirurg. Dezelfde studie met een analyse van 10 jaar follow-up bevestigde op langere termijn het potentiële voordeel van carotisendarteriëctomie op het vlak van ischemisch CVA bij asymptomatische patiënten jonger dan 75 jaar met een stenose $>60\%$, op voorwaarde dat het risico van CVA (dat met een conservatieve behandeling kan worden gereduceerd) groter was dan het operatiegerelateerde risico alsook dat de levensverwachting hoger was dan 10 jaar (5,6). Het voordeel van screening naar asymptomatische stenose moet echter nog bepaald worden. Een recente Duitse gerandomiseerde studie had tot doel het voordeel van endarteriëctomie of stenting te bepalen bij asymptomatische carotisstenose gecombineerd met een conservatieve behandeling volgens de huidige aanbevelingen (7).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten tussen 50-85 jaar.
- asymptomatische stenose (volgens echografische criteria) van de distale arteria carotis communis of de extracraniële arteria carotis interna van $\geq 70\%$ volgens de criteria van de European Carotid Surgery Trial (ECST), of equivalent met 50-99% volgens de criteria van de North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)
- schriftelijke geïnformeerde toestemming

- de auteurs hebben niet het geplande aantal patiënten (n=1 620) gerekruteerd als gevolg van de trage rekrutering en de beperkingen qua financiering, ondanks de opsplitsing van de lopende 3-armige studie (SPACE-2) in 2 studies met 2 armen (SPACE-2a: arm 1 versus arm 3 en SPACE-2b: arm 2 versus arm 3); in totaal rekruteerden de onderzoekers 513 patiënten in 10 jaar (2009 tot 2019): 203 (40%) in arm 1 (172 uit SPACE-2 en 31 uit SPACE-2a), 197 (38%) in arm 2 (172 uit SPACE-2 en 25 uit SPACE -2b) en 113 (22%) in arm 3 (57 uit SPACE-2, 29 uit SPACE-2a en 27 uit SPACE-2b); de mediane leeftijd van de deelnemers bedroeg 70 jaar; er waren 381 (74%) mannen.

Studieopzet

- gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III-studie in 36 studiecentra in Oostenrijk, Duitsland en Zwitserland, met 3 armen:
 - carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (arm 1)
 - carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling (arm 2)
 - beste conservatieve behandeling alleen (arm 3).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
 - veiligheid: elk CVA of overlijden ongeacht de oorzaak binnen 30 dagen na de ingreep
 - doeltreffendheid: cumulatieve incidentie van elk CVA (ischemisch of hemorragisch) of elk overlijden ongeacht de oorzaak binnen 30 dagen, of een ipsilateraal ischemisch CVA binnen 5 jaar
- secundaire uitkomstmaten:
 - binnen 30 dagen:
 - elk CVA (ischemisch of hemorragisch)
 - overlijden door alle oorzaken; elk ischemisch CVA
 - ipsilateraal ischemisch CVA
 - ipsilateraal invaliderend CVA
 - elk invaliderend CVA of overlijden
 - elk CVA, overlijden door alle oorzaken of myocardinfarct
 - myocardinfarct 30 dagen na de ingreep voor de eerste twee armen
 - technisch falen van de ingreep
 - na 5 jaar:
 - elk ischemisch of hemorragisch CVA
 - elk ischemisch CVA
 - ipsilateraal ischemisch CVA
 - elk invaliderend CVA
 - ipsilateraal invaliderend CVA
 - overlijden door alle oorzaken
 - elk ischemisch CVA of vasculair overlijden
 - restenose (terugkerende stenose van ten minste 70% volgens de echografische criteria van de ECST [ongeveer 50% volgens de NASCET-criteria]) bij patiënten die een ingreep ondergingen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat (doeltreffendheid): de cumulatieve incidentie van een CVA of overlijden door alle oorzaken binnen 30 dagen of van een homolateraal ischemisch CVA binnen 5 jaar (primaire uitkomstmaat) bedroeg 2,5% (95% BI van 1,0 tot 5,8%) in arm 1 (endarteriëctomie), 4,4% (95% BI van 2,2 tot 8,6%) in arm 2 (stent) en 3,1% (95% BI van 1,0 tot 9,4) in arm 3 (conservatieve behandeling); het verschil tussen de behandelingsgroepen was niet significant (p=0,62)

- secundaire uitkomstmaten: er werd geen significant verschil waargenomen, behalve voor het percentage restenose van minstens 70%: significante toename met stenting tot 10,2% (95% BI van 6,6 tot 15,8%) vergeleken met endarteriëctomie tot 3,2% (95% BI van 1,5 tot 7,1%), met een HR van 3,19 (95% BI van 1,27 tot 8,04; p=0,0138)
- veiligheid: in de armen 1 en 2 traden 5 CVA's en geen enkel sterfgeval op binnen 30 dagen na de ingreep; tijdens de vijfjarige follow-upperiode traden 3 ipsilaterale CVA's op in armen 2 en 3, geen enkele in arm 1.

Besluit van de auteurs

Carotisendarteriëctomie of carotisstenting was niet superieur aan een conservatieve behandeling alleen wat betreft het risico van een CVA of overlijden binnen 30 dagen of een ipsilateraal CVA tijdens de observatieperiode van 5 jaar. Wegens de kleine steekproefgrootte moeten we de resultaten met voorzichtigheid interpreteren.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd met overheidsmiddelen (German Federal Ministry of Education et Research and the German Research Foundation) en ook door de industrie (Boehringer Ingelheim en Boston Scientific).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een gerandomiseerde studie met 3 armen, opgezet volgens een methodologisch goed opgebouwd protocol, met een intention-to-treatanalyse en vooraf goed gedefinieerde statistische overwegingen. Voor de doeltreffendheid had een non-inferioriteitsanalyse moeten worden uitgevoerd die beide ingrepen (stent of endarteriëctomie) evalueerde ten opzichte van de conservatieve behandeling alleen. Voor deze eerste stap hadden 1 620 patiënten gerekruteerd moeten worden om het berekende baselinerisico van 11,8 terug te brengen tot 6,4% dankzij de interventie met een significantieniveau van 5% en een power van 90%. Ondanks de hoge prevalentie van carotisstenose in Duitsland slaagden de onderzoekers er niet in het vereiste aantal patiënten te rekruteren. Door de trage rekrutering en ondanks een wijziging in de studieopzet (de 3-armige studie werd omgezet naar twee 2-armige studies, zoals hierboven beschreven), moest de studie, na het bereiken van een totale steekproefgrootte van 513 deelnemers, worden stopgezet. Omdat de analyse van de primaire uitkomstmaten geen superioriteit van de twee interventiearmen toonde, werd voor beide armen geen non-inferioriteitsanalyse uitgevoerd. De vroegtijdige beëindiging van de studie maakt het niet mogelijk om definitieve conclusies te trekken over de onderzochte vraag.

Beoordeling van de resultaten

Voor de klinische praktijk is deze studie van groot belang omdat ze betrekking heeft op een patiëntenpopulatie die een conservatieve behandeling krijgt volgens de huidige aanbevelingen. Gezien de geboekte vooruitgang op dit gebied, moeten we ons afvragen of het, rekening houdend met de risico's, nog zinvol is om bij asymptomatische carotisstenose in te grijpen. De resultaten pleiten voor een conservatieve behandeling, maar de lage rekrutering die tot de voortijdige beëindiging van de studie heeft geleid, maakt het niet mogelijk om tot een hoog niveau van bewijs te komen. Een ander klinisch relevant belang van de studie is de vergelijking tussen chirurgische endarteriëctomie en stenting door middel van interventieradiologie. Ook hier zag men geen verschil tussen beide ingrepen, hoewel er bij stenting een verhoogd risico van restenose was. Het aantal patiënten dat de behandeldoelen bereikte, verschilde niet tussen de 3 studiegroepen. Gemiddeld bleef meer dan 90% van alle patiënten gedurende de studie statines gebruiken, zonder verschil tussen de groepen. De meeste patiënten kregen gedurende de studie antihypertensiva, antiplaatjesmedicatie of

anticoagulantia. Gemiddeld bereikten slechts 97 (25%) van de 387 patiënten de doelstelling qua bloeddrukwaarden en 96 (25%) van de 389 patiënten de doelstelling qua gewichtsvermindering. Gemiddeld bereikten 201 (52%) van de 386 patiënten de doelstelling van voldoende lichaamsbeweging. Het rookstoppercentage nam gedurende de studie toe, waarbij 233 (51%) van de 453 patiënten na 1 jaar stopten met roken en 205 (63%) van de 327 na 5 jaar. Deze gegevens zijn belangrijk omdat ze betrekking hebben op het naleven van de voorgeschreven conservatieve behandeling. Voor Minerva laat deze studie toe om een optimale conservatieve behandeling voor asymptomatische carotisstenose te overwegen als alternatief voor een chirurgische ingreep. Er is echter een laag niveau van bewijs wegens de vroegtijdige beëindiging van de studie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De aanbevelingen van de Amerikaanse en Europese wetenschappelijke verenigingen zijn gebaseerd op gerandomiseerde studies die meer dan 20 jaar geleden zijn uitgevoerd, en dus vóór de vooruitgang die sindsdien is geboekt op het vlak van de behandeling van het cardiovasculaire risico (8-10). De ‘Society for Vascular Surgery’ (8) beveelt endarteriëctomie aan bij een asymptomatische carotisstenose van 70-99%. De aanbevelingen van de ‘European Society for Vascular Surgery’ liggen in dezelfde lijn voor stenosen van 60-99% (9). We moeten opmerken dat bij gebrek aan voldoende bewijs de screening naar carotisstenose niet wordt aanbevolen (11).

Besluit van Minerva

Deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie bij patiënten met asymptomatische carotisstenose toont aan dat carotisendarteriëctomie gecombineerd met de beste conservatieve behandeling en carotisstenting gecombineerd met de beste conservatieve behandeling niet superieur is ten opzichte van de beste conservatieve behandeling alleen. Wegens de kleine steekproef moeten de gegevens met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Referenties zie website

Plaats van longrevalidatie bij patiënten met covid-19

Referentie

Ahmed I, Mustafaoglu R, Yeldan I, et al. Effect of pulmonary rehabilitation approaches on dyspnea, exercise capacity, fatigue, lung functions, and quality of life in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2022;103:2051-62. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.06.007

Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Verbetert longrevalidatie de symptomen, functionele capaciteit en kwaliteit van leven van patiënten met acute covid-19 of long covid met respiratoire symptomen?

Achtergrond

Reeds van bij het begin van de pandemie worden bij patiënten met covid-19 fysieke revalidatietechnieken toegepast, en dat overeenkomstig een voorlopige expertenconsensus en naar analogie met de doeltreffendheid van deze technieken in de behandeling van COPD en SARS (1-3). Sindsdien zijn specifiek bij covid-19-patiënten verschillende studies uitgevoerd en probeert een team van kinesitherapeuten van de universiteit van Istanbul hiervan de resultaten te verzamelen, te analyseren en te synthetiseren (4).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen:

- twee algemene bibliografische databanken (Medline en Cochrane CENTRAL) en het platform Web of Science, dat toegang biedt tot abstracts van congressen, symposia en conferenties (grijze literatuur)
- datum raadpleging: april 2022.

Geselecteerde studies:

- drie auteurs zochten onafhankelijk van elkaar; eventuele discrepanties werden opgelost via discussie in aanwezigheid van een vierde auteur tot consensus bereikt werd
- inclusiecriteria (PICOT):
 - populatie: patiënten met PCR-bevestigde covid-19, acuut of ‘chronisch’ (patiënten die serologisch genezen zijn van covid-19, maar die aanhoudende of langdurige symptomen vertonen, wat in de literatuur overeenkomt met verschillende entiteiten: ‘long covid’, ‘ongoing symptomatic covid-19’, ‘post COVID-19 syndrome’, enzovoort)
 - interventie: programma's voor longrevalidatie, zowel traditionele face-to-face longrevalidatie als telerevalidatie (longrevalidatie via smartphone, videoconferentie, online platform, enzovoort)
 - comparator: geen longrevalidatie
 - outcomes: inspanningstolerantie, longfunctie, dyspneu, vermoeidheid en kwaliteit van leven
 - type onderzoek: gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT)
 - exclusiecriteria: publicatie in een andere taal dan het Engels, volledige tekst van de studie niet beschikbaar (congresposters en -abstracts), reviews, brieven aan de redactie,

studies over andere coronavirusaandoeningen: ‘severe acute respiratory syndrome’ (SARS) of ‘Middle-East respiratory syndrome’ (MERS)

- kwaliteitsbeoordeling van de geselecteerde studies: met behulp van de Cochrane Risk of Bias tool RoB1 door twee onafhankelijke auteurs; eventuele discrepanties werden opgelost via discussie in aanwezigheid van een derde auteur tot consensus bereikt werd.

Bestudeerde populatie

- de meta-analyse omvatte 8 kleine studies (waarvan 7 met <100 patiënten) met in totaal 449 patiënten; drie studies hadden betrekking op patiënten met acute, milde tot matige covid-19 en 5 hadden betrekking op patiënten met ‘chronische’ covid-19 die recent in het ziekenhuis waren opgenomen voor matige tot ernstige vormen; in 6 studies vond de revalidatie plaats op afstand (telerevalidatie), in de andere 2 werd gebruik gemaakt van klassieke face-to-face revalidatie; de revalidatieprogramma's waren van korte duur (1 of 2 weken) in 4 studies en duurden langer (6 of 12 weken) in de andere 4 studies.

Uitkomstmeting

- inspanningstolerantie: afstand afgelegd in 6 minuten (6MWT)
- ademhalingsfunctie: geforceerde vitale capaciteit (FVC)
- dyspnoe: diverse scores (mMRC, D-12, DSI)
- vermoeidheid: Borg-schaal of visuele analoge schaal (VAS)
- kwaliteit van leven: diverse scores (SF-12, SF-36, SGRQ, EQ-5D-L3).

Resultaten

- de resultaten toonden een lichte verbetering van de inspanningstolerantie (66 meter winst op de 6MWT) en een aanzienlijke vermindering van dyspnoe en vermoeidheid. Er werden echter geen statistisch significante verbeteringen vastgesteld in kwaliteit van leven of longfunctie

	RCT's	MD	95% BI	p	I ²
6MWT	7	65,85 m	van 42,86 tot 88,83	<0,001	80%
Gedwongen vitale capaciteit	3	0,12 L	van -0,05 tot 0,29	0,165	34%
Vermoeidheid	4	-2,42 pts	van -2,72 tot -2,11	<0,05	6%
	RCTs	SMD	95% BI	p	I ²
Dyspnoe	5	-2,11	van -2,96 tot -1,27	<0,001	-
Kwaliteit van leven	3	1,18	van -0,46 tot 2,81	0,160	-

MD = gemiddeld verschil SMD = gestandaardiseerd gemiddeld verschil

- de belangrijke heterogeniteit (I²=80%) tussen de studies voor een van de uitkomstmaten heeft de auteurs ertoe aangezet om een subgroepanalyse uit te voeren; deze analyse suggereerde een grotere doeltreffendheid op vlak van inspanningstolerantie en dyspnoe van revalidatie bij patiënten met acute covid-19 en bij degenen die op afstand behandeld werden
- in de geanalyseerde studies kwamen er geen significante bijwerkingen naar voren, maar wel problemen met de toegankelijkheid van telerevalidatie voor patiënten die niet vertrouwd waren met nieuwe communicatietechnologieën.

Besluit van de auteurs

De resultaten van de studies tonen aan dat een longrevalidatieprogramma superieur is aan ‘geen interventie’ om dyspnoe, inspanningscapaciteit, longfunctie en vermoeidheid te verbeteren bij patiënten

met covid-19. Longrevalidatie lijkt gunstig en veilig te zijn bij patiënten met covid-19, zowel in de acute als in de chronische fase.

Financiering van de studie

Geen externe financiering.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee van de auteurs zijn lid van de redactie van Turkse tijdschriften voor kinesitherapie en revalidatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers volgden de PRISMA-aanbevelingen voor de rapportering van systematische reviews. We merken evenwel enkele methodologische beperkingen op.

- De auteurs doorzochten slechts twee algemene databanken; nochtans wordt aanbevolen om voor elke systematische review ook de Embase-databank te doorzoeken. Ze hebben evenmin gespecialiseerde domeinspecifieke databanken (bv. PEDRO) of studieregisters doorzocht om (nog) niet gepubliceerde studies te identificeren.
- De studieselectie moest worden uitgevoerd door drie auteurs, maar gebeurde uiteindelijk door slechts twee auteurs.
- Exclusie van publicaties in een andere taal dan het Engels.
- De definitie van de populatie is onduidelijk: we veronderstellen dat de geïncludeerde covid-19-patiënten ademhalingsymptomen hadden, anders begrijpen we niet goed waarom de interventie nodig was. Dit wordt in de publicatie echter nergens duidelijk aangegeven.
- Twee van de acht in de meta-analyse opgenomen studies voldoen niet aan de inclusiecriteria: de studie van Abodonya (ref. 31 van het artikel) is een niet-gerandomiseerde gecontroleerde studie (impliciet af te leiden uit het abstract en expliciet vermeld aan het einde van de publicatie); de studie van Rodriguez-Blanco (ref. 28 van het artikel) is niet gericht op een longrevalidatieprogramma, maar op spierversterkende oefeningen van het type 'basic fitness', gebaseerd op de hypothese dat ze de evolutie van covid-19 kan verbeteren door de algemene toestand en de immuniteit te versterken.
- Overschatting van de kwaliteit van de oorspronkelijke studies: de auteurs beweren dat alle studies een laag of matig risico van bias vertoonden. Ze vonden het voldoende dat een studie een laag risico van bias had op 3 van de 7 domeinen van de Cochrane RoB1 om ze globaal ook als dusdanig te beschouwen. De aanbeveling van Cochrane is nochtans anders: het is voldoende dat een studie op één RoB-domein een hoog risico van bias heeft om de studie in zijn geheel als dusdanig te beschouwen (5). Dat was het geval voor bijna alle studies die werden opgenomen in de meta-analyse. De belangrijkste bronnen van bias waren: gebrek aan randomisatie of pseudo-randomisatie, mogelijk niet geblindeerde kinesitherapeut-beoordelaar van de groep met patiënten toegewezen aan de interventie, gebrek aan intention-to-treatanalyse (6), klein aantal patiënten (7).
- Gebrek aan transparantie in de presentatie van de resultaten: de forest plots zijn afgekapt en tonen alleen subgroepresultaten. Nergens lezen we de resultaten van individuele studies, waardoor het voor de lezer onmogelijk is om de mate van precisie van de resultaten te beoordelen (breedte van de betrouwbaarheidsintervallen), hun homogeniteit of heterogeniteit na te gaan, hun respectieve gewicht in de meta-analyse te kennen en de conformiteit van de gerapporteerde resultaten voor elke studie te kunnen controleren.
- Geen heterogeniteitstest (I^2) voor 2 van de 5 uitkomstmaten. We merken overigens op dat de auteurs geen primaire en secundaire uitkomstmaten hadden gedefinieerd.
- Oneigenlijk gebruik van Egger's test om publicatiebias te achterhalen: deze test is alleen valide als er minstens 10 studies zijn.

Interpretatie van de resultaten

In hun besluit beweren de auteurs dat ze de doeltreffendheid van revalidatie op de longfunctie hebben aangetoond, terwijl dat niet het geval is. Voorts benadrukken ze vooral de positieve resultaten van hun studie, zonder zelfs maar melding te maken van het ontbreken van aangetoonde werkzaamheid voor hun sterkste klinische uitkomstmaat, namelijk de kwaliteit van leven van de patiënten. We merken ook op dat:

- de meta-analyse wel een statistisch significante verbetering liet zien van de inspanningstolerantie, maar dat de klinische relevantie van de winst twijfelachtig is (66 meter winst op de 6MWT).
- de meeste originele studies de patiënten niet voldoende lang hebben opgevolgd om na te gaan in hoeverre de voordelen van revalidatie na de interventie aanhielden. Alleen de studie van Li (ref. 29) beoordeelde de patiënten na 6 maanden en toonde dat de verbetering op het vlak van inspanningstolerantie en kwaliteit van leven behouden bleef, in tegenstelling tot de longfunctie en dyspnoe.
- geen van de oorspronkelijke studies de werkzaamheid van revalidatie onderzocht op harde uitkomstmaten zoals percentage hospitalisaties of percentage evoluties naar langdurige covid, hetgeen de klinische waarde van de interventie voor patiënten met acute covid-19 aanzienlijk beperkt.
- een andere meta-analyse van dezelfde studies met een strengere methodologie tot dezelfde conclusies komt, maar benadrukt dat deze gebaseerd zijn op een laag niveau van bewijs (8).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet (België) beveelt een bewegingsprogramma van 8 weken aan voor covid-19-patiënten met aanhoudende beperkingen in hun dagelijkse activiteiten ($\geq 4-6$ weken). Bij aanhoudende dyspnoe worden vervolgens ademhalingsoefeningen aanbevolen (GRADE 2C: zwakke aanbeveling met laag niveau van bewijs) (9). Sinds juli 2022 kan deze revalidatie worden opgestart door een huisarts met terugbetaling door het RIZIV als onderdeel van een zorgtraject 'post-covid'. Telerevalidatie is echter (nog) niet voorzien in de nomenclatuur van de kinesitherapeuten. NICE (Verenigd Koninkrijk) beveelt eveneens een fysiek en longrevalidatieprogramma aan wanneer de symptomen langer dan 4 weken aanhouden, op voorwaarde dat het is ingebed in een multidisciplinaire revalidatie (10). We vonden geen aanbevelingen voor longrevalidatie bij patiënten met acute covid-19 die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review toont een kortetermijneffect van ademhalingsrevalidatie op inspanningstolerantie, vermoeidheid en dyspnoe bij patiënten met covid-19. Men kan echter geen verbetering van de levenskwaliteit aantonen. De methodologische beperkingen en het aanzienlijke risico van bias van de in de review geïnccludeerde studies, ondergraven fors de validiteit van de conclusies. Goed uitgevoerde studies bij meer patiënten met een langdurige opvolging na de interventie moeten deze conclusies bevestigen. Voor patiënten met acute covid-19 is er een gebrek aan studies die de doeltreffendheid van revalidatie evalueren op basis van sterke klinische uitkomstmaten.

Referenties zie website

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: hoe intranasale corticosteroiden toedienen?

Referentie

Bognanni A, Chu DK, Rank MA, et al. Topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: GRADE systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:1447-59. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.07.023

Duiding

Perrine Evrard, pharmacienne.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en veiligheid van de verschillende toedieningswijzen van intranasale corticosteroiden bij chronische rhinosinusitis met neuspoliepen?

Achtergrond

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen is een inflammatoire aandoening van de mucosa van neus en paranasale sinussen (1). In Europa en de Verenigde Staten zou 2 tot 4% van de bevolking aan deze aandoening lijden (2). Symptomen, waaronder neusobstructie, verminderde reukzin, gezichtspijn en drukkend gevoel in het gezicht, beïnvloeden de levenskwaliteit van patiënten (2). De behandeling van deze symptomen bestaat hoofdzakelijk uit het gebruik van intranasale corticosteroiden en het spoelen met een zoutoplossing. Ook orale corticosteroiden en endoscopische heelkunde kunnen overwogen worden (1). Een duiding in Minerva van een meta-analyse uit 2012 kwam tot het besluit dat het gebruik van topische corticosteroiden de symptomen van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen vermindert en de grootte van de poliepen verkleint (3,4). Uit de studie konden we echter niets besluiten over welke dosering en welke sprayvorm de voorkeur geniet. De hier besproken systematische review en meta-analyse vergelijkt de verschillende toedieningswijzen van intranasale corticosteroiden en kan hierover dus aanvullende informatie bieden (5). Wat endoscopische heelkunde betreft, besloten we in een duiding van Minerva in 2022 dat deze behandeling effectief is in combinatie met geneesmiddelen, maar dat de klinische relevantie beperkt is in vergelijking met geneesmiddelentherapie alleen (6,7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- Medline
- Embase
- Cochrane Central Register of controlled trials
- register van klinische studies van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria :
 - gerandomiseerde gecontroleerde studies
 - interventie: elk systeem voor topische toediening: rechtstreeks aanbrengen van topische intranasale corticosteroiden op de mucosa van neus en sinussen via sprays, spoelingen, druppels, *Exhalation Delivery System of EDS**, stents/pleisters, verneveling, lokale injecties en sprays met hoge dosissen
 - vergelijking van intranasale corticosteroiden met placebo of een andere toedieningswijze
 - behandelingsduur van ten minste 4 weken

- eenheid van analyse op patiëntniveau
- geen beperkingen met betrekking tot de grootte van de studiepopulatie of de taal van de publicatie
- exclusie van studies met het neusgat als eenheid van analyse.

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen van 18 jaar en ouder met een diagnose van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen op basis van directe visualisatie
- ook inclusie van patiënten met aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), allergische schimmel-rhinosinusitis, eosinofiele granulomatose met polyangiitis, en gemengde populaties met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen
- exclusie van patiënten met een schimmelbal, primaire ciliaire dyskinesie, mucoviscidose of granulomatose met polyangiitis
- uiteindelijke inclusie van 7 176 deelnemers, mediaan 70 (range 18-748) per studie, met een gemiddelde leeftijd van 46,1 (range 31-54) jaar; gemiddeld 40% vrouwelijke proefpersonen; de meeste studies (91,3%) includeerden alleen patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, terwijl men in de andere studies een gemengde patiëntenpopulatie includeerde; ongeveer een derde (31,9%) had astma; minder dan de helft van de studies (40,1%) rapporteerde over comorbiditeit

Uitkomstmeting

- ‘kritieke’ uitkomstmaten :
 - ziektegerelateerde levenskwaliteit, gemeten met de **Sino-Nasal Outcome Test (SNOT)-22**
 - symptomen (neusobstructie)
- ‘belangrijke’ uitkomstmaten :
 - spoedoperatie
 - ongewenste effecten: ernstige ongewenste effecten, alle ongewenste effecten, behandelingsgerelateerde ongewenste effecten en ongewenste effecten die leiden tot stopzetting van de behandeling
 - reuk (objectief waargenomen of gerapporteerd door patiënten)
 - poliepgrootte (nasale poliepscore)
 - Lund-Mackay radiografie score
 - Lund-Kennedy endoscopie score
 - astma (controle, risico, longfunctie).

Resultaten

- in de netwerk meta-analyse includeerde men in totaal 61 studies, die 8 verschillende soorten topische corticosteroiden onderzochten; de deelnemers werden gedurende een mediane duur van 12 weken (range 2-260 weken) behandeld
- voor de ‘kritieke’ uitkomstmaten:
 - ziektegerelateerde levenskwaliteit (N=14; n=950):
 - positief effect van spoelen (gemiddeld verschil (MD) van -6,83 met 95% BI van -11,94 tot -1,71; laag niveau van zekerheid) en van EDS (MD van -7,86 met 95% BI van -4,64 tot -1,08; laag niveau van zekerheid)
 - geen significant effect voor andere toedieningsmethoden (stent, spray en spray met hoge dosis, zeer laag niveau van zekerheid)
 - symptomen (neusobstructie) (N=31; n=4 539):
 - positief effect van spray (MD van -0,51 met 95% BI van -0,61 tot -0,41; hoog niveau van zekerheid), stent (MD van -0,31 met 95% BI van -0,54 tot -0,08; matig niveau van zekerheid), EDS (MD van -0,35 met 95% BI van -0,51 tot -0,18; matig niveau van zekerheid), en spray met hoge dosis (MD van -0,51 met 95% BI van -0,85 tot -0,16; zeer laag niveau van zekerheid)

- geen significant effect voor spoelen en druppels (zeer laag niveau van zekerheid)
- voor ‘belangrijke’ uitkomstmaten:
 - patiënten ervaren waarschijnlijk een bescheiden tot niet-significante verbetering van reuk met een stent, van poliepgrootte met een spray of een EDS, alsook is er minder nood van een spoedoperatie met een EDS (matig tot hoog niveau van zekerheid)
 - de resultaten suggereren dat het percentage spoedoperaties kan worden verminderd door stents of sprays (zeer laag tot laag niveau van zekerheid)
 - geen van de toedieningswijzen vertoonde een verschil in het optreden van ongewenste effecten in vergelijking met placebo (matig niveau van zekerheid voor spray, laag tot zeer laag voor de andere toedieningswijzen)
 - in het algemeen behoorde een EDS tot een van de meest gunstige toedieningsmethoden voor 5 van de 9 belangrijke uitkomstmaten, spray voor 4 van de 9 en stent voor 3 van de 9.

Besluit van de auteurs

Verschillende toedieningswijzen van intranasale corticosteroïden zijn valabele therapeutische opties voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen en leiden tot een verbetering van belangrijke uitkomstmaten voor de patiënt. Stent, spray en Exhalation Delivery Systems (DMS) lijken de meest gunstige toedieningswijzen te zijn voor de onderzochte uitkomstmaten.

Financiering van de studie

De JTF-PP (Joint Task Force on Allergy and Immunology Practice Parameters) bood administratieve ondersteuning voor het werk en verstreekte financiering aan de McMaster University voor dit project. De financiering voor de JTF-PP kwam van het American College of Allergy, Asthma, and Immunology en de American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Geen van de auteurs ontving directe betaling voor enig deel van dit project.

Belangenvermenging van de auteurs

Verschillende van de auteurs zijn adviseurs van of werken op verschillende manieren samen met verschillende farmaceutische bedrijven.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review met netwerk meta-analyse is globaal van goede methodologische kwaliteit, en men volgt de PRISMA-aanbevelingen (Checklist for reporting systematic reviews and meta-analyses) voor de rapportering. Verschillende bronnen werden geraadpleegd voor de literatuurzoektocht. De auteurs contacteerden 24 auteurs van de oorspronkelijke studies om aanvullende informatie of verduidelijking te krijgen, maar kregen van slechts 7 auteurs een antwoord. Het valt te betreuren dat er geen zoektocht naar grijze literatuur werd uitgevoerd. Het risico van bias werd voor elke geïncludeerde studie beoordeeld met behulp van de **CLARITY-revisie tool** van de Cochrane Collaboration versie 1. Van de 61 geïncludeerde studies bleken er 21 geen risico van bias te hebben (beoordeeld op 6 items). Ten slotte gebruikte men het GRADE-systeem om het niveau van zekerheid van de verkregen resultaten weer te geven.

Een bijzonder positief punt van deze systematische review is dat men vooraf prioritaire uitkomstmaten definieerde. Voor het definiëren van deze uitkomstmaten maakten de auteurs gebruik van GRADE-richtlijnen en een enquête bij patiënten met chronische rhinosinusitis en bij de betrokken zorgverleners (8). Het gebruik van deze vooraf vastgelegde uitkomstmaten is bijzonder interessant vanuit een klinisch perspectief. Een ander zeer positief punt is het vooraf bepalen van verschillen in scores die klinisch relevant zijn. We moeten erop wijzen dat van de 9 onderzochte

uitkomstmaten er slechts 2 gebaseerd waren op vooraf gevalideerde verschillen; de andere 7 berustten op een inschatting van experts.

Beoordeling van de resultaten

Deze studie is zeer relevant voor de clinicus: welke toedieningswijze van topische corticosteroiden is het meest effectief? Er werden niet minder dan 8 toedieningswijzen geëvalueerd: sprays, spoelingen, druppels, Exhalation Delivery Systemen (EDS), stents/pleisters, verneveling, lokale injecties en sprays met hoge dosissen. De resultaten toonden aan dat 3 toedieningswijzen van intranasale corticosteroiden meer winst opleverden: een EDS, een spray en een stent. Vooral voor de sprays is dat een interessant resultaat omdat deze het gemakkelijkst te verkrijgen en te gebruiken zijn. Deze resultaten moeten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Het niveau van zekerheid van het bewijs voor deze toedieningswijzen was in het algemeen laag tot zeer laag. Bovendien hadden de geïncludeerde studies een hoog risico van bias, waren zij beperkt in grootte en rapporteerden zij voornamelijk intermediaire in plaats van voor de patiënt klinisch relevante uitkomstmaten. Voorts verschilden de geïncludeerde studies sterk in duur (van 2 tot 160 weken) en uit de systematische review kunnen we niet afleiden na welke duur de verschillende gerapporteerde resultaten waargenomen werden. Ten slotte mag men niet vergeten dat deze studie zich beperkte tot een vergelijking van de verschillende toedieningswijzen van intranasale corticosteroiden. De huidige studie geeft dus in eerste instantie een antwoord op deze vraag, waarbij de sprays, de Exhalation Delivery Systemen en de stents als de meest gunstige toedieningswijzen naar voren kwamen. Als aanvulling bij dit overzichtsartikel zouden gegevens over de gevolgen voor het milieu interessant kunnen zijn om de keuzes van de clinicus te onderbouwen (9).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Een Nederlandse richtlijn beveelt topische corticosteroiden aan als eerstelijnsbehandeling voor chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, zonder de toedieningswijze te specificeren (10). Een internationale consensus, op te vatten als een verzameling aanbevelingen voor chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, beveelt het gebruik van zoutspoelingen en intranasale corticosteroiden aan (11). Er was echter nog nood aan informatie en vergelijkingen tussen de toedieningswijzen van deze corticosteroiden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met netwerk meta-analyse, van goede methodologische kwaliteit, besluit dat het Exhalation Delivery System, de neusspray en de stent de meest gunstige toedieningswijzen van corticosteroiden zijn bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. Deze resultaten zijn echter gebaseerd op studies met een hoog risico van bias en het globale niveau van zekerheid van het bewijs is laag.

*een toestel met een mondstuk waarop de patiënt moet blazen om een spray te genereren die via het neusstuk in de neus terechtkomt.

Referenties: zie website