

# Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: medicamenteuze therapie met of zonder endoscopische sinusheelkunde?

## Referentie

Louijisen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:337-46. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4

## Duiding

Manon Blauwblomme, Dienst neus-, keel- en oorheelkunde, Universitair Ziekenhuis Gent  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is het effect van endoscopische sinusheelkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie in vergelijking met alleen medicamenteuze therapie bij volwassen patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen?

## Achtergrond

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRmNP) is een belangrijk fenotype van chronische rhinosinusitis en kent een prevalentie in Europa van ongeveer 2 tot 4% (1). De eerstekeuzebehandeling ervan bestaat uit medicamenteuze therapie, zoals nasale corticosteroiden, zoutspoelingen en korte kuren van systemische corticosteroiden (2,3). Een in Minerva besproken systematische review en meta-analyse toonde aan dat lokale corticosteroiden werkzamer zijn dan placebo voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (4,5). Endoscopische sinusheelkunde in combinatie met medicamenteuze therapie wordt voorbehouden voor patiënten die geen respons vertonen op een adequate medicamenteuze behandeling (2). Observationale studies suggereren dat de toevoeging van endoscopische sinusheelkunde aan een medicamenteuze behandeling de symptomen en de gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit significant verbetert (6,7). Gerandomiseerde gecontroleerde studies over de effectiviteit van endoscopische sinusheelkunde bij chronische rhinosinusitis met neuspoliepen ontbreken echter om hierover betrouwbare conclusies te trekken.

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- rekrutering tussen 15 februari 2015 en 27 augustus 2019 van 371 patiënten die de polikliniek neus-, keel- en oorziekten bezochten van 15 ziekenhuizen (12 tweede- en 3 derdelijncentra) in 11 steden in Nederland
- inclusiecriteria: volwassenen ouder dan 18 jaar met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen waarvoor primaire of revisie endoscopische sinusheelkunde geïndiceerd was wegens falen van adequate medicamenteuze behandeling
- exclusiecriteria: aanwezigheid van systeemziekten die ook de neus aantasten (zoals granulomatose met polyangiïtis, sarcoïdose, primaire ciliaire dyskinesie, cystische fibrose), antrochoanale poliepen, papilloma inversum, sinonasale tumoren, absolute nood aan chirurgie wegens complicaties van een aandoening (zoals mucocoele), contra-indicaties voor heelkunde, nood aan meer uitgebreide heelkunde, poliepectomie zonder ethmoïdectomie, continu gebruik van systemische corticosteroiden voor andere aandoeningen dan chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, continu gebruik van medicatie die mogelijk invloed heeft op chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (bijvoorbeeld andere immunosuppressieve medicatie), zwangerschap, mentale of systemische ziekten of een andere geplande chirurgische interventie

die adequate deelname aan de studie verhinderen, gebruik van systemische corticosteroïden in de 4 weken voor deelname aan de studie, acute bovenste of onderste luchtweginfectie bij de start van de studie of in de 2 weken voor deelname aan de studie

- uiteindelijke inclusie van 234 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50,4 (SD 12,7) jaar, 61% mannen, met een gemiddelde **Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)-score** van 51,2 (SD 20,0).

### Onderzoeksopzet

Multicenter, pragmatische, open-label, gerandomiseerde gecontroleerde studie met 2 onderzoekarmen (8):

- endoscopische sinusheilkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie (n=121)
- medicamenteuze therapie alleen (n=117)
- follow-up bezoeken werden gepland 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na de opstart van de toegewezen behandeling.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering in Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) na 12 maanden; een verschil van 9 punten op de SNOT-22 werd als klinisch relevant beschouwd
- secundaire uitkomstmaten: **EQ-5D-5L**, **nasale poliepscore**, **aangepaste Lund-Kennedy endoscopie score**, nasale symptomen van chronische rhinosinusitis (gemeten met een VAS van 0 tot 100), chronische rhinosinusitis controle, astma controle, reukvermogen, nasale luchtweg doorgankelijkheid, exacerbaties van chronische rhinosinusitis of astma (toename van symptomen met nood aan bijkomende behandeling met antibiotica of systemische corticosteroïden), ongewenste effecten; gemeten op 3, 6 en 12 maanden
- analyse volgens intention to treat.

### Resultaten

- na 12 maanden was de gemiddelde SNOT-22 score gedaald tot 27,9 (SD 20,2) in de groep met endoscopische sinusheilkunde plus medicamenteuze therapie en tot 31,1 (SD 20,4) in de groep met alleen medicamenteuze therapie; gecorrigeerd (voor baseline score en voor tweede-/derdelijncentrum) gemiddeld scoreverschil van -4,9 met 95% BI van -9,4 tot -0,4 ten voordele van de groep met gecombineerde behandeling; het minimale klinisch relevante verschil van 9 punten werd niet behaald
- na 12 maanden zag men geen statistisch significant verschil in EQ-5D-5L tussen beide groepen
- na 12 maanden werd een nasale poliepscore van 0-4 gezien bij 84% van de patiënten in de groep met gecombineerde behandeling versus 52% in de groep met alleen medicatie; niet-gecorrigeerd risicoverschil van 32,3% met 95% BI van 19,9 tot 44,7
- na 12 maanden werd een aangepaste Lund-Kennedy endoscopie score van 0-4 gezien bij 54% van de patiënten in de groep met gecombineerde behandeling versus 39% in de groep met alleen medicatie; niet-gecorrigeerd risico verschil van 14,6% met 95% BI van 0,7 tot 28,5
- na 12 maanden scoorde de groep met gecombineerde behandeling beter op de VAS-score voor algemene nasale symptomen (gecorrigeerd gemiddeld verschil van -15,9 met 95% BI van -24,0 tot -7,8) en nasale obstructie (-11,1 met 95% van -19,2 tot -3,1) en was er 17,6% (95% BI van -31,2 tot -4,0) minder ongecontroleerde chronische rhinosinusitis
- geen statistisch significant verschil in aantal mineure ongewenste effecten tussen beide groepen; lichte epistaxis en gastro-intestinale problemen kwamen het meeste voor.

### Besluit van de auteurs

Endoscopische sinusheilkunde gecombineerd met medicamenteuze therapie is effectiever dan alleen medicamenteuze therapie bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, hoewel het minimale klinisch relevante verschil niet behaald werd. Follow-upgegevens op lange termijn zijn nodig om te bepalen of dit effect behouden blijft. De resultaten van deze studie kunnen een basis vormen voor de verdere ontwikkeling van evidence-based richtlijnen.

### **Financiering van de studie**

De studie werd bekostigd door ZonMw, de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Potentiële belangenconflicten zijn vermeld voor 2 auteurs, maar geen belangrijke belangenconflicten konden worden geïdentificeerd. Alle andere auteurs melden geen belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De exclusiecriteria voor deze multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie worden duidelijk gedefinieerd. Binnen de inclusiecriteria hanteert men ‘falen van adequate medicamenteuze behandeling’ als indicatie voor endoscopische sinusheilkunde’ maar een specifieke omschrijving hiervoor wordt niet gegeven. De randomisatie gebeurde computergestuurd in blokken van 6 patiënten gestratificeerd volgens studieceterum en leidde tot vergelijkbare groepen. Door de aard van de interventie konden noch het studieteam, noch de otorhinolaryngologen, noch de patiënten geblindeerd worden. Voor de powerberekening hield men rekening met een studie-uitval van 10% maar niet met een cross-over die opliep tot 20% in de groep met alleen medicamenteuze behandeling. Dit hoge cross-overpercentage heeft te maken met de pragmatische aard van de studie. Er waren echter geen statistisch significante verschillen in SNOT-22 bij het begin van de studie en na 12 maanden follow-up tussen de patiënten in de medicamenteuze therapiegroep die per-protocol werden behandeld en de cross-overpatiënten.

### **Beoordeling van de resultaten van de studie**

Ondanks het hoge cross-overpercentage kon men in de intention-to-treatanalyse aantonen dat de groep met sinusheilkunde en medicamenteuze behandeling na 12 maanden lager scoorde op de SNOT-22-score. Het resultaat was niet afhankelijk van de SNOT-22-score of de nasale poliepgrootte bij het begin van de studie. Het verschil bereikte de drempel voor klinische relevantie niet. Voor de EQ-5D-5L-score, een andere uitkomstmaat voor gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven kon geen statistisch significant verschil tussen beide groepen aangetoond worden. Wel zag men een consistente meerwaarde van de gecombineerde behandeling voor andere secundaire uitkomstmaten, waaronder objectieve parameters, zoals de nasale poliepgrootte. Merk wel op dat patiënten in beide groepen na 12 maanden nog steeds een ongecontroleerde chronische rhinosinusitis rapporteerden (46% na sinusheilkunde en 63% na medicamenteuze therapie). Ook rapporteerde meer dan de helft (54% versus 52%) anosmie na 12 maanden. In een post-hoc analyse kon men ook aantonen dat patiënten met sinusheilkunde significant minder systemische corticosteroiden gebruikten.

Voor de patiënten toegewezen aan de medicamenteuze groep werd elke aanbevolen behandeling voorgeschreven: nasale corticosteroiden, neusspoelingen met zoutoplossing, systemische corticosteroiden (zowel voor korte als lange termijn) of systemische antibiotica. Daarnaast werd er geopereerd volgens de normale praktijk van de chirurg, waarbij het alleen verplicht was om een anterieure ethmoidectomie uit te voeren, zonder verdere instructies over de uitgebreidheid van de operatie. Mogelijk ontstond zo een grote variatie in de toegepaste operatietechniek. Deze pragmatische studie-opzet maakt uiteindelijk extrapolatie naar de dagelijkse praktijkvoering mogelijk, ook al is de studiepopulatie sterk afgelijnd door de uitgebreide exclusiecriteria. Tot slot moeten we ook opmerken dat de follow-upperiode beperkt was tot 12 maanden. Of het bereikte effect behouden blijft na 18 en 24 maanden wordt verder opgevolgd en zal in een latere publicatie gerapporteerd worden.

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

Een Nederlandse richtlijn beveelt lokale corticosteroiden aan als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen. Indien na vier weken behandeling in de eerste lijn geen effect optreedt, kan de patiënt worden verwezen naar een NKO-arts voor verdere diagnostiek en behandeling (3). De meer recente Europese richtlijnen benadrukken het belang van lokale corticosteroiden en zoutoplossingen in de behandeling van diffuse, bilaterale chronische sinusitis (2). Indien dit onvoldoende is, is een aanvullend onderzoek met CT-scan en endotypering relevant. Afhankelijk van het endotype kan een behandeling worden afgestemd op een meer type-2- of non-type-2-inflammatoir profiel. Pathofysiologisch zijn neuspoliepen overwegend geassocieerd met een type-2-inflammatoir profiel. Sinusheekunde wordt overwogen bij patiënten die refractair zijn aan primaire medicamenteuze therapie. Echter bestaat er onduidelijkheid over wat een adequate medicamenteuze therapie inhoudt (in termen van soort therapie, toedieningswijzen en duur), over de therapiecompliance van patiënten en hoe het falen van een therapie gedefinieerd wordt. In de literatuur zijn er weinig pogingen om de indicaties voor sinusheekunde te standaardiseren. Wel bestaat er voldoende consensus dat sinusheekunde in de eerste plaats gericht is op het creëren van betere condities voor de lokale behandeling. Postoperatief blijft continue passende medicamenteuze behandeling nodig.

### **Besluit van Minerva**

Deze multicenter pragmatische open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont aan dat endoscopische sinusheekunde gecombineerd met medicamenteuze therapie na 12 maanden effectiever is dan alleen medicamenteuze therapie bij patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen waarbij een initiële medicamenteuze behandeling faalde. Het effect bereikt echter niet de vooropgestelde drempel voor klinische relevantie.

### **Referenties**

1. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112:625-9. DOI: 10.1177/000348940311200709
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021;11: 213-739. DOI: 10.1002/alr.22741
3. Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliep. Richtlijndatabase. Federatie Medisch Specialisten 2009.
4. Duyver C. Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: behandelen met lokale corticosteroiden? *Minerva* 2014;13(3):30-1.
5. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD006549.pub2
6. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:823-27. DOI: 10.1002/alr.21366
7. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:4-9. DOI: 10.1002/alr.21065
8. Lourijsen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:337-46. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4