



## Inhoud oktober 2023 volume 22 nummer 8

### Duiding

- Beschermt een infectie met SARS-CoV-2 tegen re-infectie?  
Barbara Michiels 176
- Verband tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang?  
Nina Van Den Broecke 180
- Gedragsinterventies voor gewichtscontrole effectief voor volwassenen in de eerste lijn?  
Veerle Piessens 184
- Op mindfulness gebaseerde stressreductie als behandeling voor migraine?  
Pauline Stas 188

### Methodologie

- Test-negatief case-control studies  
Barbara Michiels 193

# Beschermt een infectie met SARS-CoV-2 tegen re-infectie?

## Referentie

COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2023;401:833-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Hoe hoog is de bescherming tegen een nieuwe SARS-CoV-2-infectie na een eerder doorgemaakte infectie rekening houdend met de variant en de tijd sinds de voorgaande infectie?

## Achtergrond

Sinds maart 2020 zijn er verschillende golven van SARS-CoV-2-infecties met steeds nieuwe varianten van het virus gepasseerd. Het hoge aantal infecties na het verschijnen van de omicronvariant begin 2022, toont onrechtstreeks aan dat de door vaccinatie verworven immuniteit onvoldoende bescherming biedt tegen doorbraakinfecties (1). Na drie jaar pandemie is ook de bereidheid om fysieke beschermende maatregelen te nemen sterk gedaald (2), niettegenstaande aangetoond is dat verschillende barrièremaatregelen, zoals handen wassen, het dragen van een masker en fysieke afstand, geassocieerd zijn met een daling van de incidentie van covid-19 (3,4). Door de hoop op een beschermend effect van vaccinatie is het belang van verworven immuniteit door een primo-infectie bovendien onderbelicht. Minerva beschreef eerder een mogelijke gelijkwaardigheid tussen de bescherming door het covidvaccin bij een nooit eerder geïnfecteerde persoon en de bescherming na een eerdere infectie (5,6). Er werd hierbij echter geen rekening gehouden met het type van virusvariant en de tijd die verstreken was sinds de vorige infectie.

## Samenvatting

### Methodologie

Living systematische review en meta-analyse (7).

### Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Web of Science, medRxiv\*, SSRN\*\*, referenties van geïncludeerde studies
- inclusie tot en met 31 september 2022
- geen taalrestrictie
- zowel peer reviewed artikels als preprints en rapporten.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: elke studie met resultaten over het beschermend effect van covid-19 natuurlijke immuniteit bij niet-gevaccineerden in vergelijking met een infectie-naïeve niet-gevaccineerde controlegroep; ook inclusie van studies met gevaccineerde personen gecontroleerd voor vaccinatiestatus (d.w.z. aparte beoordeling van niet-gevaccineerde groep); zowel retrospectieve, prospectieve cohortstudies als **test-negatieve case-control studies**
- exclusiecriteria: studies die alleen het beschermend effect van natuurlijke immuniteit en vaccinatie (hybride immuniteit) onderzoeken
- uiteindelijke inclusie van 65 studies, uitgevoerd in 19 verschillende landen.

### Bestudeerde populatie

- geen gegevens beschikbaar.

## Uitkomstmeting

- re-infectie, gedefinieerd als positieve SARS-CoV-2 PCR-test of snelle antigeentest meer dan 90 dagen (in sommige studies meer dan 120 dagen) na een voorafgaande positieve test; of twee positieve PCR- of snelle antigeentesten van elkaar gescheiden door 4 opeenvolgende negatieve PCR-testen; of een positieve SARS-CoV-2 PCR-test of snelle antigeentest bij een persoon met een positieve IgG SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam test\*\*\*
- symptomatische re-infectie, gedefinieerd als re-infectie met SARS-CoV-2, leidend tot symptomen zoals koorts, hoest, kortademigheid, rillingen, spierpijn, verlies van geur en smaak, keelpijn, diarree en braken
- ernstige re-infectie, gedefinieerd als re-infectie met SARS-CoV-2, leidend tot hospitalisatie of sterfte
- Bayesiaanse meta-regressieanalyse waarbij tijd sinds vorige infectie in rekening wordt gebracht
- sensitiviteitsanalyse op basis van risico van bias van geïncludeerde studie.

## Resultaten

- bescherming tegen re-infectie en symptomatische re-infectie was >82% voor de originele, alfa, beta- en delta-variant, maar bescherming tegen re-infectie en symptomatische re-infectie was respectievelijk slechts 45,3% (95% BI van 17,3 tot 76,1) en 44,0% (95% BI van 26,5 tot 65) voor de omicron BA.1-variant
- bescherming tegen ernstige re-infectie was >78% voor alle varianten
- wanneer de tijd tot re-infectie in rekening wordt gebracht ziet men een graduele daling van de beschermingsgraad: voor de originele, alfa-, beta- en delta-variant was er een bescherming van 85,2% (95% BI van 60,8 tot 96,0) tegen re-infectie op vier weken, 78,6% (95% BI van 49,8 tot 93,6) op 40 weken en 55,5% (95% BI van 18,8 tot 81,7) op 80 weken (gebaseerd op schaarse data); bescherming tegen re-infectie met de omicron BA.1-variant nam sneller af tot 36,1% (95% BI van 24,5 tot 51,3) op 40 weken; gelijkaardige afnamesnelheid in bescherming tegen symptomatische re-infectie; bescherming tegen ernstige infectie was 90,2% (95% BI van 69,7 tot 97,5) voor de originele, alfa-, beta- en delta-variant en 88,9% (95% BI 84,7 van 90,9) voor de omicron BA.1-variant op 40 weken
- beschermingsgraad tegen omicron BA.4 en BA.5 was 76,2% (95% BI van 66,4 tot 83,1) na een primo-infectie met omicron BA.1 ten opzichte van 35,5% (95% BI van 12,1 tot 52,7)) na een primo-infectie met een pre-omicron-variant
- beschermingsgraad na infectie was minstens even groot als na toediening van twee dosissen van een covid-19 vaccin maar de bescherming daalde minder snel in de tijd
- de sensitiviteitsanalyses op basis van risico van bias in de studies of na correctie voor confounders tonen geen significante verschillen
- drie van de 13 uitgevoerde meta-analyses tonen een vorm van publicatiebias.

## Besluit van de auteurs

Bescherming van een eerdere infectie tegen re-infectie met een pre-omicronvariant was hoog en bleef hoog na 40 weken. Bescherming tegen re-infectie met een omicronvariant was beduidend lager en nam sneller af in tijd dan de bescherming tegen pre-omicronvarianten. Bescherming tegen ernstige covid-19-ziekte was hoog voor alle varianten. Immuniteit verworven door een eerdere infectie moet mee in rekening worden gebracht met immuniteit verworven door vaccinatie om toekomstige belasting van de covid-19-pandemie in te schatten, om richtlijnen op te stellen wanneer personen gevaccineerd zouden moeten worden, om het beleid voor verplichte vaccinatie van werknemers te onderbouwen en om op basis van immuniteitsstatus toegangsrestrictiemaatregelen te bepalen voor plaatsen waar de kans op transmissie hoog is zoals bij reizen en druk bezochte indoorlocaties.

\*MedRxiv is een preprint-server voor de geneeskunde. De website wordt beheerd door het Cold Spring Harbor Laboratory in New York, een onderzoeks- en onderwijsinstelling zonder winstoogmerk.

\*\*Social Science Research Network (SSRN) is een opslagplaats voor preprints die zijn gewijd aan de snelle verspreiding van wetenschappelijk onderzoek in onder andere de gezondheidswetenschappen.

\*\*\*anti-spike-antilichamen kunnen teruggevonden worden in het serum na een SARS-CoV-2-infectie of na covid-19-vaccinatie. Anti-nucleocapside-antilichamen zijn enkel op te sporen na infectie en stijgen niet na vaccinatie.

### **Financiering van de studie**

Bill & Melinda Gates Foundation.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Eén auteur gaf aan dat zijn instituut een grant van de Bill & Melinda Gates Foundation had ontvangen.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Het betreft hier een living systematische review, waarbij de inclusie van nieuwe publicaties blijft doorlopen. Alleen voor dit artikel werd een einddatum bepaald. De gebruikte methodologie is correct uitgevoerd en gerapporteerd. De auteurs geven zelf aan dat de waarde van hun resultaten direct afhangt van de kwaliteit van de geïncludeerde studies. Het aantal gevonden studies was eerder aan de lage kant mede omdat er specifiek gezocht werd naar studies die tijd sinds vorige infectie rapporteerden. Ook voor ernstige infecties, voor de omicron BA.1-variant en subvarianten, voor studies uit Afrika en studies die een opvolging langer dan 40 weken voor re-infectie rapporteerden, kon men slechts een klein aantal studies weerhouden. Voor drie van de 13 uitkomsten in deze meta-analyse was er sprake van publicatiebias, maar de betekenis hiervan is onduidelijk. Alle geïncludeerde studies zijn observationeel van aard, wat altijd gepaard kan gaan met ongekende confounders die mogelijk invloed hebben op de relatie tussen vaccinatie en (ernstige) infecties, zoals bijvoorbeeld comorbiditeit, rookstatus, BMI. In de meeste studies werd gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, maar niet altijd voor andere relevante beïnvloedende factoren. De auteurs hebben wel een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd op basis van het risico van bias in de geïncludeerde studies en de graad van correctie voor confounders maar konden geen verschil in uitkomsten vaststellen. Er bestaat ook een sterke heterogeniteit in het bepalen van een doorgemaakte infectie. Daarnaast is de definitie van hospitalisatie niet altijd even helder: het onderscheid tussen opname in het ziekenhuis vanwege covid-19 of om een andere reden met covid-19 als toevallige vondst wordt niet altijd duidelijk gerapporteerd.

### **Bespreking van resultaten**

Deze meta-analyse geeft aan dat de graad van bescherming na een covid-19-infectie op zijn minst even groot of zelfs groter is en vooral langer blijft duren dan na een basisvaccinatie (2 dosissen) met een mRNA vaccin. Dit is ook goed te verklaren doordat dit vaccin alleen op de virusspecifieke adaptieve immuniteit inwerkt, wat vooral tot doel heeft hoge titers neutraliserende antilichamen te genereren. Hierdoor wordt vooral bescherming tegen ernstige uitkomsten (hospitalisatie en sterfte) beoogd, hoewel aanvankelijk wel werd gehoopt dat er ook een blijvende bescherming tegen transmissie en symptomatische infecties zou optreden. Natuurlijke infecties lokken een breed spectrum immununreactie uit, zowel op de verworven aspecifieke immuniteit ter hoogte van de luchtwegen als op de adaptieve immuniteit (B- en T-cel-activatie). Het risico van ernstige verwickelingen van een covid-19-infectie is tevens afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en type variant (omicron versus delta bijvoorbeeld). De beschermingsgraad is afhankelijk van de tijd sinds de primo-infectie en van het virustype dat de re-infectie veroorzaakt: ook hier is de bescherming veel minder robuust tegen omicron als de primo-infectie een pre-omicron-type was. De daling van de bescherming gebeurt echter langzamer na een primo-infectie dan na boostervaccinatie. Dat alles moet in overweging genomen worden bij voorspellingen, bij de adviezen over booster-vaccinatie, en adviezen om te reizen.

Deze studie doet geen uitspraak over de hybride immuniteit die optreedt als er naast vaccinatie ook een covid-19-infectie werd doorgemaakt al of niet voor of na de basisvaccinatie (8). In principe kan een infectie beschouwd worden als een extra booster. Tevens zijn er studies waaruit blijkt dat de duur van bescherming eerder afneemt en de kans op doorbraakinfecties eerder toeneemt als het aantal boosters toeneemt (9,10). Dit fenomeen treedt vooral op bij jongeren en zou het gevolg kunnen zijn van het imprinting probleem, waarbij de opgebouwde immuniteit tegen de Wuhan-variant een belemmering is voor een adequate immuniteit tegen een nieuwere afwijkende omicronvariant. Er blijft wel nog een goede bescherming tegen ernstige infecties bestaan. Deze studie doet evenmin een uitspraak over het risico van of de mogelijke bescherming tegen de langdurige sequellen van covid (long covid). Uiteindelijk is ieders immuunrespons op een besmetting met een nieuwe SARS-Cov-2 variant afhankelijk van verschillende factoren. Tevens zijn er nog tal van onbekende factoren of ongekende mechanismen die voorspellingen zeer moeilijk maken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

Voorlopig houden de huidige richtlijnen voor de boostervaccinatie tegen covid-19 geen rekening met eerder doorgemaakte infecties. Wel werden de doelgroepen beperkt tot de zorgverleners, de 65-plussers, bewoners van woonzorgcentra, personen met comorbiditeit en lijdend aan immunodepressie (inclusief cocoon-vaccinatie) en zwangere vrouwen. Er wordt geadviseerd de boostervaccinatie te laten samenvallen met het influenzavaccin in het najaar en te vaccineren met het nieuw aangepast vaccin (omicron XBB-variant) (11).

## **Besluit van Minerva**

Deze goed uitgevoerde living systematische review toont aan dat de beschermingsgraad tegen re-infectie met SARS-CoV-2 na een primo-infectie met een pre-omicronvariant hoog is, maar afneemt in functie van de tijd. De bescherming is lager tegen een re-infectie met een omicronvariant. De bescherming tegen re-infectie met omicronsubvarianten is bovendien hoger na een primo-infectie met een omicronvariant dan met pre-omicronvarianten. De bescherming na primo-infecties is robuust tegen hospitalisatie en sterfte voor alle varianten.

**Referenties:** zie website

# Verband tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang?

## Referentie

Gonçalves NG, Ferreira NV, Khandpur N, et al. Association between consumption of ultraprocessed foods and cognitive decline. *JAMA Neurol*;80:142-50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4397

## Duiding

Nina Van Den Broecke, master voedings- en dieetkunde  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Is er een verband tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang bij volwassenen?

## Achtergrond

Ultrabewerkte voeding is voeding die een vergaande graad van verwerking heeft ondergaan met toepassing van complexe industriële processen. Kenmerkend zijn de lange ingrediëntenlijst bestaande uit onder andere suikers, vetten, zout en additieven zoals smaak-, geur- en kleurstoffen. Voorbeelden zijn zoete en hartige snacks, chips, snoep, frisdranken, geraffineerde ontbijtgranen, kant-en-klare maaltijden. Verschillende studies toonden reeds aan dat er een verband bestaat tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en welvaartsziekten zoals obesitas (1), metabool syndroom (2) en hart- en vaatziekten (3). Uit een grootschalige cohortstudie die rekening hield met zeer veel relevante confounders bleek ook dat er een zwak verband bestaat tussen de consumptie van ultrabewerkte voeding en verhoogde mortaliteit (4,5). Slechts een klein aantal studies onderzocht het verband tussen consumptie van ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang (6-8).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: actieve of gepensioneerde ambtenaren tussen 35 en 74 jaar oud, woonachtig in zes Braziliaanse steden
- exclusiecriteria: zwangerschap, gepland ontslag uit het overheidsinstituut, cognitieve of communicatieve beperking, verhuizing van gepensioneerde werknemers naar een locatie ver van het studiecentrum, ontbrekende gegevens over voedingsinname of cognitief functioneren, medicatie die het cognitief functioneren negatief beïnvloedt, extreem lage of hoge energie-inname (<600 kcal of >6000 kcal/dag)
- uiteindelijke inclusie van 10 775 deelnemers (4 330 deelnemers werden uitgesloten) met een gemiddelde leeftijd van 51,6 jaar (SD 8,9), 54,6% vrouwen, 53,1% blank; 56,6% had minstens secundair onderwijs gelopen; gemiddelde BMI bedroeg 26,9 kg/m<sup>2</sup> (SD 4,7).

### Onderzoeksopzet

Multicenter prospectieve cohortstudie (9)

- bij aanvang van de studie werd de voedsel- en drankconsumptie van de laatste 12 maanden bepaald met een gevalideerde voedselfrequentievragenlijst; op basis van deze gegevens berekende men de individuele totale energie-inname per dag
- indeling van voedsel naargelang graad van industriële bewerking met behulp van het **NOVA-voedselclassificatiesysteem** in drie groepen: onbewerkt/minimaal bewerkt voedsel en bewerkte culinaire ingrediënten (NOVA-groep 1 en 2), bewerkt voedsel (NOVA-groep 3) en ultrabewerkt voedsel (NOVA-groep 4); op basis van deze gegevens berekende men de individuele dagelijkse energie-inname uit ultrabewerkt voedsel

- op basis van de procentuele verhouding tussen energie-inname uit ultrabewerkte voeding en totale dagelijkse energie-inname groepeerde men de deelnemers in kwartielen (2 694 deelnemers per kwartiel): kwartiel 1: 0-19,9 En%; kwartiel 2: 20,0-26,7 En%; kwartiel 3: 26,8-34,1 En%; kwartiel 4: 34,2-72,7 En%
- gemiddeld om de 3,3 (SD 0,5) jaar werd het cognitief functioneren gemeten; men evalueerde het korte- en langetermijngeheugen met gevalideerde vragenlijsten van het **Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)** alsook de executieve functies met semantische en fonetische verbale testen en de **Trail Making Test**.

### **Uitkomstmeting**

- verband tussen kwartiel procentuele inname van energie uit ultrabewerkte voeding en cognitieve verandering in de tijd, geanalyseerd met een **lineair mixed model** dat rekening hield met verschillende confounders: sociodemografische (leeftijd, geslacht, etniciteit, inkomen en opleidingsniveau), klinische (BMI, diabetes, hypertensie, hart- en vaatziekten, depressie) en leefstijlfactoren (fysieke activiteit, roken, alcoholgebruik, energie-inname per dag, gezond voedingspatroon)
- men vergeleek de **regressiecoëfficiënt**  $\beta$  van de 3 hoogste kwartielen van energie-inname van ultrabewerkte voeding ( $>19,9$  En%) met het laagste kwartiel ( $\leq 19,9$  En%); het percentage cognitieve achteruitgang werd berekend door de helling van de 3 hoogste kwartielen af te trekken van de helling van het eerste kwartiel, vervolgens dit verschil te delen door de helling van het eerste kwartiel en dit getal tot slot te vermenigvuldigen met 100.

### **Resultaten**

- gemiddelde calorie-inname bedroeg 2 856 kcal (SD 992) per dag, waarvan 785 kcal (SD 419) afkomstig uit ultrabewerkte voeding
- na een mediane follow-up van 8 (range 6-10) jaar zag men in de kwartielen met verhoogde inname van ultrabewerkte voeding ( $>19,9$  En%) een 28% snellere achteruitgang van de algemene cognitie in vergelijking met het eerste kwartiel ( $\beta = -0,004$  met 95% BI van  $-0,006$  tot  $-0,001$ ;  $p = 0,003$ ), alsook een 25% snellere achteruitgang van de executieve functies ( $\beta = -0,003$  met 95% BI van  $-0,005$  tot  $0,000$ ;  $p = 0,01$ ), maar niet van het geheugen
- het verband tussen verhoogde inname van ultrabewerkte voeding en een snellere achteruitgang van de algemene cognitie bleek alleen statistisch significant te zijn voor personen ouder dan 60 jaar en voor personen met een ongezond voedingspatroon.

### **Besluit van de auteurs**

Een hoger energiepercentage dagelijkse consumptie van ultrabewerkte voeding gaat gepaard met een cognitieve achteruitgang bij volwassenen met een diverse etnische achtergrond. Deze bevindingen ondersteunen de huidige publieke gezondheidsaanbevelingen om de consumptie van ultrabewerkte voeding te beperken wegens potentiële schade op vlak van cognitief functioneren.

### **Financiering van de studie**

Verschillende Braziliaanse ministeries (Gezondheid, Wetenschap, Technologie en Innovatie) en het National Council for Scientific and Technological Development.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Geen belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Als positieve elementen van deze studie kunnen we de grote steekproef en het gebruik van gevalideerde vragenlijsten (zowel voor het bepalen van de voedselinname als het testen van de cognitie) aanhalen. Ook het feit dat er met een uitgebreid aantal relevante sociodemografische,

klinische en aan leefstijl gerelateerde confounders rekening werd gehouden is een pluspunt. Zo corrigeerde men bijvoorbeeld voor ras en etniciteit, determinanten die de consumptie van ultrabewerkte voeding zouden kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke confounders, zoals gebruik van (sociale) media en sedentaire levensstijl werden niet opgenomen. Belangrijkste minpunt van deze observationele studie is het feit dat de voedselinname alleen bij aanvang van de studie gemeten werd. Longitudinale wijzigingen in het voedingspatroon kunnen op die manier niet meegenomen worden. Dat kan geleid hebben tot een verkeerde inschatting van het verband tussen ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang. Zowel de gebruikte voedselfrequentievragenlijst als het NOVA-voedselclassificatiesysteem kunnen gepaard gaan met een misrapportering van de inname van ultrabewerkte voeding. De voedselfrequentievragenlijst was immers niet specifiek gericht op het selecteren van ultrabewerkte voeding. En ook het NOVA-voedselclassificatiesysteem is niet onbesproken. Zo kunnen kant-en-klare maaltijden en voorverpakt brood, allebei geassocieerd als ultrabewerkt voedsel, toch nutritioneel uitgebalanceerd zijn.

### **Beoordeling van de resultaten**

Deze studie duidt op een zwak verband tussen de inname van ultrabewerkte voeding en de snelheid waarmee de cognitieve achteruitgang. Omdat de studie werd uitgevoerd bij Braziliaanse ambtenaren, dus niet in een Europese context, moeten we bij de extrapolatie van de resultaten naar een Belgische populatie evenwel rekening houden met verschillen in bijvoorbeeld voeding, lichaamsbeeld en levensstijl, ook al hielden de onderzoekers van de studie rekening met heel wat belangrijke confounders. De auteurs geven procentueel het verschil weer in snelheid van cognitieve achteruitgang tussen personen die meer dan 19,9 En% versus minder dan 19,9 EN% uit ultrabewerkte voeding halen: 28% snellere achteruitgang voor algemene cognitieve achteruitgang en 25% voor executieve functies. Op basis van deze resultaten blijft het desalniettemin onduidelijk in hoeverre dit verband tussen ultrabewerkte voeding en cognitieve achteruitgang klinisch relevant is. Het is immers niet duidelijk of het verschil in snelheid van cognitieve achteruitgang ook werkelijk zal leiden tot meer gevallen van dementie. Overigens kan de relatief korte opvolgperiode (8 jaar) in het kader van een meestal trage progressie van de cognitieve achteruitgang eveneens tot een onderschatting van het effect geleid hebben. Een systematische review met meta-analyse van prospectieve cohortstudies uit 2020 toonde aan dat een gezond voedingspatroon de kans op dementie verkleint (10). Volgens een recentere prospectieve cohortstudie bij 72 083 volwassenen die men gedurende gemiddeld 10 jaar opvolgde, was 5% daling in consumptie van ultrabewerkt voedsel geassocieerd met een 10% lager risico van dementie (8). Een kleinere prospectieve cohortstudie uit 2023 kwam eveneens tot de conclusie dat een hogere consumptie van ultrabewerkte voeding de kans op dementie doet toenemen (11).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De voedingsdriehoek raadt aan om zo weinig mogelijk ultrabewerkte voeding te consumeren. Deze voedingsmiddelen leveren over het algemeen geen positieve bijdrage aan een gezond en milieuverantwoord voedingspatroon (12). En ook de WHO stelt dat een gezond voedingspatroon, zoals het mediterrane dieet, de kans op dementie verkleint (13).

## **Besluit van Minerva**

Deze grootschalige multicenter prospectieve cohortstudie, uitgevoerd bij Braziliaanse ambtenaren, suggereert dat de consumptie van ultrabewerkte voeding in beperkte mate samenhangt met een snellere cognitieve achteruitgang, na correctie voor belangrijke sociodemografische, klinische en aan leefstijl gerelateerde confounders. In afwachting van methodologisch correct opgezette studies in een Europese context is het raadzaam om een hoge consumptie van ultrabewerkte voeding te ontmoedigen.

### **Referenties**



1. Louzada ML da C, Baraldi LG, Steele EM, et al. Consumption of ultra-processed foods and obesity in Brazilian adolescents and adults. *Prev Med* 2015;81:9-15. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.07.018
2. Costa de Miranda R, Rauber F, Levy RB. Impact of ultra-processed food consumption on metabolic health. *Curr Opin Lipidol* 2021;32:24-37. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000728
3. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP et al. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2021;125:308-18. DOI: 10.1017/S0007114520002688
4. Matthys C. Verhoogt ultrabewerkte voeding het risico van sterfte? *Minerva Duiding* 15/10/2019.
5. Schnabel L, Kesse-Guyot E, Allès B, et al. Association between ultraprocessed food consumption and risk of mortality among middle-aged adults in France. *JAMA Intern Med* 2019;179:490-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.7289
6. Weinstein G, Vered S, Ivancovsky-Wajcman D, et al. Consumption of ultra-processed food and cognitive decline among older adults with type-2 diabetes. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2023;78:134-42. DOI: 10.1093/gerona/glac070
7. Cardoso BR, Machado P, Martinez Steele E. Association between ultra-processed food consumption and cognitive performance in US older adults: a cross-sectional analysis of the NHANES 2011-2014. *Eur J Nutr* 2022;61:3975-85. DOI: 10.1007/s00394-022-02911-1
8. Li H, Li S, Yang H, et al. Association of ultraprocessed food consumption with risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2022;99:e1056-e1066. DOI: 10.1212/WNL.0000000000200871
9. Gonçalves NG, Ferreira NV, Khandpur N, et al. Association between consumption of ultraprocessed foods and cognitive decline. *JAMA Neurol*;80:142-50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4397
10. Liu YH, Gao X, Na M, et al. Dietary pattern, diet quality, and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *J Alzheimers Dis* 2020;78:151-68. DOI: 10.3233/JAD-200499
11. Wang K, Tang W, Hao X, Zhao J. Ultra-processed food consumption and risk of dementia and Alzheimer's disease: long-term results from the Framingham Offspring Study. *Alzheimers Dement* 2023 Jul 3. DOI: 10.1002/alz.13351
12. (Ultra)bewerkte voeding. Url: <https://www.gezondleven.be/themas/voeding/ultrabewerkte-voeding>
13. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. World Health Organization 2019. Url:<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550543>

# Gedragsinterventies voor gewichtscontrole effectief voor volwassenen in de eerste lijn?

## Referentie

Madigan CD, Graham HE, Sturgiss E, et al. Effectiveness of weight management interventions for adults delivered in primary care: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2022;377:e069719. DOI: 10.1136/bmj-2021-069719

## Duiding

Veerle Piessens, huisarts, onderzoeker en praktijkassistent UGent  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is bij volwassenen met een BMI  $\geq 25$  de effectiviteit van gedragsinterventies voor gewichtscontrole aangeboden in de eerstelijnspraktijk vergeleken met geen interventie, een minimale interventie of een aandachtcontrolegroep op vlak van gewichtsreductie na 12 maanden?

## Achtergrond

In België heeft bijna de helft van de bevolking (49,3%) overgewicht en 15,9% lijdt aan obesitas (1). Overgewicht en obesitas gaan gepaard met diverse gezondheids- en welzijnsproblemen: rugpijn (2), gewrichtsklachten (3), obesitasstigma (4) en een toenemend risico van diabetes, kanker en cardiovasculair lijden (5). Reeds in een eerdere Minervaduiding van 2010 kwamen de voor- en nadelen van gedragsinterventies voor gewichtscontrole bij kinderen en adolescenten met overgewicht of obesitas aan bod. Gedragsinterventies met matige tot hoge intensiteit leidden tot een vermindering van de BMI (6,7). Een duiding in 2015 besprak leefstijlinterventies voor de preventie van type 2-diabetes bij een volwassen populatie met een BMI van 25-37. Ook hier werd een positief effect van leefstijlinterventies op gewichtsverlies gevonden (8,9). Een recentere meta-analyse van RCT's toonde aan dat leefstijlinterventies tot gewichtsverlies kunnen leiden, hoewel slechts een minderheid van de deelnemers de vooropgestelde klinisch betekenisvolle 5% gewichtsverlies bereikte en het effect na enige tijd afnam (10). Veel studies gebeurden echter in een specifieke onderzoekssetting, zoals universitaire centra of via commerciële vermageringsprogramma's (type Weight Watchers), wat de brede uitrol ervan beperkt wegens onder andere limieten in capaciteit, beschikbaarheid, afstand of betaalbaarheid. Aangezien steeds meer mensen met gewichtsproblemen te kampen krijgen, zou een toegankelijk en breed implementeerbaar aanbod in de reguliere eerstelijnszorg een grote meerwaarde kunnen betekenen.

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse (11).

### Geraadpleegde bronnen

- een eerder uitgevoerde systematische review (12)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Pubmed en PsycInfo; van 1 januari 2018 tot 19 augustus 2021
- referentielijsten van eerdere reviews (13-18) en geïncludeerde studies.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect op gewichtsverlies na 12 maanden onderzochten van gedragsinterventies voor gewichtscontrole in de eerstelijnszorg versus geen behandeling, aandachtcontrole (vergelijkbaar format en intensiteit als de interventie) of minimale interventie; verschillende vormen van gedragsinterventie waren mogelijk (face-to-face, telefonisch, met gedrukt materiaal, technologisch ondersteund, individueel of in groep) en konden door verscheidene hulpverleners (zoals artsen,

verpleegkundigen, bewegingsspecialisten, diëtisten, voedingsdeskundigen, gezondheidscoaches) uitgevoerd worden op voorwaarde dat ze werkzaam waren binnen de eerstelijnszorg en de interventie ook binnen deze setting aangeboden werd

- exclusiecriteria in verband met:
  - het doel van de studie: primaire preventie van overgewicht of obesitas, behandeling van cardiovasculaire ziekten of kanker
  - de studiepopulatie: geen gewichtsgerelateerde meting (BMI, buikomtrek of gewicht) als selectiecriteria; aanwezigheid van een chronische ziekte die geen extrapoleerbaarheid naar de eerstelijns populatie toelaat (zoals eetstoornis, kanker, chronische nierziekte, ernstige psychische stoornis, cognitieve stoornis); ouders (waarbij de interventie gericht was op gedragsverandering bij hun kind); zwangere vrouwen
  - de interventiegroep: complementaire en alternatieve behandelingen, chirurgische en medicamenteuze behandelingen; voedingssupplementen om gewichtsverlies te bekomen
- uiteindelijke inclusie van 34 RCT's, waarvan 9 met clusterrandomisatie, uitgevoerd in een eerstelijnssetting, 50 tot 864 deelnemers per studie; meeste studies uitgevoerd in Verenigde Staten (N=14), Verenigd Koninkrijk (N=7) of Spanje (N=3).

#### *Bestudeerde populatie*

- 11 920 volwassenen ouder dan 18 jaar (gemiddelde leeftijd 48 jaar (SD 9,7)) en een BMI  $\geq 25$  (gemiddelde BMI 35,2 (SD 4,2) kg/m<sup>2</sup>); zonder gewichtsverlies in de voorbije 6 maanden en zonder inname van geneesmiddelen die een invloed kunnen hebben op het lichaamsgewicht.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: verandering in gewicht na 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten: verandering in gewicht na 24 maanden; verandering in gewicht na laatste opvolgmoment; verandering in buikomtrek na 12 maanden
- random-effects-meta-analyse met resultaten uitgedrukt in gemiddelde verschillen
- subgroepanalyses naargelang type aanbieder (medisch geschoold (huisarts, verpleegkundige, diëtist) versus niet medisch geschoold (vb. gezondheidscoach)), intensiteit (<12 versus  $\geq 12$  sessies) en risico van studiebias (laag, onduidelijk, hoog).

#### **Resultaten**

- primaire uitkomstmaat: na 12 maanden statistisch significant meer gewichtsverlies in de interventiegroep (-3,7 (SD 6,1) kg) versus de controlegroep (-1,4 (SD 5,5) kg); absoluut verschil van -2,3 kg met 95% BI van -3,0 tot -1,6 kg;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 81\%$ ) in het voordeel van de interventiegroep
- secundaire uitkomstmaten:
  - na 24 maanden statistisch significant meer gewichtsverlies in de interventiegroep versus de controlegroep (-1,8 kg met 95% BI van -2,8 tot -0,8 kg;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 88\%$ )
  - na 12 maanden statistisch significant meer afname in buikomtrek in de interventiegroep versus de controlegroep (-2,5 cm met 95% BI van -3,2 tot -1,8 cm;  $p < 0,001$ ;  $I^2 = 69\%$ )
- subgroepanalyses:
  - geen verschil in effect tussen interventies aangeboden door huisartsen (-1,11 kg met 95% BI van -1,87 tot -0,34, N=4, n=788) en niet medisch personeel zoals gezondheidscoaches (-2,00 kg met 95% BI van -2,93 tot -1,06, N=8, n=3 039); geen statistisch significant gewichtsverlies met interventies aangeboden door verpleegkundigen (-0,46 kg met 95% BI van -1,17 tot 0,26, N=5, n=1 004)
  - programma's met 12 of meer sessies zorgden voor een statistisch significant groter gewichtsverlies (-2,36 kg met 95% BI van -3,04 tot -1,68, N=23, n=6 723) dan programma's met minder dan 12 sessies (-0,65 kg met 95% BI van -1,23 tot -0,08, N=11, n=2 215)

- geen statistisch significante verschillen in resultaten naargelang risico van studiebias.

### **Besluit van de auteurs**

Gedragsinterventies voor gewichtscntrole in de eerstelijnszorg voor volwassenen met obesitas zijn effectief om gewichtsverlies te bekomen en zouden aangeboden kunnen worden aan het brede publiek.

### **Financiering van de studie**

National Institute for Health and Care Research

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs vermelden dat ze geen belangenconflict hebben.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review en meta-analyse is van matige methodologische kwaliteit op basis van de AMSTAR-2-criteria. De belangrijkste methodologische tekortkomingen situeren zich op het vlak van de zoekstrategie en het rapporteren van geëxcludeerde studies. Ten eerste zochten de auteurs in 3 databases: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (zowel via Ovid als via Pubmed) en Psycinfo, maar geven ze in de bijlage alleen de zoekstrategie voor Medline (via Ovid) weer. Het protocol, weliswaar geregistreerd in PROSPERO (CRD42021275529), vermeldt evenmin een zoekstrategie voor de andere databanken. Ook in de resultatensectie wordt het aantal gevonden titels in de respectievelijke databanken niet weergegeven. Verder is er geen informatie over een eventuele taalrestrictie. Ten tweede geven de auteurs geen overzicht van de geëxcludeerde studies en evenmin over de redenen voor exclusie. Voorts zien we in het protocol op PROSPERO (CRD42021275529) ook angst, depressie en levenskwaliteit als secundaire uitkomstmaten vermeld staan, terwijl deze niet worden opgenomen in de uiteindelijke resultaten (slechts drie studies hadden hier data over). Het risico van bias van de verschillende geïnccludeerde studies werd geëvalueerd met de herziene Cochrane risk of bias tool. Er waren 9 studies met een laag, 13 studies met een hoog en 12 met een onduidelijk risico van bias. Een subgroepanalyse op basis van het risico van bias kon echter geen verschil in resultaten aantonen. Men stelde ook een belangrijke statistische heterogeniteit vast tussen de studies ( $I^2=88%$ ), wat het resultaat van de primaire uitkomstmaat minder zeker maakt. Tot slot includeerden de auteurs twee RCT's (n=285 en n=147) waarin de interventie ook bestond uit maaltijdvervangers (850 kcal/dag) die de deelnemers gedurende 3 tot 5 maanden aangeboden kregen. Het hangt af van hoe breed het concept 'leefstijlinterventie' gedefinieerd wordt om te beoordelen of deze studies al dan niet geïnccludeerd hadden mogen worden. In deze twee studies was het gemiddelde gewichtsverlies trouwens groter (8-9 kg) dan in de andere studies. Ze krijgen in de meta-analyse een vergelijkbaar gewicht als de andere studies en de auteurs laten na om met een sensitiviteitsanalyse te evalueren in welke mate deze uitschieters het totale resultaat beïnvloed hebben.

### **Beoordeling van de resultaten**

De resultaten van deze systematische review liggen in lijn met eerdere meta-analyses over het effect van gedragsinterventies, inclusief de bevinding dat de interventie intensief moet zijn met een hoog aantal contacten om het gewenste effect te bekomen (10,12). De auteurs van de besproken studie geven in de resultaten aan dat programma's met >20% uitval globaal minder effect hadden, maar rapporteren geen aparte cijfers over de mate van uitval in de geïnccludeerde studies. De auteurs rapporteren ook alleen gewichtsverandering in plaats van percentage gewichtsverlies. Hierdoor is het moeilijk om de klinische relevantie van het verschil in te schatten. Richtlijnen zoals die van Duodecim stellen 5-10% gewichtsverlies als relevant streefdoel voorop (19). Het was dus interessanter geweest mocht men onderzocht hebben hoeveel deelnemers een vooraf bepaald klinisch relevant (vb. 5%) gewichtsverlies bereiken. De extrapolatie van de resultaten wordt door een aantal factoren beïnvloed. Zo worden eetstoornissen vermeld als exclusiecriteria, terwijl obesitas

kan samengaan met eetstoornissen zoals eetbuien of boulimia nervosa (20). Daarnaast zijn de geïncorporeerde interventies zeer heterogeen. Het gaat zowel om (online) zelfmonitoring van gewicht in combinatie met bezoeken aan huisarts, diëtist, verpleegkundige of andere als om groeps- of individuele sessies op regelmatige tijdstippen, telefonische applicaties, online zelfhulp, online registratie, een brochure met 10 tips in combinatie met een eenmalig consult. De interventies verschilden dus sterk in format, inhoud, opvolging, intensiteit, en medium en/of persoon door wie de interventie aangebracht werd. Wat betreft intensiteit (aantal contactmomenten) en aanbrenner werden zoals hoger beschreven subgroepanalyses voorzien. Een sensitiviteitsanalyse met uitsluiting van twee studies met hypocalorische maaltijdvervangers was nuttig geweest. Tot slot moeten we ook nog vermelden dat de obesitas-epidemie als een complex maatschappelijk probleem benaderd moet worden en niet als een eenvoudig lineair probleem met vooral aandacht voor individuele gedragsverandering. Er blijken vandaag veel hinderpalen en weerstanden te bestaan om een maatschappelijke aanpak in praktijk te realiseren (21,22).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Duodecim-aanbeveling (2019), de behandeling van obesitas, beschikbaar op Ebpracticenet, beveelt leefstijladviezen aan als basis voor elke obesitasaanpak (19,20). De nadruk ligt hierbij in eerste instantie op het bekomen van duurzame gedragsverandering met gezonde voeding, afgestemd op de noden, voldoende lichaamsbeweging en eten met aandacht. Eetexpert.be beveelt in zorgpaden en draaiboeken aan om te focussen op een gezonde leefstijl in plaats van op gewicht. Zij geven hierbij ook veel aandacht aan het belang van emotioneel welbevinden (23).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse van RCT's toont aan dat leefstijlinterventies aangeboden in de eerstelijnspraktijk tot een beperkt, maar statistisch significant gewichtsverlies kunnen leiden na één jaar. Het vraagt wel een intensieve aanpak met minstens 12 contacten en gemotiveerde patiënten die het programma volhouden. Het effect neemt af met de tijd, maar blijft tot 2 jaar nadien statistisch significant. Deze review is van matige kwaliteit en komt tot gelijkaardige resultaten als eerdere meta-analyses over dit onderwerp.

**Referenties:** zie website

# Op mindfulness gebaseerde stressreductie als behandeling voor migraine?

## Referentie

Wells RE, O'Connell N, Pierce CR, et al. Effectiveness of mindfulness meditation vs headache education for adults with migraine: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:317-28. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7090

## Duiding

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker Vlaams Expertisecentrum Suïcidepreventie  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Is op mindfulness gebaseerde stressreductie werkzamer dan hoofdpijneducatie voor de behandeling van migraine bij volwassenen?

## Achtergrond

Migraine treft wereldwijd 14-15% van de bevolking en betekent een aanzienlijke gezondheidslast (1-3). In 2012 bespraken we een RCT omtrent de effectiviteit van gedragstherapie bij frequente migraineaanvallen. Uit de resultaten bleek dat gedragstherapie in combinatie met een bèta-blokker het aantal migraineaanvallen meer deed dalen dan placebo, een bèta-blokker in monotherapie of alleen gedragstherapie (4,5). Het belang van een multidisciplinaire aanpak werd hiermee geïllustreerd. Op mindfulness gebaseerde stressreductie combineert technieken uit mindfulnessmeditatie en yoga. De focus ligt hierbij op bewuster door het leven gaan en zintuiglijke sensaties opmerken zonder hier een oordeel over te vellen (6). Aangezien stress de meest voorkomende trigger is voor migraine, kan op mindfulness gebaseerde stressreductie voor deze aandoening een interessante behandeling zijn (7). Op mindfulness gebaseerde stressreductie werd voor verschillende chronische pijnandoeningen gelinkt aan verbeteringen op vlak van pijn, levenskwaliteit en mentaal welbevinden (8-11). Ook in een eerdere duiding van Minerva kwam mindfulnessmeditatie aan bod in het kader van chronische pijn (12,13). In de besproken open-label RCT zag men met mindfulnessmeditatie net na de behandeling geen, maar 6 maanden na het stoppen van de behandeling wel, een sterkere afname van pijn en invloed van pijn op het functioneren in vergelijking met pijneducatie.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: volwassenen ( $\geq 18$  jaar) met een diagnose van migraine (op basis van de International Classification of Headache Disorders (ICHD)-2 criteria) sinds  $\geq 1$  jaar, die 4 tot 20 migrainedagen per maand hebben en kunnen deelnemen aan 8 wekelijkse live sessies
- exclusiecriteria: reeds regelmatige deelname aan mind-bodyoefeningen (mindfulness, yoga en dergelijke), instabiele medische/psychiatrische toestand, ernstige klinische depressie (PHQ-9  $> 20$ ), niet-migrainegerelateerde chronische hoofdpijn, hoofdpijn door overmatig gebruik van pijnmedicatie, huidige of geplande zwangerschap, nieuwe medicatie voor migraine opgestart binnen de 4 weken, niet in staat om gedurende de duur van de studie volgens een vast schema medicatie in te nemen, niet voltooiën van hoofdpijndagboek bij begin van de studie, afwezigheid van pijninschatting voor schadelijke stimuli ( $49^{\circ}\text{C}$ )
- uiteindelijk includeerde men 89 Amerikaanse deelnemers, in hoofdzaak vrouwen (92%), met een gemiddelde leeftijd van 43,9 jaar (SD 13); gemiddeld was er een voorgeschiedenis van 24 jaar (SD 13 en 14) met migraine en waren er gemiddeld 7,3 (SD 2,7) migrainedagen/maand; 40% van de deelnemers uit de interventiegroep en 71% uit de controlegroep kreeg een profylactische behandeling, waarbij respectievelijk 24% en 50% dagelijks profylactische medicatie innam; 91% in de interventiegroep en 82% in de controlegroep gebruikte acute medicatie.

## Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen die elk 8 wekelijkse live sessies van 2 uur kregen (14):

- interventiegroep (n=45): kreeg op mindfulness gebaseerde stressreductie, bestaande uit een combinatie van mindfulness en yogatechnieken; hierbij wordt aangeleerd om bewust te zijn in het hier en nu, en zintuiglijke waarnemingen zonder oordeel te benaderen; dit bereikte men aan de hand van discussies (voorbeeld over verschillende aspecten van stress, bewustzijn, aanpassen, ...), oefeningen (voorbeeld body scan, ademhalingsoefeningen, specifieke meditaties, yoga oefeningen,...) en gesprekken (voorbeeld over loslaten, vertrouwen, aanvaarding, communicatiestijlen,...); participanten kregen ook audio-fragmenten (begeleide meditatie) en werden aangemoedigd om minstens 5 dagen per week een halfuur te oefenen; daarnaast werd gestimuleerd om de geleerde technieken in het dagelijkse leven toe te passen
- controlegroep (n=44): kreeg informatieve lessen met ruimte voor vragen en discussie over hoofdpijn (types, prevalentie, symptomen), pathofysiologie, triggers, stress en mogelijke behandelingen, secundaire hoofdpijn, overmatig medicatiegebruik, impact van levensstijl en hormonen, en impact op mentaal welzijn en relaties
- deelnemers uit beide groepen mochten acute en onderhoudsmedicatie op een stabiele manier verderzetten tijdens de duur van de studie
- follow-up gebeurde via een dagelijks online hoofdpijndagboek (registratie van aanwezigheid, duur, intensiteit, onaangenaamheid, symptomen en medicatiegebruik).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in aantal migrainedagen/maand; migrainedagen werden gedefinieerd als aantal dagen met matige tot ernstige hoofdpijn (6-10 op een VAS-schaal van 0 tot 10) gedurende >4u of behandeld met acute medicatie
- secundaire uitkomstmaten: hoofdpijnfrequentie, -duur, -intensiteit en onaangenaamheid (via hoofdpijndagboek); hoofdpijn gerelateerde invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastrofen van pijn, depressie, angst, mindful zijn (via gevalideerde online zelfrapportagevragenlijsten bij de start, na 12, 24 en 36 weken; experimenteel geïnduceerde pijnintensiteit (affectieve pijn) en onaangenaamheid (zintuiglijke pijn) (gemeten aan de hand van Kwantitatief Sensorisch Testen (QST)\*)
- therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid
- ongewenste effecten, bevraagd en bijgehouden bij elk bezoek (op 12, 24 en 36 weken)
- multivariaat lineair mixed model
- aangepaste (minstens 1 les en minstens 1 hoofdpijndagboek ingevuld) intention-to-treat-analyse met multiple imputatie voor ontbrekende gegevens
- sensitiviteitsanalyses: 1) assumptie dat er tijdens dagen met ontbrekend hoofdpijndagboek geen hoofdpijn was; 2) alleen gebruik van volledige gegevens (zonder imputatie) om de gemiddelde hoofdpijnfrequentie te berekenen; 3) aangepast model voor gebruik van profylactische behandeling.

\* Hierbij worden koude- en warmteprikkels toegediend (<50°C) die op een VAS-schaal worden gescoord door deelnemers als 'geen pijngevoel' tot 'meest intense pijn denkbaar' en 'totaal niet onaangenaam' tot 'meest onaangenaam denkbaar'.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat: geen significant verschil tussen beide groepen (p=0,50) na 12 weken (interventiegroep -1,6 migrainedagen per maand met 95% BI van -0,7 tot -2,5 versus controlegroep -2,0 migrainedagen per maand met 95% BI van -1,1 tot -2,9) en evenmin na 24 en 36 weken
- secundaire uitkomstmaten:

- statistisch significante verbetering in de interventiegroep versus de controlegroep voor invaliditeit (gemiddeld verschil van 5,92 met 95% BI van 2,8 tot 9,0;  $p < 0,001$ ), levenskwaliteit (gemiddeld verschil van 5,1 met 95% BI van 1,2 tot 8,9;  $p = 0,01$ ), zelfredzaamheid (gemiddeld verschil van 8,2 met 95% BI van 0,3 tot 16,1;  $p = 0,04$ ), catastroferen van pijn (gemiddeld verschil van 5,8 met 95% BI van 2,9 tot 8,8;  $p < 0,001$ ), depressieve symptomen (gemiddeld verschil van 1,6 met 95% BI van 0,4 tot 2,7;  $p = 0,008$ )
- statistisch significante daling van experimenteel geïnduceerde pijnintensiteit in de interventiegroep versus de controlegroep (daling van 36,3% met 95% BI van 12,3% tot 60,3% versus stijging van 13,5% met 95% BI van -9,9% tot 36,8%;  $p = 0,004$ ), alsook van onaangenaamheid (daling van 30,4% met 95% BI van 9,9% tot 49,4% versus stijging van 11,2% met 95% BI van -8,9% tot 31,2%;  $p = 0,005$ ) op 36 weken
- geen significante verschillen tussen beide groepen voor hoofdpijnfrequentie, hoofdpijnduur, intensiteit of onaangenaamheid
- geen significante verschillen tussen beide groepen voor angst of mindful zijn
- therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid:
  - deelnemers hadden gemiddeld 7/8 lessen bijgewoond in beide groepen (interventiegroep 84% minstens 5/8, controlegroep 82% minstens 5/8)
  - geen significant verschil in therapeutische relatie tussen beide groepen
  - hogere programma tevredenheid in interventie- versus controlegroep (28,4 (SD 3,3) versus 25,1 (SD 5,1),  $p = 0,001$ ).

### **Besluit van de auteurs**

Op mindfulness gebaseerde stressreductie deed het aantal migrainedagen per maand niet meer dalen dan hoofdpijneducatie. In beide groepen zag men een vergelijkbare daling. Op mindfulness gebaseerde stressreductie verbeterde echter wel invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastroferen van pijn en depressieve symptomen tot 36 weken follow-up. De verminderde experimenteel geïnduceerde pijn bij op mindfulness gebaseerde stressreductie duidt mogelijk op een verschuiving in pijnbeoordeling. Concluderend kan op mindfulness gebaseerde stressreductie helpen bij het behandelen van de globale ziektelast bij migraine. Er is echter een grotere, meer sluitende studie nodig om deze resultaten verder te onderzoeken.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd gefinancierd door een subsidie van het Sharon S. Keller Chronic Pain Research Program, alsook door het National Center for Complementary and Integrative Health.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Twee auteurs kregen subsidies van de National Institutes of Health tijdens de uitvoering van het onderzoek; één auteur ontving persoonlijke vergoedingen van GlaxoSmithKline, Eli Lilly en StatReviewer buiten deze studie.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee studiearmen is methodologisch correct uitgevoerd. Men stratificeerde bij de randomisatie voor baseline hoofdpijnfrequentie (4-9 dagen/maand=laag, 10-20/maand = hoog) en men zorgde voor concealment of allocation. De op mindfulness gebaseerde stressreductie werd in deze studie uitgevoerd volgens een eerder gepubliceerd protocol (6). De onderzoekers, data-analisten en uitvoerders van de kwantitatief sensorische testen waren geblindeerd. Rapportering gebeurde volgens de CONSORT-richtlijnen voor rapportering van RCT's.

Rekrutering van de deelnemers gebeurde via meerdere kanalen, namelijk in een groot academisch medisch centrum voor tertiaire zorg (via flyers, brochures, presentaties,...), via het uitnodigen van



personen die aan eerder onderzoek hadden deelgenomen en de toestemming hadden gegeven om verder gecontacteerd te worden en via wijdverspreide advertenties (sociale media, lokale advertenties, krant, televisie, magazines,...). Bij de rekrutering beschreef men de behandelingen in beide studieroeperen als ‘lessen met informatie die kan helpen bij hoofdpijn, zonder gebruik van medicatie’. Op die manier trachtte men selectiebias van deelnemers met specifieke interesse in mindfulness te reduceren, om uiteindelijk deelnemers met interesse in en motivatie voor een niet-medicamenteuze behandeling maximaal te kunnen bereiken. Door de gelijkaardige duur, format en groepsgrootte van beide behandelingen waren de deelnemers tot op zekere hoogte geblindeerd voor de studiegroep waaraan ze toegewezen waren. Dat beperkt performance en attrition bias. Men gebruikte vooraf bepaalde en verdedigbare in- en exclusiecriteria die werden nagegaan aan de hand van telefonische screening, individuele evaluatie door een neuroloog of gecertificeerd hoofdpijnspecialist en via een hoofdpijndagboek gedurende 4 weken. De uitkomstmaten (met uitzondering van de kwantitatief sensorische testen) evalueerde men met zelfrapportage via gevalideerde vragenlijsten.

### **Beoordeling van de resultaten**

De brede rekrutering, alsook het toelaten van medicatiegebruik tijdens de studie, faciliteert de extrapolatie van de resultaten. Ondanks de correcte randomisatie zien we toch een statistisch significant baselineverschil tussen beide groepen in profylactische behandeling (40% in de interventiegroep versus 71% in de controlegroep,  $p=0,01$ ) met een aanzienlijk verschil in dagelijks medicatiegebruik (24% in de interventiegroep versus 50% in controlegroep). De controlegroep ervaarde dus mogelijk al meer verbetering door de profylactische behandeling, wat kan geleid hebben tot een verdunning van het effect van de interventie versus de controle. Een sensitiviteitsanalyse die rekening hield met dit verschil leverde echter vergelijkbare resultaten op. Het aantal migrainedagen per maand werd als primaire uitkomstmaat geselecteerd. Voor hun steekproefberekening vertrok men van een verschil van 1,3 migrainedagen als klinisch relevante reductie, gebaseerd op een eerdere pilotstudie (15). Bij aanvang van de studie hadden de deelnemers gemiddeld 7,3 migrainedagen per maand. Een daling van 1,3 migrainedagen per maand zou dus overeenkomen met een daling van ongeveer slechts 18%. Ter vergelijking, bij medicatiegebruik wordt een daling van 50% in migrainedagen als een klinisch relevante reductie beschouwd (16,17). Deze richtlijn wordt trouwens ook aangewend in het kader van vergoedingsvoorwaarden voor profylactische behandeling in België. De International Headache Society daarentegen benadrukt dat het eindpunt van 50% daling niet gebruikt kan worden om te beoordelen of individuele patiënten een klinisch relevant effect ervaren (16,17). Vandaar dat het misschien nuttiger was geweest om het aantal personen in beide groepen met een vooraf bepaalde klinisch relevante verbetering te vergelijken. De klinische relevantie van de gevonden resultaten wordt trouwens niet verder besproken in het artikel. Dat is misschien ook niet verwonderlijk omdat het doel van op mindfulness gerelateerde aanpakken in eerste instantie niet bestaat uit symptoomreductie, maar wel uit het aanvaarden van en omgaan met symptomen. Uitkomstmaten gerelateerd aan levenskwaliteit, ervaren last en invaliditeit waren misschien relevanter geweest om te onderzoeken in deze studie.

Er werd in de studie ook gekeken naar therapeutische relatie, therapietrouw en -tevredenheid aan de hand van vooraf bepaalde criteria. Dat zijn belangrijke aspecten voor het inschatten van de bruikbaarheid van een behandeling in de praktijk. Therapietrouw en therapeutische relatie waren vergelijkbaar voor beide groepen. Er was minder tevredenheid over het programma in de controlegroep. Het is niet duidelijk wat hiervoor de verklaring zou kunnen zijn. Dit vraagt verder onderzoek.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de richtlijn ‘Migraine’ uit 2012 van Domus Medica op Ebpactienet wordt aanbevolen om gepaste niet-medicamenteuze maatregelen te zoeken en zelfzorg te stimuleren (18). Er wordt vermeld dat relaxatietherapie overwogen kan worden (GRADE 2C). Het farmacotherapeutisch kompas raadt aan om eerst een niet-medicamenteus beleid te bespreken, maar hierbij worden (mindfulness)meditatie en yoga niet concreet vermeld (19). De NHG raadt ook oefentherapie,

psychosomatische oefentherapie en gedragspsychologische interventies aan, maar spreekt evenmin expliciet over mindfulness (20).

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch correct uitgevoerde dubbelblinde RCT met twee studiermten toont geen effect van op mindfulness gebaseerde stressreductie op het aantal migrainedagen bij volwassenen met migraine, in vergelijking met een controlegroep die hoofdpijneductie kreeg. Men zag wel een verbetering in secundaire uitkomstmaten zoals invaliditeit, levenskwaliteit, zelfredzaamheid, catastroferen van pijn en depressieve symptomen na 36 weken. Ook werd experimenteel geïnduceerde pijn als minder intens en onaangenaam beoordeeld. Omdat we deze uitkomstmaten als relevanter kunnen beschouwen voor het effect van mindfulness bij migraine, is verder onderzoek met primaire focus op deze uitkomstmaten zeker nuttig.

**Referenties:** zie website



### Test-negatief case-control studies

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

In een test-negatief case-control (TNCC)-studie vergelijkt men in een groep van deelnemers die allemaal aan een bepaald klinisch syndroom (bijvoorbeeld een infectieus ziektebeeld) lijden en getest worden voor een bepaalde uitlokkende factor (of pathogeen), de positief geteste (cases) met de negatief geteste (controls) personen om de effectiviteit van een beschermende maatregel (zoals vaccinatie) te meten. Dit soort onderzoek verschilt met een gewone (**nested**) **case-control (CC)-studie** (1) vooral in de definitie van de controlegroep. In een gewone CC-studie bestaat de controlegroep immers uit personen die een bepaald klinisch syndroom NIET hebben. De kans op vertekening is in een gewone CC-studie groter dan in een TNCC-studie omdat men in een TNCC-studie de test-negatieve controlegroep en de test-positieve groep op eenzelfde manier rekruteert uit dezelfde populatie. Bovendien is een TNCC-studie gemakkelijker uit te voeren dan een klassieke prospectieve cohortstudie (2). Test-negatief case-control-studies worden dan ook meer en meer gebruikt om post-marketing de effectiviteit van vaccins te bepalen. Vooral influenza- en covid-19-vaccins komen hiervoor in aanmerking, maar deze methode gebruikte men eerder al voor rotavirus- en pneumococcenvaccins (2).

*Onder welke voorwaarden kan een test-negatieve case-control studie uitgevoerd worden?*

Een belangrijke voorwaarde is natuurlijk dat er een duidelijk klinisch syndroom kan gedefinieerd worden, dat ontegensprekelijk bepaalt wie getest dient te worden en wie niet. In de studies met het griepvaccin wordt bijvoorbeeld een acute respiratoire infectie (eerder in eerstelijnssetting) of een ernstiger verlopende lage luchtweginfectie (eerder in hospitaalsetting) als klinisch syndroom gekozen, waaraan specifieke symptomen en ziektekenen gekoppeld worden zoals bijvoorbeeld wel of geen koorts, hoest, aanwezigheid van crepitaties bij longauscultatie... om er maar enkele te noemen. Een TNCC-studie kan bijgevolg geen uitspraak doen over de effectiviteit van vaccins tegen asymptomatisch verlopende infecties en ook de setting waar de test wordt afgenomen is van belang om correct te kunnen extrapoleren.

Een tweede voorwaarde is dat er specifieke testen moeten gebruikt worden, die de aandoening (bijvoorbeeld een covid-19-infectie) duidelijk aantonen. Voor influenza en covid-19 beschikken we over een zeer specifieke PCR-test, zodat aan deze voorwaarde voldaan kan worden. Een test met lage sensitiviteit vormt een potentieel probleem wanneer het gaat om een weinig frequente aandoening omdat er in de test-positieve groep een gebrek aan deelnemers zou kunnen zijn om een betrouwbare uitspraak te doen over bijvoorbeeld het effect van een vaccin. Een minder gevoelige test zal daarentegen minder problematisch zijn wanneer de aandoening frequent voorkomt en wanneer men er bovendien vanuit gaat dat bij gevaccineerden en niet-gevaccineerden de gevoeligheid even laag is. Bij deze aanname kan men wel kanttekeningen maken. Een antigen (zelf)test is bij covid-19 bijvoorbeeld minder gevoelig dan een PCR-test, maar het aantal dagen dat de test positief kan zijn is ook korter in de gevaccineerde groep. Hierbij aansluitend is het dan ook belangrijk dat de test niet te lang na de start van de symptomen wordt afgenomen om een verschillende graad van vals-negatieve resultaten bij cases en controles te voorkomen. Ook wanneer men cases definieert als meer ernstige (complicaties van) aandoeningen zoals een opname op intensieve zorgen en/of sterfte kan het aantal vals-negatieve resultaten toenemen. Bij het aflijnen van een specifieke studieperiode is het bovendien ook belangrijk dat men kiest voor die periode dat er bewezen pathogeen circulatie is: dit is vooral van belang voor de respiratoire infecties, die in golven voorkomen zoals influenza, RSV, covid-19 (2).

Een derde voorwaarde is dat de vaccinatiestatus accuraat geregistreerd werd en dat de onderzoekers dit niet meer te hoeven achterhalen bij de geteste personen zelf, wat tot recall bias en misclassificatie bias zou kunnen leiden.

Zoals bij elk observationeel onderzoek kan er ook bij een TNCC studie vertekening optreden (1). Deze vertekening kan het gevolg zijn van de reden voor vaccinatie. Wanneer men met een vaccinatiecampagne bijvoorbeeld focust op de risicobevolking selecteert men gevaccineerden met een hogere kans op comorbiditeit die de immuniteit kan beïnvloeden. Ook kan er tussen de groep gevaccineerden en de groep niet-gevaccineerden een verschil optreden in de mate waarop men zich beschermt tegen infecties zoals bijvoorbeeld afstand bewaren, dragen van mondkapjes (3). Door stratificatie en het corrigeren voor cofactoren (via een regressievergelijking) proberen onderzoekers hieraan te verhelpen. Probleem is dat heel wat potentiële confounders niet (correct) in alle databanken worden geregistreerd: denk maar aan rookstatus en BMI.

Uit wat vooraf gaat, is het duidelijk dat een TNCC-studie die de effectiviteit van een vaccin wenst te onderzoeken alleen een uitspraak kan doen in het kader van een aandoening waarvoor medische hulp gezocht wordt. Maar, de kans dat een zieke contact zoekt met een zorgverlener kan gecorreleerd zijn met de vaccinatiestatus. Zowel gevaccineerden als niet-gevaccineerden kunnen meer of minder geneigd zijn om naar een arts te stappen en dit wegens verschillende redenen. Het is belangrijk dat de onderzoeker die bias tracht te achterhalen en ervoor probeert te corrigeren (3). Als een zieke persoon contact heeft met een zorgverlener, dan mag de kans dat die persoon getest wordt evenmin afhangen van vooringenomenheid van de zorgverlener. Deze zou zich kunnen laten leiden door de vaccinatiestatus, de ernst van de symptomen en/of comorbiditeit. Deze vorm van bias treedt vooral op als men in een TNCC-studie retrograad gebruik maakt van data die zijn verzameld in het kader van de opvolging van circulerende pathogenen/varianten, waarbij niet alle geïnfecteerde personen systematisch getest werden. Zo zullen peilartsen niet alle zieke patiënten testen vermits dit niet belangrijk is om meer te weten te komen over de circulerende pathogenen/varianten. Het is hierbij ook mogelijk dat men vooral de niet-gevaccineerden test omdat ervan uitgegaan wordt dat zij niet beschermd zijn tegen de pathogenen die men wil opvolgen.

Een juiste definitie van de controlegroep is ook van belang om valide uitkomsten te bekomen: de controlegroep kan bestaan uit diegenen die negatief testten op de onderzochte pathogeen/variant, maar waarbij er wel een andere variant, andere virale en/of bacteriële veroorzaker is aangetoond; of de controlegroep bestaat uitsluitend uit infecties zonder aantoonbare veroorzaker. De eerste groep is kleiner, maar specifiek en geniet de voorkeur wegens minder kans op selectiebias. In de tweede groep kunnen er immers ook personen met een COPD-exacerbatie, hartfalen, astma-aanval geïncludeerd worden. In de toekomst mogen we daarom ook bias verwachten in TNCC-studies die het effect van het influenzavaccin onderzoeken, wanneer de kans heel groot is dat iemand die gevaccineerd wordt tegen influenza ook een covid-19-vaccin krijgt toegediend. Door SARS-CoV-2-infecties uit de controlegroep te weren kan hieraan verholpen worden (2). Omgekeerd zal dit ook gelden voor studies die het effect van het covid-19-vaccin onderzoeken. Een van de assumpties bij TNCC-studies is dat de vaccinatie geen invloed heeft op de vatbaarheid (zowel negatief als positief) voor andere respiratoire infecties. Omdat in de test-negatieve controlegroep verschillende andere kiemen het infectieus syndroom kunnen veroorzaken, zou er al een groot en langdurig effect van één bepaalde kiem moeten optreden om de effectiviteit van het onderzochte vaccin (zoals influenza) op een substantiële manier te kunnen beïnvloeden (2).

## **Besluit**

In prospectieve observationele test-negatieve case-control-studies is een goede definitie van het klinisch syndroom en het gebruik van een specifieke test, naast het feit dat de beslissing tot testen niet afhangt van de vaccinatiestatus en dat er voldoende belangrijke confounders worden opgevolgd, bepalend om de gevonden resultaten als betrouwbaar en extrapolieerbaar te beschouwen. Deze studies kunnen alleen een uitspraak doen over een symptomatische aandoening waarvoor medische zorg gezocht en verkregen werd.

## Referenties

1. Michiels B. Voor- en nadelen van nested-case-control-onderzoek. *Minerva* 2016;15(4):105-6.
2. Chua H, Feng S, Lewnard JA, et al. The use of test-negative controls to monitor vaccine effectiveness: a systematic review of methodology. *Epidemiology* 2020;31:43-64. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001116
3. Ainslie KE, Shi M, Haber M, Orenstein WA. On the bias of estimates of influenza vaccine effectiveness from test-negative studies. *Vaccine* 2017;35:7297-301. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.107