

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 Ebpracticenet 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.