

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: hoe intranasale corticosteroiden toedienen?

Referentie

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

Duiding

Perrine Evrard, pharmacienne.
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

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

Achtergrond

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

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met netwerk meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

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

Geselecteerde studies

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

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

Bestudeerde populatie

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

Uitkomstmeting

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

Resultaten

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

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

Besluit van de auteurs

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

Financiering van de studie

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

Belangenvermenging van de auteurs

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

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

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

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

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

Beoordeling van de resultaten

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

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

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

Besluit van Minerva

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

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

Referenties: zie website