



Belang van intranasale corticosteroiden in de behandeling van covid-19 gerelateerde anosmie?

Referentie

Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol* 2021;42:103033. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103033

Duiding

Avinash Jayaswal, médecin généraliste à Anderlecht
Geen belangenconflict met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van intranasale betamethasondruppels in het herstel van de reukzin bij covid-19 gerelateerde anosmie?

Achtergrond

De behandeling van mensen met covid-19-gerelateerde anosmie is moeilijk. Naast een vermindering in de kwaliteit van leven en een psychologische impact, zijn er ook gevolgen voor de algemene gezondheid omdat anosmie vaak gepaard gaat met ageusie (1). Anosmie wordt nog steeds in verband gebracht met een SARS-CoV-2-infectie. Het gaat zowel om een vroegtijdige gebeurtenis als een complicatie die zich in verschillende gradaties kan manifesteren na herstel van de initiële fase van de infectie. Door het recente karakter van covid-19 moet het precieze mechanisme dat aan de basis ligt van anosmie nog volledig opgehelderd worden. Bij andere virale infecties gebruikt men in dit verband reeds lang intranasale corticosteroiden om postvirale anosmie te behandelen (1). Systemische corticosteroiden worden afgeraden wegens het potentiële risico van veralgemeende immunosuppressie. Daarom wordt voorgesteld om intranasale corticosteroiden te proberen als lokale ontstekingsremmer om anosmie te genezen (1). Deze praktijk blijft in de literatuur echter controversieel (1). De studies die voor onderbouwing moeten zorgen zijn methodologisch vaak zwak en de resultaten tegenstrijdig (2). Een goed uitgevoerde studie naar het therapeutische effect van intranasale corticosteroiden, met name betamethason, in het herstel van anosmie is niettemin relevant bij patiënten met covid-19 (1).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering van PCR-positieve patiënten uit 2 neus-keel-oorafdelingen van de universitaire ziekenhuizen van Al-Ramadi en Tikrit in Irak
- inclusie van 276 patiënten van ten minste 18 jaar met recente (<15 dagen) anosmie en PCR-positief voor covid-19-infectie met milde tot matige symptomen
- exclusiecriteria: zwangerschap, psychische stoornissen, voorgeschiedenis van eerdere anosmie voor de covid-19-pandemie, neus- en sinusaandoeningen, voorgeschiedenis van neus- en sinuschirurgie, anosmie >15 dagen
- uitgaande van de veronderstelling dat de mediane tijd tot klinisch herstel van anosmie 7 dagen bedraagt, berekende men het aantal proefpersonen dat in elke groep nodig was om met 80% power en 5% statistische significantie te bereiken op 214 patiënten (totaal 428) met een geschat percentage vroegtijdige stopzetting van 10%; de rekrutering werd na 276 gerandomiseerde patiënten vroegtijdig stopgezet wegens de lange wachttijd om gegevens te bekomen

- de mediane leeftijd van de deelnemers was 29 jaar (IQR 23-36) en de verdeling per geslacht bedroeg 42 (30,4%) mannen versus 96 (69,6%) vrouwen in de betamethasongroep en 36 (26,1%) versus 102 (73,9%) in de placebogroep; de meeste deelnemers hadden klinische symptomen van anosmie sinds meer dan 3 dagen voor ze deelnamen aan de studie (mediaan 4,5 dagen; IQR 3-6); behalve anosmie hadden de meeste deelnemers ook ageusie: 118 (85,5%) in de betamethasongroep en 116 (84,1%) in de placebogroep; 32 (11,6%) deelnemers waren rokers: 20 (14,5%) in de betamethasongroep en 12 (8,4%) in de placebogroep; er was na randomisatie geen statistisch significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep inzake leeftijd, geslacht, begin van de anosmie, roken, samengaan met ageusie of voorgeschiedenis van neus-sinusaandoeningen; er waren wel meer patiënten met neussymptomen (obstructie/rinorroe) in de betamethasongroep dan in de placebogroep ($p=0,019$).

Studieopzet

Gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met twee armen:

- interventiegroep (n=138): elke deelnemer kreeg 3 maal daags nasaal betamethason toegediend tot volledig herstel
- controlegroep (n=138): deelnemers kregen een vergelijkbare dosis NaCl 0,9% als placebo
- follow-up van 30 dagen; herstel van de reukzin werd gerapporteerd via telefonisch contact; voor de klinische opvolging, controle van de therapietrouw en van de eventuele bijwerkingen vond om de 5 dagen ook een telefonische follow-up plaats.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: interval (in dagen) tussen de randomisatie en het herstel van de reukzin
- geen verandering op dag 30 werd beschouwd als therapiefalen
- tijd tot verbetering van de anosmie werd uitgezet op een **Kaplan-Meier-curve** en vergeleken met een **log-Rank-test**; het **Cox proportional hazards model** gebruikte men om het effect van covariabelen op de indicator ‘tijd tot herstel’ te beoordelen
- resultaten werden uitgedrukt als mediaan (interkwartiele afstand; IQR) of percentage patiënten; statistische verschillen tussen behandelingsgroepen werden beoordeeld met de **Chi²-toets** of, waar van toepassing, met de **Mann-Whitney U-toets**
- IBM SPSS software, versie 25, werd gebruikt voor de analyse en een p-waarde $<0,05$ werd beschouwd als statistisch significant
- intention-to-treat (ITT)-analyse.

Resultaten

- geen statistisch significant verschil in primaire uitkomstmaat tussen de betamethasongroep en de placebogroep; de mediane tijd tot herstel van de anosmie na interventie in de betamethasongroep bedroeg 7 dagen (IQR 5-14) vergeleken met 7 dagen (IQR 4-12) in de placebogroep (RR 0,88 met 95% BI van 0,68 tot 1,14; $p=0,31$)
- de mediane tijd tot herstel vanaf het begin van de anosmie voor alle deelnemers bedroeg 13 dagen (IQR 8-18)
- globaal genomen herstelde 83% van de deelnemers van anosmie tijdens de follow-upperiode: 82% in de betamethasongroep versus 84% in de placebogroep
- leeftijd, duur van de anosmie, soms voorkomen van anosmie en ageusie, roken hadden een statistisch significante invloed op de primaire uitkomstmaat (zie ook: Interpretatie van de resultaten’).

Besluit van de auteurs

De auteurs komen tot het besluit dat de toediening van nasaal betamethason geen significant effect heeft op de tijd tot herstel van de anosmie bij covid-19-patiënten. Het wetenschappelijke bewijs uit deze studie suggereert bijgevolg dat het gebruik van nasaal betamethason niet is aanbevolen om de tijd tot herstel van acute anosmie te verkorten. Bovendien zijn leeftijd, rookstatus, duur van de anosmie bij aanmelding

en presentatie van anosmie en ageusie samen belangrijke determinanten van de tijd tot herstel van de anosmie. Er zijn meer klinische studies nodig die met deze factoren rekening houden.

Financiering van de studie

Geen specifieke subsidies vanwege financieringsinstellingen uit de openbare, commerciële of non-profitsector.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De rekrutering voor deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met 2 armen was onvoldoende. Hoewel de in- en exclusiecriteria nauwkeurig worden beschreven, ligt de geïncludeerde populatie (276) onder het aantal (428) dat vereist was om de vooraf vastgelegde statistische power te bereiken. Dat wordt verklaard door de grote vertraging bij de rekrutering van patiënten, de pandemiegolf in 2020 en de druk om gegevens te publiceren. Dit is opmerkelijk omdat de auteurs in de inleiding van hun artikel stellen dat 68% van de covid-positieve patiënten aan anosmie lijdt. De randomisatie werd niet gestratificeerd volgens geslacht, leeftijd, duur van de anosmie vóór rekrutering, roken, reeds bestaande symptomen, ageusie en voorgeschiedenis van neus-sinuspneumopathie. De meeste demografische gegevens zijn redelijk evenwichtig verdeeld tussen de twee armen, maar opvallend is dat de deelnemers in de placebogroep gemiddeld sneller herstelden van de anosmie. Het verschil was echter statistisch niet significant. De gebruikte strategieën om te blinderen zijn niet beschreven. De primaire uitkomstmaat is duidelijk vastgelegd en relevant voor de dagelijkse praktijk. Door een ITT-analyse uit te voeren, wordt de factor ‘therapietrouw’ meegenomen in de berekening van het effect van de uitkomstmaat.

Interpretatie van de resultaten

Voor de primaire uitkomstmaat werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de interventiegroep en de placebogroep. Dit resultaat is echter moeilijk te interpreteren door het gebrek aan studiepower. Overigens zijn de zelfrapportage van de reukzin en de korte evaluatieduur beperkende factoren voor de studie.

Het effect van covariabelen op de tijd tot herstel van de anosmie in elke behandelingsarm toont aan dat de leeftijd een significant effect heeft op de tijd tot herstel. Zo bleek dat jongere deelnemers sneller van anosmie herstelden dan oudere deelnemers in beide groepen. Bovendien lag het herstel in de placebogroep lager naarmate de anosmie langer aanhield ($p=0,014$); dit werd niet waargenomen in de betamethasongroep ($p=0,94$). In de betamethasongroep herstelden deelnemers met anosmie én ageusie significant sneller dan deelnemers met alleen anosmie ($p=0,026$). Het samen voorkomen van anosmie en ageusie in de placebogroep had geen significant effect op het herstel van anosmie. Daarnaast lijkt roken een negatief effect te hebben op het herstel van anosmie. Dit effect was significant in de betamethasongroep ($p=0,009$), maar niet in de placebogroep ($p=0,058$). Andere covariabelen zoals geslacht, neussymptomen en voorgeschiedenis van neus-sinusaandoeningen hadden geen significant effect op het herstel in beide groepen. De auteurs sloten patiënten met psychische stoornissen uit zonder goed uit te leggen waarom. Feit is wel dat de verschillende RCT's “diverse psychologische of gedragsmatige effecten, waaronder psychomotorische hyperactiviteit, slaapstoornissen, angst, depressie of agressie (vooral bij kinderen)” vermelden. Er wordt eveneens benadrukt dat het risico van het voorkomen van deze effecten veel kleiner is dan bij orale corticosteroiden en kan variëren van patiënt tot patiënt en tussen verschillende corticosteroidpreparaten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Ebpracticenet bevestigt dat na een virale of bacteriële infectie de reukzin bij veel patiënten na verloop van tijd herstelt, minstens gedeeltelijk (3). De Haute Autorité de Santé (HAS) beklemtoont dat bij aanhoudende anosmie 15 dagen na het begin van de symptomen, men de patiënt neusspoelingen met fysiologisch serum kan voorstellen, in combinatie met reuktraining (4). Het is van essentieel belang zo snel mogelijk te starten met reuktraining aangezien dit momenteel de enige behandeling is met bewezen doeltreffendheid in de behandeling van postvirale anosmie. Het is nodig om het principe aan de patiënt uit te leggen om de therapietrouw maximaal te bevorderen.

Besluit van Minerva

Deze gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie, die in 2020 in Irak werd uitgevoerd tijdens de eerste covid-19-golf is van lage methodologische kwaliteit wegens het gebrek aan power. Er werd geen voordeel aangetoond van intranasaal betamethason bij covid-19-gerelateerde anosmie.

Referenties

1. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol* 2021;42:103033. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103033
2. Othman BA, Maulud SQ, Jalal PJ, et al. Olfactory dysfunction as a post-infectious symptom of SARS-CoV-2 infection. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;75:103352. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103352
3. Stoornissen van de reukzin. Duodecim Medical Publications 2015. Gescreend door Ebpracticenet 2019.
4. HAS. Les troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes prolongés de la Covid-19. Validée par le Collège le 10/02/2021. Url : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/fiche_troubles_du_gout_et_de_l_odorat.pdf