

Intranasale versus orale medicamenteuze behandeling voor allergische rhinitis?

Referentie

Torres MI, Gil-Mata S, Bognanni A, et al. Intranasal versus oral treatments for allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:3404-418. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.09.001

Duiding

Manon Blauwblomme, assistent in opleiding NKO.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het verschil in werkzaamheid en veiligheid tussen intranasale en orale medicamenteuze behandelingen voor allergische rhinitis bij personen ouder dan 12 jaar?

Achtergrond

Allergische rhinitis is een veelvoorkomende aandoening met een aanzienlijke impact op de levenskwaliteit en de productiviteit (1). De *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)-richtlijnen van 2020 geven voor matige tot ernstige allergische rhinitis de voorkeur aan intranasale behandelingen vanwege de snellere werking en de grotere effectiviteit in vergelijking met orale behandelingen (2). De onderliggende bewijskracht wordt echter als laag tot zeer laag geclassificeerd (2). Een eerdere systematische review beperkte zich tot een vergelijking tussen intranasale corticosteroïden en orale antihistaminica (3). Uit de bespreking van deze systematische review in Minerva besloten we dat intranasale corticosteroïden effectiever en mogelijk ook veiliger zijn dan orale antihistaminica (4). In het kader van de herziening van de ARIA-richtlijnen voerde men een nieuwe systematische review uit die verschillende intranasale en orale behandelingen vergeleek (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tot september 2023
- clinicaltrials.gov, databanken voor klinische studies van GSK en AstraZeneca
- geen taalrestricties, noch restricties op basis van publicatiedatum of -status.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: parallelle RCT's die het effect van intranasale geneesmiddelen (corticosteroïden, antihistaminica of een vaste combinatie van beiden) vergelijken met orale geneesmiddelen (antihistaminica of leukotrieenreceptorantagonisten) op vlak van nasale en oculaire symptomen en levenskwaliteit bij personen ≥ 12 jaar met seizoensgebonden of chronische allergische rhinitis na een follow-up van respectievelijk minstens 2 en 4 weken
- uiteindelijke inclusie van 35 RCT's; 9 studies vergeleken intranasale antihistaminica met orale antihistaminica; 24 studies vergeleken intranasale corticosteroïden met orale antihistaminica en 3 studies vergeleken intranasale corticosteroïden met orale leukotrieenreceptorantagonisten.

Bestudeerde populatie

- patiënten met seizoensgebonden (N=33) of chronische allergische rhinitis (N=2); 49 tot 736 deelnemers per studie; gemiddelde leeftijd tussen 25,4 en 40,4 jaar; 35,3 tot 65,7% vrouwen.

Uitkomstmeting

- gemiddeld verschil (mean difference of MD) tussen beide groepen voor verandering ten opzichte van de baselinescore voor **Total Nasal Symptom Score (TNSS)**, **Total Ocular Symptom Score (TOSS)** en Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)
- relatief risico voor ongewenste effecten en stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten
- random-effects-model.

Resultaten

- meer verbetering van TNSS met intranasale antihistaminica (azelastine) versus orale antihistaminica (cetirizine of desloratidine), met intranasale corticosteroïden (fluticason) versus leukotrieenreceptorantagonisten (montelukast) en met intranasale corticosteroïden versus orale antihistaminica (*zie tabel*)
- meer verbetering van TNSS met intranasale corticosteroïden (fluticason) versus orale antihistaminica (*zie tabel*)
- meer verbetering van rhinoconjunctivitis gerelateerde levenskwaliteit met intranasale antihistaminica (azelastine) versus orale antihistaminica (cetirizine) en met intranasale corticosteroïden versus orale antihistaminica (*zie tabel*)
- geen verschil in aantal patiënten met minstens één ongewenst effect tussen intranasale en orale behandelingen, maar wel meer kans op minstens één ongewenst effect met intranasale antihistaminica versus orale antihistaminica (*zie tabel*)
- geen verschil in aantal patiënten dat met de behandeling stopt wegens ongewenste effecten tussen intranasale en orale behandelingen (*zie tabel*).

Tabel. Gemiddeld verschil (MD) tussen intranasale en orale behandelingen voor verandering ten opzichte van de baselinewaarde in TNSS, TOSS, en RQLQ en verschil (RR) in optreden van ongewenste effecten en stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten; met aantal studies N, aantal deelnemers n, statistische heterogeniteit (I^2) en zekerheid van het bewijs (GRADE).

	MD of RR (95% BI)	N/n	I^2	GRADE
Total Nasal Symptom Score (TNSS) (MD)				
intrasale antihistaminica versus orale antihistaminica	-0,47 (-0,81 tot -0,14)	3/878	0%	hoog
intrasale corticosteroïden versus leukotrieenreceptorantagonisten	-1,05 (-1,33 tot -0,77)	2/1441	0%	hoog
intrasale corticosteroïden versus orale antihistaminica	-0,86 (-1,20 tot -0,51)	5/4423	70%	laag
Total Ocular Symptom Score (TOSS) (MD)				
intrasale corticosteroïden versus orale antihistaminica	-0,36 (-0,56 tot -0,17)	5/2051	0%	hoog
Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (MD)				
intrasale antihistaminica versus orale antihistaminica	-0,31 (-0,56 tot -0,06)	2/661	0%	laag
intrasale corticosteroïden versus orale antihistaminica	-0,88 (-1,15 tot -0,61)	2/361	0%	hoog
Aantal patiënten met minstens één ongewenst effect (RR)				
intrasale versus orale behandelingen	RR 1,02 (0,94 tot 1,09)	22/6520	0%	matig
intrasale antihistaminica versus orale antihistaminica	RR 2,10 (1,04 tot 4,26)	2/?	0%	laag
Aantal patiënten dat met de behandeling stopt wegens ongewenste effecten (RR)				
intrasale versus orale behandelingen	RR 1,00 (0,72 tot 1,38)	30/8792	0%	matig

Besluit van de auteurs

Gerandomiseerde gecontroleerde studies suggereren dat intranasale behandelingen effectiever zijn dan orale behandelingen voor het verbeteren van de symptomen en de levenskwaliteit van patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis.

Financiering van de studie

Deze studie werd uitgevoerd in het kader van de herziening van de ARIA 2024 richtlijnen; één auteur werd ondersteund door Portugese en Europese onderzoeksfonds.

Belangenconflicten van de auteurs

Meerdere auteurs rapporteren financiële banden met farmaceutische bedrijven (o.a. ALK, Sanofi, GSK, AstraZeneca). De overige auteurs melden geen relevante belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review en meta-analyse is gerapporteerd volgens de PRISMA-richtlijnen en werd vooraf geregistreerd in PROSPERO, wat de transparantie en de reproduceerbaarheid versterkt. De uitgebreide zoekstrategie omvatte vier grote databases en drie trialregisters, zonder beperkingen in taal of publicatiestatus. Dat verkleint mogelijks het risico van publicatiebias alhoewel de kans op publicatiebias niet werd geëvalueerd op een statistische manier. De selectie van studies werd onafhankelijk uitgevoerd door twee beoordelaars, net als de extractie van gegevens en de beoordeling van het risico van bias, wat de methodologische betrouwbaarheid verhoogt. Volgens de Cochrane risk of bias (RoB)-tool had een minderheid van de geïnccludeerde studies een laag risico van bias. Voor de meeste studies was het risico van bias onduidelijk voor randomisatie en blinding van toewijzing omdat deze items in de geïnccludeerde studies onvoldoende gerapporteerd werden. Selectieve rapportering was het domein dat het meest gepaard ging met een hoog risico van bias. Blinding van deelnemers en studiepersoneel, alsook van effectbeoordelaars daarentegen ging in ruim de helft van de studies gepaard met een laag risico van bias. De onderzoekers voerden sensitiviteitsanalyses uit met exclusie van studies met een hoog risico van bias maar dit leverde slechts minimale verschillen op in de gepoolde resultaten.

De auteurs maakten gebruik van de GRADE-methodologie om de zekerheid van het bewijs te beoordelen. De zekerheid van het bewijs was hoog voor de meeste vergelijkingen. Slechts in één vergelijking stelde men een sterke statistische heterogeniteit of met andere woorden belangrijke inconsistentie in de resultaten vast. Daarnaast was er globaal genomen een belangrijke klinische heterogeniteit in de uitkomstmeting. Zo baseerden vijf studies TNSS op drie of vijf in plaats van vier symptomen en twee studies TOSS op twee of vier in plaats van drie symptomen. Daardoor vielen veel studies uit de meta-analyse. Bij het ontbreken van spreidingsmaten imputeerde men standaarddeviaties op basis van de p-waarden, wat de precisie van de effectgroottes beïnvloed kan hebben. Sensitiviteitsanalyses met exclusie van studies met geïmputeerde standaarddeviaties leverden echter geen andere resultaten op.

Beoordeling van de resultaten

Wegens een onvoldoende aantal studies beperkte de meta-analyse zich tot personen met seizoensgebonden allergische rhinitis. Het is daarom niet duidelijk in hoeverre de resultaten extrapol eerbaar zijn naar patiënten met chronische allergische rhinitis. De orale behandelingen waarmee men vergeleek (orale antihistaminica en leukotrieenreceptorantagonisten) weerspiegelen de gebruikelijke praktijk, hoewel leukotrieenreceptorantagonisten alleen geïndiceerd zijn voor de behandeling van astma. Ze kunnen bij patiënten met astma echter ook verlichting geven van de seizoensgebonden allergische rhinitis (6). De primaire uitkomstmaten (TNSS, TOSS en RQLQ) zijn patiëntgerichte, gevalideerde en klinisch relevante uitkomstmaten voor allergische rhinitis. Er werd echter geen drempelwaarde voor een klinisch relevante verandering (minimally important difference)

gedefinieerd, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. Wel bepaalden de onderzoekers voor elke vergelijking de kans op een klinisch relevant effect, maar het is niet duidelijk waarop men deze inschatting gebaseerd heeft.

Intranasale behandelingen waren globaal genomen wel effectiever dan orale behandelingen, zonder duidelijke toename in ongewenste effecten (behalve bij intranasale antihistaminica versus orale antihistaminica). De frequentie van ernstige ongewenste effecten was echter zeer laag. Deze bevindingen bevestigen dus de resultaten van eerdere systematische reviews (3,4) en sluiten aan bij de huidige ARIA-richtlijnen (2).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

NHG beveelt aan om bij incidentele klachten van allergische rhinitis een nasaal of oraal antihistaminicum te gebruiken (7). Bij intermitterende en milde klachten wordt een corticosteroïdneusspray of een antihistaminicum (oraal of via neusspray) aanbevolen (7). Bij persisterende en matige tot ernstige klachten wordt een corticosteroïdneusspray als eerstekeusbehandeling aanbevolen (7). Bij onvoldoende effect van deze behandeling moet de therapietrouw nagekeken en de diagnose eventueel heroverwogen worden. Eventueel kan men daarna een antihistaminicum (oraal of nasaal) toevoegen, de dosis corticosteroïdneusspray verhogen, of een ander middel uit dezelfde geneesmiddelengroep of een antihistaminicum met een andere toedieningsvorm overwegen (7).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat intranasale behandelingen (corticosteroïden of antihistaminica) effectiever zijn dan orale antihistaminica of leukotriënenreceptorantagonisten voor het verbeteren van symptomen en levenskwaliteit bij patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis. De systematische review en meta-analyse is van goede methodologische kwaliteit, maar is gebaseerd op originele studies met vaak een onduidelijk of hoog risico van bias, een beperkte uniformiteit in uitkomstmeting en een beperkte representatie van chronische rhinitis. Ook de klinische relevantie van de meerwaarde van intranasale behandelingen is nog niet duidelijk.

Referenties

1. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of rhinitis on work productivity: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1274-1286.e9. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.002
2. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on GRADE and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:70-80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
3. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:1624-29. DOI: 10.1136/bmj.317.7173.162
4. De Sutter, A. Zijn intranasale corticosteroïden beter dan antihistaminica bij allergische rhinitis? *Minerva* 2000;29(1):65-7.
5. Torres MI, Gil-Mata S, Bognanni A, et al. Intranasal versus oral treatments for allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:3404-18. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.09.001
6. H1-antihistaminica. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI september 2025.
7. Aalberse J, Fokkens W, Lucassen P, et al. Allergische en niet-allergische rhinitis. NHG Standaard M48. Gepubliceerd: 2018. Laatste aanpassing: 2024.