

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen: behandelen met lokale corticosteroiden?

Klinische vraag

Achtergrond

Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRmNP) is een inflammatoire aandoening die een zwelling en toename van de neus- en sinusmucosa veroorzaakt en die vooral optreedt bij volwassenen. De prevalentie van chronische sinusitis bij de algemene bevolking bedraagt in Denemarken gemiddeld 9% en de prevalentie van neuspoliepen 4%¹. De bevestiging van de diagnostiek van CRmNP berust op de aanwezigheid van poliepen bij anterieure rhinoscopie, endoscopie en CT-scan². Buiten de chirurgische ingrepen of complementair eraan, zijn lokale corticosteroiden een klassieke behandeling. De studies hierover zijn zeer divers (andere therapeutische schema's, andere context en andere doelstellingen^{3,4}), en in die zin is een systematische review die de werkzaamheid van deze behandeling evalueert aan de hand van de verschillende uitkomstmaten welkom.

Wat is de werkzaamheid van lokale corticosteroiden voor de behandeling van volwassenen met chronische rhinosinusitis en neuspoliepen?

Samenvatting

Duiding

Corentin Duyver, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Referentie

Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev 2012, Issue 12.

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CINAHL, LILACS, KoreaMed, IndMed, PakMediNet, CAB abstracts, Web of Science, BIOSIS Previews, ISRCTN, ClinicalTrials.gov, ICTRP en Google tot april 2012
- referentielijsten van de gevonden studies (RCT's en gecontroleerde studies); referentielijsten van mogelijk relevante systematische reviews tot april 2012.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij patiënten met endoscopisch of radiologisch bevestigde CRmNP
- exclusiecriteria: studies bij patiënten met antrochoanale poliepen van de maxillaire sinus, kwaadaardige poliepen, mucoviscidose en primaire ciliaire dyskinesie
- 40 RCT's geselecteerd op 953 gevonden referenties: 36 studies evalueerden lokale corticosteroiden versus placebo, waarvan 9 studies een hoge dosis vergeleken met een lage dosis en 3 studies 2 verschillende corticosteroiden (fluticason en beclomethason); de 4 overige studies onderzochten lokale corticosteroiden versus geen interventie.

Bestudeerde populatie

- 3 624 volwassenen (25 tot 1 360 per studie); gemiddelde leeftijd van 48,2 jaar; 64,3% mannen
- in 65% van de studies hadden ofwel alle patiënten ofwel de meerderheid een sinusoperatie ondergaan.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verandering van de symptomen, poliepgrootte en aantal patiënten met verbetering (vermindering) van deze uitkomstmaten; proportie patiënten met recidief van poliepen na chirurgie
- secundaire uitkomstmaten: verandering van de nasale inspiratoire flow, verandering van het radiologische beeld, verandering in reuk, kwaliteit van leven, stoppen van de behandeling, ongewenste effecten.

Resultaten

Lokale corticosteroiden versus placebo

- primaire uitkomstmaten
 - ~ verandering van de symptomen (N=7, n=445): significante verbetering in het voordeel van lokale corticosteroiden met een **gestandaardiseerd gemiddeld verschil** van -0,46 (95% BI van -0,65 tot -0,27 en p<0,00001, maar I² van 74%); subgroup-analyses toonden geen verschil aan in resultaten in

het geval van anterieure chirurgie en een beter effect bij patiënten met grotere poliepen; subgroup-analyses in functie van de methodologische kwaliteit van de studies gaven ook geen verschil in resultaten; de resultaten voor de proportie patiënten met verbetering van de symptomen toonden een voordeel aan voor lokale corticosteroiden (RR 1,71; 95% BI van 1,29 tot 2,26; p<0,0002; I² 0%)

- ~ poliepscore: significante vermindering van de poliepgrootte in het voordeel van lokale corticosteroiden (gemiddeld gestandaardiseerd verschil -0,49; 95% BI van -0,77 tot -0,21; p=0,0007; I² 59%); voor de proportie patiënten met een vermindering van de poliepgrootte was er een significant verschil in het voordeel van lokale corticosteroiden (RR 2,09; 95% BI van 1,65 tot 2,64; p<0,00001; I² 91%); voor poliepgrootte geen meta-analyse mogelijk
- ~ minder recidieven van poliepen bij gebruik van lokale corticosteroiden (RR 0,59; 95% van 0,45 tot 0,79; p=0,0004)

• secundaire uitkomstmaten

- ~ nasale inspiratoire flow: voordeel voor lokale corticosteroiden (gemiddeld gestandaardiseerd verschil 22,04; 95% BI van 13,29 tot 30,80; I² 49%)
- ~ ongewenste effecten (vermeld in 26 van de 36 studies): de meeste studies stellen geen verschil vast tussen corticosteroiden en placebo.

Lokale corticosteroiden versus geen interventie

- geen meta-analyse mogelijk
- significante verbetering na de interventie in het voordeel van lokale corticosteroiden voor verandering in symptomen en recidieven van poliepen; voor de andere uitkomstmaten geen verschil en voor poliepgrootte tegenstrijdige resultaten.

Uitgebreide resultaten op de website.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat lokale corticosteroiden een gunstig effect hebben bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met poliepen, dat de ongewenste effecten van mineure aard zijn en dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Lokale corticosteroiden leiden tot een verbetering van de symptomen, verminderen de poliepgrootte en hebben een preventief effect op recidieven na chirurgie. Bij patiënten die sinuschirurgie ondergingen kan de respons op lokale corticosteroiden groter zijn, maar verder onderzoek is noodzakelijk.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs geen bekend.

Methodologische beschouwingen

De onderzoeksvraag is duidelijk omschreven en de auteurs focussen alleen op patiënten met chronische rhinosinusitis met poliepen. Ze evalueren hierbij het effect van lokale corticosteroiden, een vrij courante eerste optie voor deze pathologie.

Voor het literatuuronderzoek zochten de auteurs in 12 verschillende databanken, zonder restrictie voor taal of jaar. De criteria voor de selectie van de studies waren vooraf duidelijk vastgelegd en de selectie gebeurde door 2 onderzoekers onafhankelijk van elkaar. Vier auteurs extraheerden de gegevens op een gestandaardiseerde manier. De auteurs evalueerden onafhankelijk van elkaar de risico's van bias met de Cochrane 'risk of bias' tool in RevMan 5. De meeste studies gaven onvoldoende informatie over de toevallige toewijzing van de behandelingen, maar hadden wel een laag risico voor blinding (behalve uiteraard voor de vergelijking van lokale corticosteroiden versus geen interventie). Ook het risico van bias door onvolledige uitkomstgegevens (**attrition bias**) was laag. In bijna tweederde van de studies was het risico van selectieve rapportering van de resultaten laag, maar sommige resultaten van vooraf vastgelegde uitkomstmaten zijn niet volledig vermeld. Iets meer dan de helft van de studies was gefinancierd door farmaceutische firma's.

Tussen de studies waarvan de resultaten voor de verschillende uitkomstmaten samengevoegd zijn in meta-analyses, is er dikwijls heterogeniteit vastgesteld (I^2 testen variëren bv. tussen 74%, 53% en 25%). De 36 geïncludeerde studies verschilden onderling op een aantal punten, o.m. al dan niet voorafgaandelijke sinusoperatie, waardoor de auteurs kozen om hiervoor subgroepenanalyses uit te voeren. Over het geheel van deze studies waren de resultaten gunstiger voor patiënten die vóór de start van een behandeling met lokale corticosteroiden een sinusoperatie ondergingen. Bij evaluatie van de heterogeniteit binnen de subgroepen van patiënten met of zonder voorafgaandelijke sinusoperatie, stelde men voor de uitkomstmaten poliepscore, verandering in poliepscore en percentage responders vast dat de heterogeniteit verdwenen of sterk verminderd was. De heterogeniteit in de primaire analyse zou dus kunnen verklaard worden door de operatiestatus van de patiënt. Aërosol en turbohaler gaven meer verbe-

tering van de symptomen dan een neusspray, maar het aantal studies voor deze analyse was zeer klein en de resultaten heterogeen.

Resultaten in perspectief

Lokale corticosteroiden lijken een werkzame behandeling te zijn voor patiënten met chronische rhinosinusitis met poliepen (de hier besproken review excludeerde patiënten met kwaadaardige poliepen of antrochoanale poliepen en patiënten met mucoviscidose en primaire ciliaire dyskinesie).

Het gaat om een gemakkelijk uitvoerbare behandeling. In België zijn alleen mometason furoaat en budesonide geïndiceerd voor de behandeling van neuspoliepen. De ongewenste effecten verschillen niet significant tussen lokale corticosteroiden en placebo; ongewenste effecten zijn hier soms moeilijk te onderscheiden van de symptomen van chronische rhinosinusitis. Toch moet men alert blijven, niet alleen voor eventuele lokale ongewenste effecten (irritatie en epistaxis)⁵, maar naargelang het gebruikte geneesmiddel ook voor algemene ongewenste effecten. Door de systemische resorptie van lokale corticosteroiden kan langdurig gebruik ervan in monotherapie of in associatie met andere geneesmiddelen bijniersuppressie veroorzaken. Bij kinderen is de resorptie groter. Ten slotte zijn (lokale) corticosteroiden opgenomen in de dopinglijst⁵.

Er bestaan andere behandelingswijzen. Isotone zoutoplossing is erkend als een basisbehandeling van chronische rhinosinusitis. Het is een goedkoop alternatief en veroorzaakt praktisch geen ongewenste effecten^{6,7}. Het gebruik van antibiotica en lokale antimycotica is onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd bij patiënten met rhinosinusitis^{8,9}. De auteurs van een Cochrane review vonden 3 RCT's (weliswaar van matige tot geringe kwaliteit) die suggereren dat orale corticosteroiden op korte termijn een gunstig effect kunnen hebben bij patiënten met meerdere neuspoliepen¹⁰.

Referenties

1. Lange B, Holst R, Thilging T, et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population. *Clin Otolaryngol* 2013 Oct 16. doi: 10.1111/coa.12189. [Epub ahead of print].
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. *Rhinology* 2007;45:1-137.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
4. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:146-57.
5. BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium.
6. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding C. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 3.
7. Achilles N, Mösges R. Nasal saline irrigations for the symptoms of acute and chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:229-35.
8. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, et al. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 8.
9. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013;123:2347-59.
10. Martinez-Devesa P, Patiar S. Oral steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7.
11. Desrosiers M, Evans CA, Keith PK et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:2.

Productnamen

~ mometason furoaat: Flixonase Aqua®, Mometasone Sandoz®, Nasonex® (neussprays)
~ budesonide: Rhinocort® (neusspray)

Besluit van Minerva

De methodologie van deze meta-analyse is correct. De resultaten tonen aan dat lokale corticosteroiden werkzamer zijn dan placebo voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen. Lokale corticosteroiden verbeteren de symptomen (neusobstructie), verminderen de poliepgrootte en hebben een preventief effect op recidieven na een operatie. Op basis van deze meta-analyse kunnen we niet bepalen welke dosis het meest adequaat is en welke verstuivingsmethode het meest werkzaam is, omdat het aantal studies ontoereikend was voor deze evaluatie.

Voor de praktijk

In 2012 is de recentste Europese 'position paper' gepubliceerd over chronische rhinosinusitis en neuspoliepen². Hierin zijn voor deze indicatie lokale of orale corticosteroiden sterk aanbevolen (hoog niveau van bewijskracht) bij patiënten zonder of na sinusoperatie. Een Canadese richtlijn raadt lokale corticosteroiden aan als eerste stap bij de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen¹¹. De hier besproken meta-analyse stelt deze aanbevelingen niet in vraag, maar noopt tot verder onderzoek naar de juiste dosering, de beste verstuivingsmethode en het nut van voorafgaande chirurgie.