



Inhoud februari 2024 volume 23 nummer 1

Duiding

- Risico van overgewicht of obesitas bij kinderen van moeders die ultrabewerkt voedsel consumeren?
Justine Diehl 2
- Tonsillectomie vermindert het aantal dagen met keelpijn bij volwassenen met recidiverende acute tonsillitis?
Jean-Paul Sculier 7
- SGLT2-inhibitoren: balans tussen werkzaamheid en veiligheid in gepubliceerde grootschalige studies?
Michel Vanhaeverbeek 11
- Werkzaamheid van metformine in het voorkomen van long covid bij niet-gehospitaliseerde patiënten met overgewicht? Te bevestigen!
Baudouin Denis 16
- Wat is het effect van een behandeling met nasale corticosteroïden bij kinderen met chronische rhinosinusitis op levenskwaliteit en lokaal microbioom?
Sophie Bragard 21

Risico van overgewicht of obesitas bij kinderen van moeders die ultrabewerkt voedsel consumeren?

Referentie

Wang Y, Wang K, Du M, et al. Maternal consumption of ultra-processed foods and subsequent risk of offspring overweight or obesity: results from three prospective cohort studies. *BMJ* 2022;379:e071767. DOI: 10.1136/bmj-2022-071767

Duiding

Justine Diehl, médecin de santé publique et médecine sociale
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Heeft de consumptie van ultrabewerkt voedsel door vrouwen een invloed op het risico van overgewicht of obesitas bij hun kinderen?

Achtergrond

Het groeiende aandeel van ultrabewerkt voedsel in de westerse voedingspatronen wordt beschouwd als een van de oorzaken van de toenemende prevalentie van obesitas bij kinderen. In de Verenigde Staten steeg tussen 2017 en 2018 het overgewicht bij kinderen met 16,1%, obesitas met 19,3% en ernstige obesitas met 6,1% (1). In een Belgische enquête naar de voedselconsumptie in 2014 bedroeg de prevalentie van overgewicht (en obesitas) bij kinderen van 3-5 jaar, 6-9 jaar, 10-13 jaar en 14-17 jaar respectievelijk 14, 16, 19 en 17% (2). De impact van ultrabewerkte voeding bij (toekomstige) moeders werd al eerder bestudeerd tijdens de zwangerschap en de kinderjaren/adolescentie (3-5). De combinatie van deze twee perioden was echter nog niet bestudeerd (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - longitudinale gegevens afkomstig van moeders en hun kinderen die respectievelijk deelnamen aan de respectieve onderzoeken Nurses' Health Study II (NHS II) en Growing Up Today (GUTS I en II)
 - cohort NHS II: 116 429 gediplomeerde verpleegkundigen tussen 25 en 42 jaar bij de start in 1989, met vragenlijsten over de medische voorgeschiedenis en de risicofactoren die men om de 2 jaar opstuurde tussen 1989 en 1991, en met een vragenlijst over voeding die om de 4 jaar werd opgestuurd vanaf 1991
 - cohort GUTS I: opgezet in 1996; 16 882 kinderen (van 8 tot 15 jaar) van de deelnemers aan NHS II beantwoordden een initiële vragenlijst over gezondheid en levenswijze; dat deden ze een keer per jaar tussen 1997 en 2001 en vervolgens eenmaal om de 2 jaar
 - cohort GUTS II: ook hier gaat het om de cohort NHS II waarin men vanaf 2004 een gegevensverzameling opzette in 2006, 2008, 2011 en vervolgens eenmaal om de 2 jaar; inclusie van 10 918 kinderen (van 7 tot 17 jaar)
- exclusiecriteria: ongelooftwaardige voedselconsumptie (minder dan 600 kcal per dag of meer dan 3 500 kcal per dag), zwangerschap gedurende de opvolging, ontbreken van lengte of gewicht van het kind bij inclusie, obese kinderen bij inclusie
- in totaal ging het om 19 958 moeder-kind-paren (45% jongens van 7 tot 17 jaar op het moment van registratie in de studie) met een mediane opvolging van 4 jaar (IQR 2 tot 5 jaar) tot de leeftijd van 18 jaar of het ontstaan van overgewicht of obesitas, waaronder een subgroep van 2 925 moeder-kind-paren met informatie over hun voedingspatroon vóór de zwangerschap.

Studieopzet

Prospectieve cohortstudie

- met analyse van de gegevens van 3 cohorten met gediplomeerde verpleegkundigen: NHS II, GUTS I en GUTS II
- 3 onderzoekers klasseerden onafhankelijk van elkaar de voeding in een van de 4 groepen van de NOVA-classificatie: groep 1 (weinig of niet bewerkt), 2 (kookingrediënten), 3 (bewerkte voeding), 4 (ultrabewerkte voeding); de studie richtte zich dus op de voeding in groep 4, waarbij het gaat om voedsel met meer dan 5 ingrediënten en dat een complexe industriële bewerking onderging, zoals voorbakken, hydrogenering (vetharding) en extrusie (kneden, opwarmen en samenpersen van voedsel in een vast formaat, zoals bijvoorbeeld een chocoladereep); bij uitblijven van consensus, werd de toewijzing bepaald door 3 voedingsdeskundigen, die zich baseerden op dieetonderzoeken, informatie over specifieke cohorten, en informatie van supermarkten; zie ook de studies die de classificatieprocedures voor cohorten NHS II en GUTS gedetailleerd bespreken (7,8)
- in de secundaire analyses verdeelde men ultrabewerkt voedsel in 9 subgroepen: brood en ontbijt; sauzen, kaas en broodbeleg; desserts met melkproducten; bereide ingevroren gerechten; zoute verpakte snacks; vlees en vleesvervangers; overige (likeuren en zuivelvrije room).

Uitkomstmeting

- primair eindpunt: ontstaan van overgewicht of obesitas bij kinderen en adolescenten, bepaald volgens **International Obesity Task Force (IOTF)-curves**
- secundaire eindpunten: incidentie van obesitas, BMI, geboortegewicht en somatotype van kinderen van 5 jaar
- relatief risico (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van het ontstaan van obesitas of overgewicht bij kinderen bepaalde men met een log-binomiaal multivariaat regressiemodel; de auteurs hebben het model aangepast aan de risicofactoren bij de moeder zoals leeftijd en etnische afkomst, rokersstatus, wel of geen overgewicht, aanwezigheid van een chronische aandoening, het hebben van een partner en het desgevallende opleidingsniveau van de partner, het gezinsinkomen, alsook risicofactoren bij het kind (geslacht, consumptie van ultrabewerkt voedsel, lichaamsbeweging en sedentaire tijd)
- om deze parameters over lange termijn te kunnen bestuderen gebruikte men voor de variabelen zoals totale calorie-inname, de AHEI-index (Alternative Healthy Eating Index) die de voedingskwaliteit scoort van 0 tot 100 en rekening houdt met bestanddelen die als gezond (bijvoorbeeld vruchten) en ongezond (koolzuurhoudende dranken, zout) beschouwd worden (9), consumptie van ultrabewerkt voedsel, BMI van de moeder, lichaamsbeweging en sedentaire tijd; met het gemiddelde van de intrede in het cohort tot het einde van de opvolging; voor de categorische variabelen gebruikte men de laatste beschikbare informatie vóór het einde van de follow-up.

Resultaten

- de consumptie van ultrabewerkt voedsel voor de 14 553 moeders van het cohort daalde licht van gemiddeld 6,71 +/- 3,0 porties per dag in 1991 tot 5,81 +/- 3,1 porties per dag in 2015; terwijl de consumptie van sommige types ultrabewerkt voedsel zoals brood en ontbijt, dranken, snoep en verpakte desserts was gedaald, nam de consumptie van desserts met zuivelproducten, van verpakte snacks, en ander ultrabewerkt voedsel (likeuren en zuivelvrije room) toe
- voor de 5 bestudeerde groepen van ultrabewerkt voedsel waren de leeftijd van de moeder op het moment van de bevalling (30,0 +/- 4,0 jaar), de BMI vóór de zwangerschap (22,1 +/- 3,3) en de leeftijd van de kinderen op het moment van inclusie (12,2 +/- 1,9 jaar) vergelijkbaar tijdens de groeiperiode van de kinderen
- wanneer de consumptie van ultrabewerkt voedsel door de moeder toenam, volgde ook een toenemende consumptie van koolhydraten, transvetzuren en natrium terwijl de consumptie van eiwitten en de globale voedingskwaliteit (geschat met AHEI) afnam; zo bleek ook dat wanneer de moeders meer ultrabewerkt voedsel aten, ook bij hun kinderen de consumptie van

ultrabewerkt voedsel toenam, terwijl de globale voedingskwaliteit (geschat met AHEI) daalde; deze trend zag men ook in de subgroepanalyse van de 2 790 moeders en 2 925 kinderen die tijdens de perinatale periode gevolgd werden

- na een mediane opvolging van 4 jaar zag men bij 2 472 kinderen (12%) overgewicht of obesitas ontstaan; de consumptie van ultrabewerkt voedsel bij moeders tijdens de opvoedingsperiode ging gepaard met een verhoogd risico van overgewicht of obesitas bij de kinderen; dit risico was 26% hoger bij moeders in groep 5 (met de hoogste consumptie van ultrabewerkt voedsel namelijk 12,1 +/- 2,4 porties per dag) dan in groep 1 (3,4 +/- 0,8 porties per dag) (RR 1,26 met 95% BI van 1,08 tot 1,47; p=0,001); ook zag men een hoger risico van obesitas en een verhoogde BMI bij de kinderen; de resultaten waren niet verschillend naargelang men de ontbrekende gegevens over de BMI wel of niet integreerde
- wat de subtypes van ultrabewerkt voedsel betreft, zag men dat voeding van het type brood en ontbijt onafhankelijk gecorreleerd was met het risico van overgewicht en obesitas bij kinderen (RR 1,10 met 95% BI van 1,06 tot 1,15); in gestratificeerde analyses vond men een positieve correlatie tussen ultrabewerkte voeding bij moeders en overgewicht/obesitas bij kleine jongens, oudere kinderen, kinderen met een normaal geboortegewicht, post-term geboren kinderen, kinderen geboren zonder complicaties of waarbij het gewicht overmatig toenam tijdens de zwangerschap bij niet obese moeders; er was geen statistisch significante heterogeniteit, wat suggereert dat het verband tussen de inname van ultrabewerkt voedsel bij de moeders en het vetgehalte van hun kinderen niet aanzienlijk verschilde naargelang de leeftijd, het geslacht, het geboortegewicht van de kinderen, de complicaties en de gewichtstoename tijdens de zwangerschap, de zwangerschapsleeftijd, en de BMI van de moeder
- een subgroepanalyse van 845 kinderen (8,9%) die rekening hield met de consumptie van ultrabewerkte voeding tijdens de perinatale periode (gedefinieerd als een jaar, minstens gedeeltelijk tijdens de zwangerschap) toonde geen correlatie aan tussen een hoger risico van overgewicht of obesitas wanneer men vrouwen in groep 5 (11,7 +/- 2,1 porties ultrabewerkte voedsel per dag) vergeleek met groep 1 (3,3 +/- 0,7 porties per dag) (RR 1,17 met 95% BI van 0,89 tot 1,53; p=0,07); suikerhoudende dranken (RR 1,08 met 95% BI van 1,01 tot 1,16) en desserts met melkproducten waren het sterkst gecorreleerd met het risico van overgewicht of obesitas bij kinderen (RR 1,08 met 95% BI van 1,01 tot 1,15); bij de moeders was er niet zoveel verschil tussen de voeding tijdens de perinatale periode en de opvoedingsperiode van de kinderen (Spearman's coëfficiënt van 0,46 (-0,1 +/- 3,1) porties per dag; p=0,001).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de consumptie van ultrabewerkt voedsel door de moeder tijdens de periode waarin kinderen worden opgevoed correleert met een verhoogd risico van het ontstaan van overgewicht of obesitas bij kinderen, onafhankelijk van de risicofactoren die verband houden met de levenswijze van kinderen. Er is nog aanvullend onderzoek nodig om deze resultaten te bevestigen en om meer inzicht te krijgen in de onderliggende biologische mechanismen en omgevingsfactoren. De resultaten wijzen op het belang van dieetaanbevelingen en programma's om de voeding te verbeteren bij vrouwen tijdens de vruchtbare leeftijd teneinde de gezondheid van hun kinderen te bevorderen.

Financiering van de studie

Het onderzoek werd gesteund door de NIH (National Institutes of Health) en wetenschappelijke verenigingen, zoals de American Gastroenterological Association, de American Cancer Society; de Crohn's and Colitis Foundation en het algemeen ziekenhuis Massachusetts General.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs heeft los van dit manuscript gewerkt als consultant voor Pfizer, Boehringer Ingelheim, Bayer Pharma AG. Deze instellingen waren niet betrokken bij de onderzoeksopzet, de verzameling, de analyse en de interpretatie van de gegevens en evenmin in het schrijven van dit artikel en de beslissing voor publicatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Met dit prospectieve cohortonderzoek kon men een groot aantal gegevens onderzoeken over het voedingspatroon van moeders en de nutritionele gezondheid van hun kinderen.

Er moeten echter enkele zwakheden onderlijnd worden. In de eerste plaats gebruikte men voor de primaire uitkomstmaat **declaratieve gegevens**. De auteurs gaven de vrouwen wel concrete aanwijzingen om zich te wegen en te meten: geen schoenen en zware kleding bij het wegen; rechtop staan, met de voeten vlak op de grond, zonder hoed of schoenen tijdens het meten. Er was echter geen instructie over het tijdstip (altijd op hetzelfde uur) van wegen, noch over het registreren van het al of niet nuchter zijn en zich al of niet in een premenstruele periode bevinden (waterretentie). Bij de secundaire uitkomstmaten lijkt het begrip somatotype op de leeftijd van 5 jaar geen betrouwbaar en gevalideerd meetinstrument te zijn voor de evaluatie van de voedingstoestand van kinderen. De onderzoekers toonden 8 verschillende pictogrammen en de deelnemers moesten kiezen welk hiervan het meeste leek op dat van hun kind. Noch een afbeelding, noch informatie hierover is beschikbaar. De socio-economische status is een belangrijke risicofactor voor obesitas. Hier hebben de auteurs echter geen rekening mee gehouden. Zo werd het opleidingsniveau en het inkomen van de vrouwen niet in rekening gebracht (we weten wel dat het bij aanvang ging om gediplomeerde verpleegkundigen, maar het is mogelijk dat ze enkele jaren later geheel andere functies vervulden en inkomensniveaus bereikten), maar wel het studieniveau van hun eventuele partners, en het gezinsinkomen. Deze keuze lijkt ons niet optimaal want de socio-economische status van een gezin weerspiegelt niet noodzakelijk deze van de vrouw. Zo bleek uit een recente studie in Wallonië dat het inkomen van de vrouw 37,9% uitmaakte van het gezinsinkomen van heteroseksuele paren, en de verschillen waren het grootst bij paren met de laagste inkomens (dus in mindere mate bij paren met hogere inkomens) (10). Ook werd er geen rekening gehouden met borstvoeding als confounder. Nochtans is tegenwoordig alom bekend dat borstvoeding een beschermende factor is tegen obesitas bij kinderen (11). Met de informatie of de kinderen wel of geen borstvoeding hadden gekregen, had men het effect van de consumptie van ultrabewerkt voedsel in de resultaten hiermee kunnen aanpassen.

Bespreking van de resultaten

Deze analyse biedt relevante resultaten, die stroken met andere onderzoeken over dit onderwerp (12). De auteurs hebben veel moeite gedaan om de inname van ultrabewerkt voedsel te volgen over een lange periode, en zeer veel gegevens te verzamelen, zowel over de moeders als over de kinderen. We herinneren er echter aan dat cohortstudies tal van methodologische beperkingen hebben ten opzichte van dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studies. Bovendien kan men door de aard van het cohort (gediplomeerde verpleegkundigen die verondersteld worden kennis te hebben over en belangstelling te hebben voor gezondheid) en door het feit men te weinig aandacht had voor de socio-economische status, de huidige waargenomen resultaten niet veralgemenen. Het voorstel van de auteurs om voedingsaanbevelingen en bevolkingsprogramma's op te zetten, alleen gebaseerd op hun resultaten, moeten we dus nuanceren. In dit opzicht is het nuttig erop te wijzen dat het begrip van ultrabewerkt voedsel door sommige wetenschappers nog als een immatuur begrip beschouwd wordt, wegens de moeilijkheid om sommige voedingsmiddelen onder te brengen in de NOVA-classificatie (13). Daardoor is deze classificatie nog niet geschikt voor solide epidemiologische studies en de uitwerking van bevolkingsprogramma's op basis van de resultaten. Volgens een rapport van de Franse Assemblée Nationale, oordeelde het Spaanse agentschap voor voeding en voedselveiligheid op Europees niveau dat *"de gezondheidsimpact van de consumptie van ultrabewerkt voedsel meer een gevolg zou zijn van slechte voedingsgewoonten in plaats van een bewijs van de schadelijke rol die de graad van bewerking heeft"* (14). Gezien echter het probleem van obesitas bij kinderen, lijkt het moeilijk om te wachten met mogelijke acties tot we beschikken over overtuigende wetenschappelijke gegevens. Er bestaan reeds collectieve programma's, die inwerken op de algemene obesogene omgeving. De meest bekende is de 'NutriScore®'. Dit is een logo op het etiket van industriële producten met 5 categorieën van A tot E, in functie van hun voedingswaarde. Deze

score richt zich echter op te vette, te zoute en te zoete voeding, en niet specifiek op ultrabewerkt voedsel, hoewel de producten in de categorieën van C tot E (dus met de laagste scores) wel vaker ultrabewerkt blijken te zijn (15).

Aangezien voeding ook een cultureel en sociaal verschijnsel is, zouden sociale marketingprogramma's voor de samenleving interessant kunnen zijn. Wel moet nog worden aangetoond in hoeverre het relevant is om de boodschap alleen te richten naar vrouwen op vruchtbare leeftijd, aangezien eetgewoonten verankerd zijn in het globale leven van een individu en zijn naaste omgeving. In de eerstelijnszorg kan het efficiënt zijn om tijdens raadplegingen die gericht zijn op de gezondheid van vrouwen (anticonceptie, zwangerschap, en andere) voedingspatronen op te sporen die rijk zijn aan ultrabewerkt voedsel en meer specifiek waarbij veel ultrabewerkt brood en ultrabewerkt voedsel bij het ontbijt gegeten wordt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De klinische praktijkrichtlijnen over voeding bij zwangere vrouwen vermelden niets specifiek over ultrabewerkt voedsel. In Frankrijk vermeldt de in 2022 herziene versie van de aanbevelingen van het PNNS (nationaal programma voor gezonde voeding), uitgegeven door het nationale agentschap voor voedselveiligheid, leefmilieu en werk (ANSES), de consumptie van suikerhoudende dranken. Het ANSES meldt dat er 'mogelijk' een verband bestaat tussen de inname van suikerhoudende dranken en gewichtstoename bij kinderen. Het ANSES beveelt zwangere vrouwen de consumptie aan van melkproducten, vruchten, groenten en vis, om de specifieke behoefte aan micronutriënten te dekken (ijzer, jodium, vitamine B9). Zonder zich te beperken tot vrouwen van vruchtbare leeftijd, wordt een vermindering met 20% van de consumptie van ultrabewerkt voedsel tussen 2018 en 2021 vooropgesteld. De Hoge Gezondheidsraad van België heeft het ook niet over ultrabewerkt voedsel als geheel, maar beveelt in haar 12 voornaamste voedingsadviezen aan om bewerkt vlees te beperken (fijne vleeswaren, bereid vlees, enzovoort) tot 30 g per week alsook dranken met toegevoegde suiker te vermijden ten gunste van water.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze prospectieve cohortstudie met gegevens van 3 cohorten van gediplomeerde verpleegkundigen (NHS II, GUTS I en GUTS II) toont aan dat de consumptie van ultrabewerkte voeding bij moeders waarschijnlijk gecorreleerd is met een hoger risico van overgewicht en obesitas bij kinderen. Hoewel deze resultaten nog door andere studies moeten bevestigd worden, is er een gunstige risicobatenverhouding van voedingseducatie bij toekomstige en jonge moeders, wat echter nog verder onderzocht moet worden door methodologisch correct opgezette studies.

Referenties zie website

Tonsillectomie vermindert het aantal dagen met keelpijn bij volwassenen met recidiverende acute tonsillitis

Referentie

Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023;401:2051-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00519-6

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met recidiverende acute tonsillitis de klinische doeltreffendheid (op het vlak van vermindering van het aantal dagen met keelpijn) en de kosteneffectiviteit van tonsillectomie versus een conservatieve behandeling?

Achtergrond

Zoals in 2015 reeds aangehaald in een duiding van Minerva van een Cochrane systematische review, is de chirurgische verwijdering van de keelamandelen, met of zonder adenoïdectomie, een vaak uitgevoerde ingreep bij patiënten met frequent recidiverende tonsillitis. Het nut van deze ingreep bij zowel kinderen als volwassenen blijft echter controversieel. We concludeerden dat een tonsillectomie met of zonder adenoïdectomie, vergeleken met een afwachtend beleid, de duur van de keelpijn in het jaar na de ingreep met ongeveer 5 dagen vermindert (1,2). De risico's van tonsillectomie zijn zeldzaam, maar goed gedocumenteerd. Op basis van deze review konden we niet pleiten om aan kinderen en volwassenen met recidiverende en chronische tonsillitis bijna systematisch een tonsillectomie met of zonder adenoïdectomie voor te stellen. In 2023 publiceerden de Britten een gerandomiseerde studie over dit onderwerp bij volwassenen (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 16 jaar
 - voldoen aan de indicatie voor tonsillectomie volgens de Britse aanbevelingen, namelijk: episodes van keelpijn als gevolg van acute tonsillitis; met beperkingen in normaal functioneren; ≥ 7 episodes van klinisch significante keelpijn in het voorbije jaar of ≥ 5 in elk van de 2 voorbije jaren of ≥ 3 in elk van de 3 voorbije jaren.
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria: eerdere tonsillectomie; primaire respiratoire slaapstoornis; verdenking op maligniteit; aanwezigheid van tonsillolieten (amandelstenen); zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; bloedingsdiathese; antistollingstherapie
- in totaal werden 453 patiënten gerandomiseerd met een mediane leeftijd van 23 jaar (IQR 19-30), 355 (78%) vrouwen en 97 (21%) mannen.

Onderzoekopzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie ('NATTINA'), met 2 onderzoekarmen:

- tonsillectomie (n=233) versus conservatieve behandeling (n=220).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen met keelpijn gedurende de 24 maanden na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - TOI-14-score (Tonsil Outcome Inventory-14) gemeten bij aanvang en na 6, 12, 18 en 24 maanden; gecategoriseerd als 'mild' (0 tot 35), 'matig' (36 tot 48) of 'ernstig' (49 tot 70)
 - globale levenskwaliteit gemeten met de SF-12 (Short Form Survey) bij aanvang en na 6, 12, 18 en 24 maanden
 - aantal ongewenste gebeurtenissen
 - meningen en ervaringen van patiënten en medici over tonsillectomie en conservatieve behandeling
 - globale mortaliteit
 - economische evaluatie
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gedurende de follow-up van 24 maanden was het totale aantal dagen met keelpijn statistisch significant lager in de groep die onmiddellijk een tonsillectomie onderging (n=224) versus de conservatieve behandelgroep (n=205); **incidence rate ratio** of **IRR** 0,53 met 95% BI van 0,43 tot 0,65; $p < 0,0001$; gedurende de follow-up van 24 maanden hadden deelnemers die onmiddellijk een tonsillectomie ondergingen minder dagen keelpijn dan deelnemers in de conservatieve behandelgroep (mediaan 23 dagen (IQR 11-46) versus 30 dagen (14-65))
- secundaire uitkomstmaten:
 - de TOI-14-score verbeterde (verminderde) over 24 maanden in beide behandelgroepen, maar de daling was meer uitgesproken en sneller in de groep die onmiddellijk een tonsillectomie onderging versus de conservatieve behandelgroep (gemiddeld 4,3 (95% BI van 3,4 tot 5,3) bij 122 (55%) deelnemers versus 21,7 (18,5-24,9) bij 117 (50%) deelnemers na 12 maanden; gemiddeld 4,7 (2,9-6,4) bij 99 (42%) deelnemers versus 15,4 (12,0-18,8) bij 100 (45%) deelnemers na 24 maanden; $p < 0,0001$)
 - de SF-12 was hoger in de onmiddellijke tonsillectomiegroep gedurende de follow-up van 24 maanden
 - kosten (rekening houdend met de kosten van de deelnemers): tonsillectomie was minder duur dan de conservatieve aanpak (gemiddeld verschil £ 889 (95% BI van 40 tot 1,738)) en doeltreffender (gemiddeld verschil 0,12 QALY's (0,09-0,14))
 - 191 ongewenste gebeurtenissen werden gemeld bij 90 (39%) van de 231 deelnemers die een tonsillectomie ondergingen; ze werden beschouwd als gerelateerd aan de tonsillectomie, met bloedingen als meest voorkomend ongewenst effect (waargenomen bij 19% van de mensen die de ingreep ondergingen)
 - geen sterfgevallen waargenomen.

Besluit van de auteurs

Vergeleken met de conservatieve behandeling is onmiddellijke tonsillectomie klinisch doeltreffend en kosteneffectief bij volwassenen met recidiverende acute tonsillitis.

Financiering van de studie

Door het 'NIHR Health Technology Assessment programme'.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen conflicterende banden met de industrie gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee studie-armen, waarvan de statistische beslissingen moesten worden herzien vanwege rekruteringsproblemen. Het vooraf vereiste aantal patiënten dat gerandomiseerd moest worden, was aanvankelijk vastgelegd op 510 maar moest worden verminderd tot 444. Daardoor daalde de power van 90% naar 85% om het vooraf bepaalde verschil van 3,6 dagen voor de primaire uitkomstmaat te kunnen detecteren. De analyse werd volgens intention to treat uitgevoerd. In totaal beoordeelde men 4 165 patiënten in hoeverre ze geschikt waren voor deelname aan de studie. Er werden 3 712 patiënten geëxcludeerd, van wie de helft weigerde om deel te nemen. Men randomiseerde uiteindelijk 453 patiënten maar hiervan werden er 24 uit de analyse geweerd wegens gebrek aan gegevens over de primaire uitkomstmaat. Daardoor bleven er 429 patiënten over voor de intention-to-treat-analyse. Van de 220 patiënten die in de groep met conservatieve behandeling terecht kwamen, ondergingen er 57 uiteindelijk toch een tonsillectomie. De resultaten van de per protocolanalyse zijn consistent met deze van de intention-to-treat-analyse en de uitgevoerde sensitiviteitsanalyses waarbij men zich beperkte tot patiënten die de formulieren correct hadden ingevuld. Men vroeg niet aan artsen om gegevens te verzamelen tijdens de consultaties, maar wel aan de patiënten om wekelijks vragenlijsten in te vullen. Voor 115 (25%) van de 453 deelnemers ontvingen de onderzoekers geen volledige gegevens over keelpijn gedurende een totaal van 104 weken; 15 deelnemers (3%) verstrekten helemaal geen gegevens over keelpijn. Er was een groter responspercentage over keelpijn in de tonsillectomiegroep dan in de conservatieve behandelgroep: 144 (62%) versus 115 (53%) patiënten vulden de gegevens in over keelpijn gedurende 83 (80%) van de 104 weken.

Beoordeling van de resultaten

Dit is een zeer representatieve patiëntenpopulatie, gerekruteerd in Groot-Brittannië tussen 2015 en 2018. In plaats van recidiverende tonsillitis (angina) kozen de onderzoekers zelfgerapporteerde keelpijn zonder klinische diagnose als primaire uitkomstmaat. Bovendien kende men het aantal waargenomen gevallen van keelpijn tijdens de follow-up niet. Over twee jaar daalde het aantal dagen met keelpijn na een ingreep van 30 naar 23. We moeten opmerken dat veel patiënten weigerden om aan het onderzoek deel te nemen. Het is dus mogelijk dat patiënten met meer ernstige recidieven niet aan de studie hebben deelgenomen. Het ging om routinematige behandelingen. Wat de chirurgische behandeling betreft, werd de ingreep uitgevoerd door een chirurg die vaak, maar niet altijd, ervaren was. De conservatieve behandeling bestond uit zelfmedicatie (pijnstilling) en het ad hoc voorschrijven van antibiotica in de eerste lijn op de spoeddienst in geval van ernstige tonsillitis, maar details hierover worden niet gerapporteerd. We weten evenmin hoeveel antibioticavoorschriften werden afgeleverd. Tonsillectomie blijkt kosteneffectief te zijn in het gezondheidszorgsysteem van het Verenigd Koninkrijk. De analyse hield rekening met zowel directe als indirecte kosten. Het zou interessant zijn om een soortgelijke studie uit te voeren in de context van de Belgische gezondheidszorg.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er zijn geen recente aanbevelingen over tonsillectomie bij volwassenen; alle beschikbare aanbevelingen hebben betrekking op kinderen (4). In 2013 raadde Prescrire tonsillectomie af omdat niet bewezen was dat de ingreep recidiverende tonsillitis voorkomt (5), wat in lijn lag met een duiding in Minerva van de Cochrane systematische review van 2014 (1,2). Beiden concluderen dat chirurgie de duur van de keelpijn, inclusief de postoperatieve pijn, met ongeveer 5 dagen vermindert in het jaar na de ingreep. Het gerandomiseerde Britse onderzoek bevestigt dit effect bij volwassenen.

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bevestigt dat onmiddellijke tonsillectomie in vergelijking met een conservatieve behandeling bij volwassenen het aantal dagen met keelpijn vermindert gedurende de twee jaar na de ingreep.

Referenties

1. Matthys J, De Meyere M. Vermindert (adeno)tonsillectomie het aantal episodes met tonsillitis en het aantal dagen met keelpijn? Minerva Duiding 15/10/2015.
2. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.pub3
3. Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023;401:2051-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00519-6
4. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. Amygdalectomie de l'enfant. Actualisation 2020 de la recommandation SFORL & CFC 2020. Available at: https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2021/11/Recommandation-SFORL-Amygdalectomie_2021.pdf
5. Prescrire Rédaction. Prévention des récurrences d'angine : pas d'amygdalectomie. Une balance bénéfices-risques défavorable, même en cas de récurrences très fréquentes. Rev Prescrire 2013;33:519-23.

SGLT2-inhibitoren: balans tussen werkzaamheid en veiligheid in gepubliceerde grootschalige studies?

Referentie

Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788-801. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en de veiligheid van SGLT2-inhibitoren bij patiënten met of zonder diabetes en chronische nierinsufficiëntie, hartinsufficiëntie en type 2-diabetes met hoog cardiovasculair risico op vlak van progressie van nierfunctie, ontstaan van acute nierinsufficiëntie en andere belangrijke uitkomsten?

Achtergrond

In 2015 oordeelden we in *Minerva* dat de verhouding tussen de voordelen en de risico's van type 2-natrium-glucose-cotransporter (SGLT2)-inhibitoren ongunstig is voor de behandeling van type 2-diabetes (1,2). In 2016 legden we de nadruk op een significante (onverwachte!) daling van de frequentie van cardiale gebeurtenissen bij type 2-diabetici die worden behandeld met gliflozines, en vooral wanneer er ook hartfalen aanwezig was (3,4). Op basis van een analyse van de secundaire eindpunten van hetzelfde onderzoek wezen we tevens in 2016 op een potentiële gunstige invloed op nierinsufficiëntie bij diabetici (5,6). Deze effecten zijn waarschijnlijk onafhankelijk van de langetermijnresultaten op de glykemie. De cardiale voordelen worden eerder toegeschreven aan het diuretische effect (osmotische diurese en natriurese (7); de natriurese houdt biologisch verband met het glycosurisch effect (8)). De natriurese zorgt ook voor een overmaat aan natrium ter hoogte van de proximale tubulus contortus en is mogelijk het onderliggende mechanisme van de waargenomen gunstige renale effecten (9). Een meta-analyse in 2021 (11 studies), waarin men diabetici en niet-diabetici afzonderlijk bestudeerde, toonde in beide groepen eenzelfde verbetering van het relatieve risico (RR) voor de samengestelde eindpunten van ziekenhuisopname voor hartfalen of cardiovasculair overlijden (10). De hier besproken studie evalueert de resultaten op vlak van progressie van nierlijden in de reeds gepubliceerde grootschalige studies bij diabetici en niet-diabetici behandeld met SGLT2-inhibitoren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens (11)

Geraadpleegde bronnen

- PubMed, Embase, tot 5 september 2022
- raadplegen van onderzoekers van geselecteerde studies in geval van ontbrekende gegevens.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - dubbelblinde RCT's die de werkzaamheid van SGLT2-inhibitoren vergelijken met placebo bij volwassenen ≥ 18 jaar
 - minstens 500 deelnemers per onderzoeksarm
 - follow-up van minstens 6 maanden
 - vooraf gespecificeerde uitkomstmaten voor effectiviteit en veiligheid

- exclusiecriteria:
 - cross-overstudies
- uiteindelijke selectie van 13 grootschalige studies waarvan:
 - 4 studies met diabetici met hoog cardiovasculair risico
 - 5 studies met patiënten met hartfalen
 - 4 studies met patiënten met chronische nierinsufficiëntie
 - de mediane opvolging was het langst voor de studies bij diabetici met hoog cardiovasculair risico (2,4 tot 4,2 jaar), intermediair voor de studies bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (1,3 tot 2,6 jaar) en het kortst voor de studies bij patiënten met hartfalen (0,8-2,2 jaar).

Bestudeerde populatie

- in totaal 90 409 deelnemers waarvan 74 804 diabetici (>99% type 2-diabetes)
- het aandeel patiënten met hartfalen varieerde naargelang de doelstellingen van de geïncludeerde studies: 100% voor studies over hartfalen, 10 tot 31% voor studies over nierinsufficiëntie, 10 tot 24% voor studies over diabetici met hoog cardiovasculair risico
- het percentage diabetici bedroeg 100% in studies over diabetes met hoog cardiovasculair risico, 45 tot 100% in studies over hartfalen, 46 tot 100% in studies over nierinsufficiëntie
- de gemiddelde eGFR bij aanvang bedroeg 74 tot 85 ml/min/1,73 m² in studies over type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, 51 tot 66 ml/min/1,73 m² in studies over hartfalen en 37 tot 56 ml/min/1,73 m² in studies over chronische nierinsufficiëntie.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten:
 - progressie van nierinsufficiëntie (= samengesteld eindpunt bestaande uit: daling van eGFR met meer dan 50% ten opzichte van de initiële waarde, start van dialyse of transplantatie, eGFR <15 of <10 ml/min/1,73 m² (naargelang de studie), overlijden door nierfalen)
 - episode van acute nierinsufficiëntie, gedefinieerd volgens de criteria van MedDRA.
 - samengesteld cardiovasculair eindpunt: cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen
- ongewenste effecten
- voorstelling van de resultaten met RR; de RR's worden met elkaar vergeleken zonder specifiek protocol
- analyse van de progressie van nierinsufficiëntie volgens oorzaak van nierlijden.

Resultaten

- toewijzing aan de studiearm met SGLT2-inhibitoren geeft in vergelijking met placebo de volgende resultaten voor nierinsufficiëntie:
 - progressie van nierinsufficiëntie (NI)

	aantal studies	gemiddelde initiële eGFR	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetici	12	67	739/40 041	1 020/33 489	0,62	0,56 tot 0,68
niet-diabetici	6	56	202/7 792	387/7 812	0,69	0,57 tot 0,82

RR: relatief risico

- acute nierinsufficiëntie (ANI)

	aantal studies	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetici	13	766/40 664	856/34 087	0,79	0,72 tot 0,88
niet-diabetici	6	155/7789	233/7811	0,66	0,54 tot 0,81

RR: relatief risico

- progressie van nierinsufficiëntie volgens oorzaak van nierlijden

Oorzaak van nierlijden	aantal studies	gemiddelde initiële eGFR	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in indexgroep	aantal gebeurtenissen /aantal deelnemers in placebogroep	RR	95% BI
diabetische nefropatie	4	46	368/9 797	572/9 755	0,60	0,53 tot 0,69
vasculaire nieraandoening	2	38	55/1 030	78/1 102	0,70	0,50 tot 1,00
glomerulaire aandoening	2	42	90/1 196	141/1 168	0,60	0,46 tot 0,78
andere nieraandoeningen	2	38	45/927	66/923	0,74	0,51 tot 1,08

RR: relatief risico

- heterogeniteit werd globaal geëvalueerd naar aan- of afwezigheid van diabetes en uiteenlopende nieraandoeningen; ook evalueerde men de invloed van de initiële nierfunctie met of zonder diabetes; een sensitiviteitsanalyse sloot de invloed van de initiële albumine/creatinine-verhouding uit
- ten opzichte van placebo verminderde toewijzing aan de groep met SGLT2-inhibitoren:
 - het risico van het samengestelde eindpunt cardiovasculair overlijden en ziekenhuisopname wegens hartfalen met 23% (RR 0,77 met 95% BI 95% van 0,74 tot 0,81); ongeacht de aanwezigheid van diabetes: 0,77 (0,73-0,81) bij diabetici en 0,79 (0,72-0,87) bij niet-diabetici; p=0,67 voor heterogeniteit
 - het risico van cardiovasculair overlijden met 14% (RR 0,86 met 95% BI van 0,81 tot 0,92) ongeacht de aanwezigheid van diabetes: 0,86 (0,80-0,92) bij diabetici en 0,88 (0,78-1,01) bij niet-diabetici; p=0,68 voor heterogeniteit
- de toewijzing aan de groep met SGLT2-inhibitoren leidde niet tot een verlaging van het risico van niet-cardiovasculaire sterfgevallen (0,94 (0,88-1,02)), ongeacht de aanwezigheid van diabetes
- de effecten op hartfalen of overlijden lijken niet te variëren naargelang de gemiddelde eGFR bij inclusie
- ongewenste effecten: één keto-acidose bij niet-diabetici behandeld met SGLT2-inhibitoren (op 30 000 patiëntjaren); het absolute risico van amputaties was laag bij niet-diabetici; urineweginfecties (RR 1,08 met 95% BI van 1,02 tot 1,15) en schimmelinfecties in de genitale regio (RR 3,57 met 95% BI van 3,14 tot 4,06) werden niet afzonderlijk bestudeerd in de groepen met en zonder diabetes.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat naast de gunstige cardiovasculaire effecten, die men reeds had waargenomen bij sommige niet-diabetici na behandeling met SGLT2-inhibitoren (10), deze meta-analyse ook argumenten aanbrengt dat SGLT2-inhibitoren het natuurlijke beloop van nierlijden beïnvloeden, niet alleen bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, maar ook bij niet-diabetici, hetzij met een chronische nieraandoening, hetzij met hartfalen, en dit ongeacht de aard van het nierlijden of de glomerulaire functie.

Financiering van de studie

We merken op dat dit werk gefinancierd werd door de overheid of het mecenaat, maar alle geïncludeerde studies werden gefinancierd door de farmaceutische industrie.

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige leden van de Collaboratieve Groep zijn werknemer in de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Vanuit methodologisch standpunt onthouden we dat deze systematische review als doel had het beschikbare bewijs voor SGLT2-inhibitoren van reeds beschikbare grootschalige studies samen te brengen. Dat impliceert dat de bestudeerde populaties heterogeen zijn en de eindpunten alleen coherent zijn voor de oorspronkelijke studies. De huidige analyse is een aanvulling op de meta-analyse van 2021 die de cardiovasculaire effecten onderzocht (10). Deze meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens (of collaboratieve meta-analyse) vertoont enkele methodologische zwaktes. De auteurs hebben de PRISMA-aanbevelingen niet strikt opgevolgd. Slechts één onderzoeker selecteerde de geïncludeerde studies. Er werden slechts 2 databases geraadpleegd. De in- en exclusiecriteria zijn wel coherent, maar sluiten kleinschalige studies uit. De grijze literatuur is niet geraadpleegd. Taalrestrictie is niet gepreciseerd, maar we veronderstellen dat de auteurs zich hebben beperkt tot Engelstalige publicaties. Het risico van bias is laag in de geselecteerde studies. Twee onderzoekers evalueerden onafhankelijk van elkaar de methodologische kwaliteit met de RoB-2 tool van de Cochrane Collaboration. Bij meningsverschillen streefde men naar een consensus. De bestudeerde moleculen zijn canagliflozine (N=2), dapagliflozine (N=4), empagliflozine (N=4), sotagliflozine (N=2) en ertugliflozine (N=1). Er moet zeker onderlijnd worden dat de onderzoekers opmerkelijk werk hebben verricht door individuele gegevens van originele studies te verzamelen teneinde correct te kunnen antwoorden op de onderzoeksvraag.

Bespreking van de resultaten

Door de selectie van 3 studiegroepen met patiënten die verschillen op vlak van renaal lijden, sommige met 100% diabetici, andere zonder verdeling op vlak van diabetes, wissen de auteurs de randomisatie voor dit eindpunt uit. Zelfs als is de heterogeniteit op vlak van diabetes niet significant, blijft het risicovol om de relatieve risico's (RR's) van de meta-analyse te vergelijken. Ook de veralgemening van de resultaten naar alle vormen van nierinsufficiëntie, ongeacht de oorzaak, is riskant. De RR's zijn immers alleen significant voor diabetische nefropathie en voor niet-diabetische glomerulaire aandoeningen. Bovendien dragen slechts twee studies bij aan de analyse van niet-diabetische nierziekten (12,13). Voor één van deze studies (dapagliflozine) werden alleen patiënten met albuminurie gerekruteerd (albumine/creatinine-ratio tussen 200 en 5 000) (12). Voor de tweede studie is het effect van empagliflozine niet significant in één subgroepanalyse bij patiënten zonder albuminurie (13,14).

Tot slot gebruiken de meeste patiënten in de studies ACE-remmers of sartanen (12,13). Een subgroepanalyse (13) toont aan dat empagliflozine niet doeltreffend is in afwezigheid van ACE-remmers/sartanen. Deze argumenten verzwakken de veralgemening die de auteurs maken in hun conclusie. Bij niet-diabetici met nierinsufficiëntie schatte men de gemiddelde winst voor 1 000 patiënten die een jaar lang werden behandeld in op 15 patiënten zonder toename van de

nierinsufficiëntie en het vermijden van 5 acute episodes van nierinsufficiëntie, zonder risico van keto-acidose of amputatie. Het risico op urineweginfectie of schimmelinfectie moet als identiek worden geïnterpreteerd bij diabetici en niet-diabetici. Alle geïncludeerde studies werden gepubliceerd in slechts één tijdschrift (NEJM). Een nauwkeurige analyse van de gegevens laat toe om te besluiten dat alleen dapagliflozine en empagliflozine doeltreffend zijn met voldoende bewijskracht bij patiënten met chronisch nierlijden en albuminurie, waarvan de GFR zich tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² bevindt, en behandeld worden met ACE-inhibitoren of sartanen. Dat gaat gepaard met een gunstige risico-batenverhouding. Wat de resultaten voor de cardiovasculaire eindpunten betreft, is alleen het samengestelde eindpunt (cardiovasculair overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen) significant bij diabetici en niet-diabetici. De onafhankelijkheid van dit resultaat ten opzichte van de initiële nierfunctie is niet getest.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De tot op heden gepubliceerde richtlijnen voor de praktijk voor niet-diabetici met chronische nierinsufficiëntie zijn restrictief:

- AP-HP beveelt dapagliflozine aan als behandeling van chronische nierinsufficiëntie tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m² en een verhouding albumine/creatinine-verhouding tussen 200 en 5 000 (15)
- hetzelfde geldt voor NICE (16)
- BCFI beveelt dapagliflozine en empagliflozine aan bij een eGFR <60 ml met een verhouding albumine/creatinine >200 (17).

Besluit van Minerva

Deze meta-analyse met individuele patiëntgegevens brengt geen nieuwe elementen aan over het effect van SGLT2-inhibitoren op vlak van cardiovasculaire uitkomstmaten. Ze brengt daarentegen wel argumenten aan voor een verandering (i.e. een verbetering) in het natuurlijke beloop van de nierinsufficiëntie met SGLT2-inhibitoren (vooral dapagliflozine en empagliflozine) versus placebo bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, albuminurie en GFR tussen 25 en 75 ml/min/1,73 m², en bovendien onder behandeling met ACE-inhibitoren of sartanen, zowel bij diabetici met hoog cardiovasculair risico, als bij patiënten zonder diabetes hetzij met een chronische nieraandoening, hetzij met hartfalen. Dat effect is onafhankelijk van de aard van de nieraandoening of de glomerulaire functie. Vanwege de methodologische beperkingen is de vergelijking van de relatieve risico's niet betrouwbaar en is het gevaarlijk om te veralgemenen naar alle vormen van nierinsufficiëntie.

Referenties zie website.

Werkzaamheid van metformine in het voorkomen van long covid bij niet-gehospitaliseerde patiënten met overgewicht? Te bevestigen!

Referentie

Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:1119-29. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2

Duiding

Baudouin Denis, médecin généraliste, ancien formateur au CEBAM (Centre Cochrane belge).
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Voorkomt een vroege behandeling met metformine, ivermectine of fluvoxamine long covid bij volwassenen met overgewicht en acute covid-19 die ambulantly worden opgevolgd?

Achtergrond

Begin 2020, bij aanvang van de covid-19-pandemie, deed de internationale wetenschappelijke gemeenschap er, parallel met de zoektocht naar een vaccin en specifieke antivirale middelen, alles aan om de werkzaamheid te beoordelen van geneesmiddelen die al op de markt waren en mogelijk interessant konden zijn om deze aandoening te behandelen (anti-inflammatoire eigenschappen, antivirale activiteit in vitro of ex vivo, enzovoort). Minerva concludeerde reeds dat er een gebrek was aan robuuste gegevens om bij milde vormen van covid-19 het gebruik van inhalatiecorticosteroïden (1,2) of aspirine (3,4) aan te bevelen. Minerva kwam ook tot het besluit dat azitromycine (5,6), colchicine (7,8) en hydroxychloroquine (9,10) niet werkzaam waren. Het is in deze context dat Amerikaanse onderzoekers de hier geduide COVID-OUT-studie uitvoerden om de werkzaamheid na te gaan van metformine, ivermectine en fluvoxamine op het beloop van covid-19 (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - volwassenen van 30-85 jaar met BMI ≥ 25 , niet gehospitaliseerd, met symptomatische, niet-ernstige covid-19, recent ontstaan (begin <7 dagen) en bevestigd aan de hand van een PCR-test of antigeentest
 - patiënten van 75 jaar of ouder moesten een glomerulaire filtratiesnelheid van >45 ml/min. hebben
- exclusiecriteria: mensen die al een van de studiegeneesmiddelen hadden gebruikt of die reeds een behandeling voor covid-19 met noodtoestemming van de Amerikaanse Food and Drug Administration hadden gekregen
- van januari 2021 tot januari 2022 werden in totaal 1 431 patiënten geïncludeerd en gerandomiseerd; ze werden na inclusie gedurende 10 maanden opgevolgd; de meerderheid was geïnfecteerd met de Delta-variant van het virus en iets meer dan de helft had ten minste één dosis SARS-CoV-2-vaccin gekregen; van de 1 126 geanalyseerde patiënten bedroeg de mediane leeftijd 45 jaar (IQR 37-54), 83% was wit en 55% was gevaccineerd tegen SARS-CoV-2; de mediane BMI was 29,8 kg/m² (IQR 27,0-34,2) en 548 (48,7%) van de 1 126 deelnemers hadden een BMI >30 kg/m².

Onderzoeksopzet

Multicenter RCT (zes universitaire centra in verschillende Amerikaanse staten), gecontroleerd versus placebo in parallelle groepen, en viervoudig geblindeerd (deelnemers, onderzoekers, zorgverleners en uitkomstbeoordelaars) voor alle deelnemers, behalve de statisticus

- opgezet volgens een 3x2-factorieel design waardoor de drie geneesmiddelen gelijktijdig bij dezelfde patiënten konden worden getest
- de deelnemers werden verdeeld in zes groepen (1:1:1:1:1) die elk twee verschillende producten kregen (metformine plus ivermectine, metformine plus fluvoxamine, metformine plus placebo, ivermectine plus placebo, fluvoxamine plus placebo, placebo plus placebo)
- interventies: metformine 1 500 mg/dag (14 dagen), ivermectine 430 µg/kg/dag (3 dagen), fluvoxamine 100 mg/dag (14 dagen)
- comparator: placebo
- patiënten werden gerekruteerd via e-mail en door advertenties op het internet of via affiches in de zes deelnemende centra; om te voldoen aan de barrièremaatregelen werd de studie uitgevoerd zonder fysiek contact, met behulp van bevestigingen via e-mail of smartphone, dagelijks gedurende de eerste maand en maandelijks gedurende de volgende negen maanden; de onderzoekers en beoordelaars moesten de antwoorden van de patiënten kunnen valideren door toegang te krijgen tot het elektronisch patiëntendossier dat door hun zorgverlener werd bijgehouden
- de resultaten werden geanalyseerd in drie parallelle groepen (metformine versus placebo, ivermectine versus placebo, fluvoxamine versus placebo); gemodificeerde intention-to-treat-analyse.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten met ernstige covid-19 op dag 14 van de follow-up (samengestelde uitkomstmaat: zuurstofsaturatie $\leq 93\%$ op de thuisoximeter, spoedopname, ziekenhuisopname of overlijden)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ernst van de symptomen tijdens de eerste 14 dagen van de follow-up
 - cumulatieve incidentie van long covid na 10 maanden follow-up.

Resultaten

- de resultaten van de studie werden in twee fasen gepubliceerd: een eerste publicatie in 2022 over de kortetermijnincidentie van ernstige covid-19 (12) en een tweede publicatie in 2023, waarover dit artikel gaat, over de langetermijnincidentie van long covid (11)
- de resultaten van de studie toonden een statistisch significante relatieve reductie van 41% van het risico van long covid bij patiënten die werden behandeld met metformine, met een absolute reductie van 4,1%, hetgeen leidde tot een NNT van 24 patiënten die men preventief moest behandelen om te voorkomen dat één van hen long covid ontwikkelde
- de resultaten toonden geen werkzaamheid bij patiënten die werden behandeld met ivermectine of fluvoxamine

Cumulatieve incidentie van long covid na 10 maanden follow-up				
	actieve groep	placebogroep	HR (95% BI)	p
metformine	6,3% (35/564)	10,4% (58/562)	0,59 (0,39 tot 0,89)	0,012
ivermectine	7,7% (29/378)	8,1% (29/361)	0,95 (0,57 tot 1,59)	n.s.
fluvoxamine	10,1% (30/298)	7,4% (22/297)	1,36 (0,78 tot 2,34)	n.s.

HR = hazard ratio = drukt het relatieve risico uit voor tijdreeksen; 95% BI=95% betrouwbaarheidsinterval.

- de resultaten van een subgroepanalyse suggereren dat de werkzaamheid van metformine veel hoger is bij niet-gevaccineerde patiënten dan bij gevaccineerde patiënten, en dat hoe eerder metformine wordt toegediend, hoe werkzamer het middel is.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met metformine het optreden van long covid met 41% vermindert bij patiënten met acute covid-19 die ambulante worden behandeld. Aangezien deze behandeling ruim beschikbaar, goedkoop en bewezen veilig is, voegen de auteurs eraan toe dat het dringend noodzakelijk is dat de gezondheidsautoriteiten de nodige stappen ondernemen om het gebruik van metformine in de behandeling van covid-19 te implementeren met het oog op het voorkomen van long covid.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door verschillende private stichtingen en overheidsinstellingen zoals het NIH (National Institute for Health, USA).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaarden geen belangenconflicten te hebben met farmabedrijven, behalve de tweede auteur die aangaf dat hij financiële steun had gekregen van verschillende bedrijven die weliswaar niet betrokken waren bij het op de markt brengen van de drie onderzochte producten

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De COVID-OUT-studie werd uitgevoerd volgens een kwalitatief uitmuntende en nauwkeurig gedocumenteerde methodologie:

- De randomisatie gebeurde aan de hand van een computerprogramma, per blok en gestratificeerd per centrum. Alle tabletten die nodig waren voor de behandeling werden geleverd in genummerde en ondoorzichtige verpakkingen, vooraf bereid in de centrale apotheek van het ziekenhuis en per expres naar de patiënt gestuurd zodat die binnen 24 uur met zijn behandeling kon beginnen.
- Viervoudige blindering van alle deelnemers (patiënten en hun zorgverleners, onderzoekers, beoordelaars), behalve de statisticus van de studie; deze blindering werd gehandhaafd tot het einde van de follow-up van de patiënten. De placebotabletten waren volkomen identiek aan die van hun respectieve actieve producten, zoals te zien is op de foto's in de bijlagen van de publicatie.
- De uitkomstmaat 'long covid' was niet opgenomen in het oorspronkelijke protocol en werd toegevoegd in de loop van de studie, namelijk in de vierde maand: het klinische concept van deze aandoening werd pas geleidelijk duidelijk in 2020, en de code U09-9 waarmee deze aandoening officieel werd erkend, werd pas in november 2021 opgenomen in de ICD-10-classificatie (13). Dit criterium werd beoordeeld op basis van vragenlijsten die vanaf de zesde maand van de follow-up maandelijks naar patiënten werden gestuurd: *"Heeft een zorgverlener u verteld dat u long covid had? Zo ja, welke zorgverlener en op welke datum?"* De beoordelende arts moest vervolgens de aanwezigheid van de diagnose en de begindatum ervan controleren in het elektronische dossier van de patiënt. Dat werd in 78% van de gevallen bijgehouden door de huisarts en in de overige gevallen door een specialist, spoedarts of kinesitherapeut. De auteurs veronderstelden heterogeniteit te wijten aan het gebrek aan precisie van de diagnose en de afwezigheid van controles op de betrouwbaarheid ervan. De definitie van long covid evolueerde immers voortdurend en verschilde in de loop van de studie van zorgverlener tot zorgverlener. Als gevolg daarvan was er aanzienlijke onzekerheid over de omvang van de geobserveerde incidentie van long covid. Dat had echter geen invloed op de resultaten over de werkzaamheid van de geteste producten in het voorkomen van long covid: er was geen reden om aan te nemen dat deze onzekerheid de actieve en controlegroepen anders zou hebben beïnvloed.
- Het studieprotocol werd gepubliceerd in het Clinical Trials-studieregister voor aanvang van de studie.

Helaas zijn er ernstige problemen met de analyse en de interpretatie van de resultaten:

- De analyse werd niet uitgevoerd volgens ITT (intention to treat): 1 431 patiënten werden gerandomiseerd in 2 groepen, met name metformine (n=718) en placebo (n=713), maar slechts 1 126 van hen vulden ten minste één vragenlijst in over het optreden van long covid en werden in de analyse van de resultaten opgenomen. Het uitvalspercentage van 21% is voornamelijk te wijten aan het feit dat de uitkomstmaat 'long covid' pas in een later stadium van de studie werd geïntroduceerd: heel wat patiënten weigerden toestemming te geven voor deze uitbreiding of verlieten de studie voordat ze de eerste vragenlijst in de zesde follow-upmaand hadden ingevuld. Hoe dan ook, een uitvalspercentage van meer dan 20% kan de resultaten ernstig vertekenen en het voordeel van randomisatie tenietdoen (14). Men kan zo immers niet langer garanderen dat de twee groepen van patiënten die werden geanalyseerd vergelijkbaar bleven op het vlak van mogelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van long covid. We moeten het niveau van bewijs dat uit deze studie voortvloeit bijgevolg beschouwen als dat van een niet-gerandomiseerde studie.
- De interpretatie van de resultaten is niet correct. Het betreft hier een positieve secundaire uitkomstmaat, terwijl de primaire uitkomstmaat geanalyseerd in de eerste publicatie negatief was: deze toonde geen statistisch significante vermindering van de progressie naar een ernstige vorm van de aandoening, noch voor metformine, noch voor ivermectine en fluvoxamine. In een dergelijk geval kunnen we de resultaten van de secundaire uitkomstmaat niet als voldoende betrouwbaar beschouwen en is het riskant om er definitieve conclusies uit te trekken, laat staan er een aanbeveling voor de klinische praktijk over te formuleren, zoals de auteurs wel doen. De resultaten moeten worden bevestigd door een studie die specifiek focust op deze uitkomstmaat (15-17). Door een misleidende presentatie van de resultaten werd dit probleem voor de lezer verborgen gehouden: nergens vermelden de auteurs de afwezigheid van werkzaamheid van metformine op de primaire uitkomstmaat. Integendeel, ze stellen in de discussiesectie van hun publicatie dat hun resultaten *"consistent zijn met die van de primaire uitkomstmaat, met een statistisch significante vermindering van 42% met metformine voor spoedopnames, ziekenhuisopnames en overlijden op dag 14"*. Deze bewering is onjuist en verwijst naar een secundaire analyse van een gewijzigde samengestelde uitkomstmaat, terwijl de resultaten van de oorspronkelijke primaire uitkomstmaat een statistisch niet-significante reductie van 16% lieten zien! Dit is een klassieke 'spinstrategie', zeer gebruikelijk in publicaties van RCT's met negatieve resultaten, en kan worden gezien als een beperkte vorm van fraude (18,19).

Beoordeling van de resultaten

Indien bevestigd, zal de werkzaamheid van metformine in het voorkomen van long covid bij patiënten met obesitas of overgewicht nog onderzocht moeten worden bij patiënten die uit de studie zijn geweerd of in de studie ondervetegenwoordigd waren: jonge volwassenen (<30 jaar), niet-wit, met een alcohol- of drugsverslaving (methadonbehandeling was een exclusiecriteria) of geïnfecteerd met de huidige SARS-CoV-2-stammen. Nog belangrijker is om na te gaan of deze werkzaamheid behouden blijft in een gevaccineerde populatie, gezien de huidige context van wijdverspreide vaccinatie en in het licht van de in de subgroepanalyse gesuggereerde verminderde werkzaamheid van metformine bij gevaccineerde patiënten. Een aantal observationele studies heeft tevens de werkzaamheid van anti-SARS-CoV-2-vaccinatie gesuggereerd in het voorkomen van long covid bij patiënten met acute covid-19 ondanks vaccinatie (20). Met andere woorden, het lijkt erop dat het anti-covidvaccin, naast het primaire doel om ernstige vormen van de aandoening, ziekenhuisopname en overlijden te voorkomen, ook de nog niet gevaccineerden beschermt tegen het ontwikkelen van long covid. Het is daarom mogelijk dat de bescherming geboden door metformine wordt opgeheven door de bescherming die het vaccin biedt. Hierover loopt momenteel een meta-analyse van de Cochrane Collaboration (21).

Welk vervolg moet deze studie krijgen? Het belangrijkste is om aan te tonen of metformine wel of niet moet worden aanbevolen bij deze patiënten, aangezien observationele studies opperen dat de vaccinatie op zich al een beschermend effect heeft en de subgroepanalyse suggereert dat metformine

geen extra bescherming biedt. Als dat het geval is, zou een studie bij niet-gevaccineerde patiënten zeer zinvol zijn. Valt deze positief uit, moet men er vervolgens goed over waken dat metformine niet wordt beschouwd als een alternatief voor het vaccin voor patiënten die vaccinatie weigeren! Artsen kunnen echter beter geïnformeerd zijn om de voordelen en risico's van de verschillende benaderingen met hun patiënten te bespreken.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Begin 2024 zijn er geen klinische praktijkrichtlijnen zoals NICE, NIH of HAS die specifiek een behandeling met metformine aanbevelen voor patiënten met obesitas of overgewicht met acute covid-19 met als doel long covid-19 te voorkomen.

Besluit van Minerva

De auteurs van deze methodologisch correct uitgevoerde COVID-OUT-studie concluderen dat het gebruik van metformine bij volwassenen met obesitas of overgewicht én covid-19 werkzaam is in het voorkomen van long covid. We hebben echter sterk voorbehoud ten aanzien van de analyse en de interpretatie van de resultaten; die doen twijfel rijzen over de conclusie of maken ze voorbarig. Er is nood aan een nieuwe studie die focust op het optreden van long covid als primaire uitkomstmaat, en die gebaseerd is op een nauwkeurige en gestandaardiseerde definitie van long covid.

Referenties zie website.

Wat is het effect van een behandeling met nasale corticosteroiden bij kinderen met chronische rhinosinusitis op levenskwaliteit en lokaal microbioom?

Referentie

Latek M, Lacwik P, Molinska K, et al. Effect of an intranasal corticosteroid on quality of life and local microbiome in young children with chronic rhinosinusitis: a randomized clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2023;177:345-52. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.6172

Duiding

Sophie Bragard, médecin généraliste
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een behandeling met nasale corticosteroiden bij patiënten van 4 tot 8 jaar met chronische rhinosinusitis op levenskwaliteit en lokaal microbioom?

Achtergrond

Chronische rhinosinusitis is een veel voorkomende aandoening van de bovenste luchtwegen, waaraan ongeveer één tiende van de Europese bevolking lijdt (1). Chronische inflammatie van de sinussen en het neusslijmvlies leidt tot symptomen die de levenskwaliteit van de patiënt kunnen aantasten (2,3). Het neusslijmvlies herbergt een groot aantal micro-organismen zoals schimmels, bacteriën en virussen. De voorbije jaren hebben tal van studies aangetoond dat zowel commensale micro-organismen als pathogenen een rol spelen in het ontstaan en het verloop van inflammatie van de slijmvliezen (4,5). Veel studies onderzochten de nasale dysbiose, maar de rol van nasale corticosteroiden hierin werd niet vaak bestudeerd. Een significante verbetering van de bacteriële diversiteit op andere plaatsen van het lichaam (huid, luchtwegen) is waargenomen in het kader van de behandeling van andere aandoeningen (eczeem, astma) met corticosteroiden (6,7). Een averechts effect werd echter ook vastgesteld (8). Volgens de huidige richtlijnen worden nasale corticosteroiden beschouwd als de eerstelijnsbehandeling voor chronische rhinosinusitis. Een langdurig gebruik vermindert volgens Ebpracticienet de slijmsecretie en verbetert de reukzin (niveau van bewijs C), maar kan ook aanleiding geven tot een uitdroging van de slijmvliezen (2). In een meta-analyse in 2011 toonde Cochrane een verbetering van alle symptomen van chronische rhinosinusitis onder een behandeling met intranasale corticosteroiden (bewijs van slechte kwaliteit), met weliswaar een verhoogd risico van epistaxis (bewijs van goede kwaliteit) (3). In 2014 duiden we in Minerva een systematische review van de Cochrane Collaboration met als conclusie dat een topische behandeling met corticosteroiden werkzaam is in vergelijking met placebo bij patiënten met chronische rhinosinusitis én poliepen (9,10). De werkzaamheid van nasale corticosteroiden is niet goed aangetoond bij kinderen en het effect op het microbioom is nog onbekend (11).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering gedurende 2 seizoenen (herfst-winter 2017/2018 en 2018/2019) in hetzelfde ziekenhuis
- inclusiecriteria: kinderen van 4 tot 8 jaar met een diagnose van chronische rhinosinusitis gesteld door een gespecialiseerde NKO-arts; de diagnostische criteria voor chronische rhinosinusitis waren in overeenstemming met de 2012 European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyp (EPOS) en omvatten de aanwezigheid van 2 of meer symptomen gedurende ten minste 12 weken, waarvan minstens 1 symptoom neusverstopping/neusobstructie/neuscongestie of neusloop (anterieur/posterieur), al dan niet met aangezichtspijn/druk of met hoest

- exclusiecriteria: voedselallergie met respiratoire symptomen; contra-indicatie voor rhinoscopie of contra-indicatie voor neusslijmvliesbiopsie; hypertrofie van de neusamandel waarbij meer dan 60% van de nasofarynx wordt ingenomen (bevestigd door endoscopie van de bovenste luchtwegen); immunodeficiëntie; astma-exacerbatie met nood aan systemische corticosteroiden; obesitas; blootstelling aan tabaksrook; andere chronische aandoeningen; aandoeningen die de evaluatie en de uitvoering van de studie zouden kunnen beïnvloeden volgens een onderzoeker; gebruik van nasale corticosteroiden in de voorbije 4 weken; diagnose van een acute luchtweginfectie in de voorbije 2 weken
- in totaal 66 gerandomiseerde kinderen, 3 kinderen lost to follow-up; onder de 63 overgebleven kinderen waren 38 jongens en 25 meisjes met een gemiddelde leeftijd van 6,1 jaar; 70% had een familiale voorgeschiedenis van allergie, 46% had een voedselallergie, iets minder dan 70% leed aan astma en bijna 10% was blootgesteld aan passief roken; er was geen statistisch significant verschil in patiëntkarakteristieken tussen beide groepen.

Onderzoeksopzet

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie

- de interventiegroep kreeg gedurende 12 weken eenmaal per dag intranasaal mometason via neusspray (één applicatie per neusgat) met daarnaast 3 ml 0,9% natriumchloride (NaCl)-oplossing via neusspray
- de controlegroep kreeg eenmaal per dag 3 ml 0,9% NaCl-oplossing via neusspray gedurende 12 weken
- deelnemers werden onderzocht aan het begin (eerste bezoek) en op het einde (tweede bezoek) van de interventie; tijdens beide bezoeken werden bij alle patiënten metingen uitgevoerd.

Uitkomstmeting

- verandering in score op de **Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5)**
- microbiom via analyse van nasofaryngeaal staal met behulp van sequencingmethoden
- aanwezigheid van aangeboren lymfoïde cellen (ILC) op een staal van het neusslijmvlies.

Resultaten

- statistisch significante daling van de SN-5-score in de groep die intranasale corticosteroiden kreeg versus de controlegroep (de mediane score van de groep die intranasale corticosteroiden kreeg daalde van 3,6 voor de behandeling tot 3,1 na de behandeling; de mediane score van de controlegroep nam toe van 3,4 voor de behandeling tot 3,8 na de behandeling; gemiddeld verschil van -0,58 met 95% BI van -1,31 tot -0,19; $p=0,009$); de auteurs zagen geen significante interactie tussen geslacht en de interventie met intranasale corticosteroiden op de voorspelde SN-5-reductie (relatief risico 0,14 met 95% BI van -0,14 tot 0,41; $p=0,32$)
- significant grotere toename in OTU-rijkdom (Operational Taxonomic Unit) en grotere afname in ILC3-rijkdom na 12 weken in de interventiegroep versus de controlegroep; omdat aanwezigheid van ILC2 slechts bij enkele patiënten werd vastgesteld nam men deze gegevens niet op in de analyse
- een toename van de OTU-rijkdom in het nasofaryngeaal microbiom werd geassocieerd met een significante klinische verbetering van de symptomen van chronische rhinosinusitis, ook na correctie voor het effect van nasale corticosteroiden (OR van 4,6 met 95% BI van 1,1 tot 19,9) in het multivariate logistische regressiemodel
- er werd een significante interactie waargenomen tussen de verandering in microbiële rijkdom en de interventie met nasale corticosteroiden op de voorspelling van een significante klinische verbetering (OR 1,09 met 95% BI van 1,01 tot 1,19; $p=0,03$).

Besluit van de auteurs

Deze gerandomiseerde klinische studie toont aan dat een behandeling met een nasaal corticosteroid (mometason) de levenskwaliteit van kinderen met chronische rhinosinusitis verbetert en een significant effect heeft op de toename van de nasale en sinusale biodiversiteit. Hoewel verder onderzoek nodig is

naar de werkzaamheid en veiligheid van nasale corticosteroïden op lange termijn, kan men met deze gegevens de aanbeveling onderbouwen om nasale corticosteroïden te gebruiken als eerstelijnsbehandeling voor chronische rhinosinusitis bij kinderen.

Financiering van de studie

De studie werd gefinancierd door het Nationaal Centrum voor de Wetenschap.

Belangenconflicten van de auteurs

Verscheidene auteurs melden vergoedingen te hebben gekregen voor congressen die geen verband houden met het ingediende werk. Er werden geen andere belangen verklaard.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bestaat uit een kleine steekproef van patiënten. De statistici berekenden dat 60 deelnemers voldoende waren om een power van 80% te bereiken, wat als minimum vereist wordt. Men geeft een gedetailleerde beschrijving van de powerberekening in het artikel. De in- en exclusiecriteria zijn goed gedefinieerd. Men bepaalde de inclusiecriteria in functie van de diagnostische criteria van de EPOS-richtlijnen van 2012, wat een nauwkeurige diagnose garandeert. Het feit dat de studie werd uitgevoerd in één ziekenhuis gedurende twee seizoenen kan leiden tot **sampling of steekproefbias**.

De SN-5-vragenlijst is een gevalideerde vragenlijst voor chronische rhinosinusitis in een pediatrische populatie. Ze geeft op een betrouwbare manier de kwaliteit van leven weer van de geïncludeerde kinderen in de studie. Ook beoordelingsbias wordt beperkt aangezien het gaat om een eenvoudige vragenlijst die in beide studiegroepen op dezelfde tijdstippen wordt afgenomen. De onderzochte interventie bestaat uit de toediening van nasale corticosteroïden (mometason), waarvan de exacte dosering echter niet gegeven wordt. De frequentie en de wijze van toediening waren daarentegen wel goed gedocumenteerd en dezelfde voor alle deelnemers. De methodes om de neusuitstrijkjes af te nemen en te analyseren waren eveneens homogeen in deze studie. Er werd gebruik gemaakt van gestratificeerde computergestuurde randomisatie om de controle- en interventiegroepen evenwichtig samen te stellen. Om ethische redenen beperkte men het aantal kinderen zonder anti-inflammatoire behandeling door gebruik te maken van een 2:1-toewijzingsratio. Dat kan dan wel weer geleid hebben tot bias als gevolg van een niet-adequate sequentie van toewijzing. Deze studie heeft een open-labelopzet. Het gebrek aan blinding van de studiedeelnemers bemoeilijkt de interpretatie van de studieresultaten. Bovendien werd de studie uitgevoerd op korte termijn. Het is met andere woorden niet mogelijk om op basis van deze studie het effect van nasale corticosteroïden op lange termijn te beoordelen. Andere studies hebben nochtans de veiligheid van nasale corticosteroïden in de pediatrische populatie bevestigd, zelfs op lange termijn (12-14).

Beoordeling van de resultaten

Uit deze open-label RCT blijkt dat een 12 weken durende kuur met een nasaal corticosteroïd de klinische symptomen van chronische rhinosinusitis bij kinderen aanzienlijk vermindert en tegelijkertijd het nasale microbiom verbetert. De meeste vroegere studies over dit onderwerp zijn uitgevoerd bij een volwassen populatie en niet bij kinderen, waardoor dit onderzoek ons dus aanvullende informatie verschaft (15-18). Bovendien onderzochten studies over chronische rhinosinusitis zelden het verband tussen het microbiom en het gebruik van een intranasale corticosteroïdenspray. De huidige richtlijnen voor de klinische praktijk bevelen nasale corticosteroïden aan als eerstelijnsbehandeling (19,20). Deze studie ondersteunt deze aanbevelingen. Talrijke studies tonen een verband aan tussen de dysbiose van het nasofaryngeale microbiom en chronische rhinosinusitis (21,22). Deze studie voegt het verband tussen nasale corticosteroïden en een herstel van de dysbiose eraan toe. Door de kleine steekproef en het gebrek aan blinding kunnen we deze resultaten evenwel niet extrapoleren naar de algemene bevolking. We wachten bijgevolg op bijkomende resultaten om deze conclusies te bevestigen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De ICAR- en EPOS-richtlijnen bevelen nasale corticosteroiden aan als eerstelijnsbehandeling bij chronische sinusitis. Voor deze aanbeveling baseert men zich op de veiligheid en de anti-inflammatoire werking van corticosteroiden (19,20). Ebpracticenet beveelt eveneens het gebruik aan van nasale corticosteroiden als eerstelijnsbehandeling. Op lange termijn verminderen nasale corticosteroiden de neusloop en verbeteren ze het reukvermogen (niveau van bewijs C) (2).

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat de behandeling met een nasaal corticosteroid (mometason) de levenskwaliteit van kinderen (van 4 tot 8 jaar) met chronische rhinosinusitis verbetert en een significant effect heeft op de toename van de nasale en sinusale microbiële biodiversiteit. Door de kleine steekproefgrootte en de open-labelopzet moeten de resultaten van deze studie met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Daarom wachten we op bijkomende resultaten die deze conclusie bevestigen.

Referenties zie website.