

5

# Conceptrichtlijn Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen

10

15

20

25

## **INITIATIEF**

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-  
Halsgebied

30

## **IN SAMENWERKING MET**

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose  
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie  
Patiëntenfederatie Nederland  
Reuksmaakstoornis.nl

35

## **MET ONDERSTEUNING VAN**

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

40

## **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten  
(SKMS).

45

## Colofon

CONCEPTRICHTLIJN CHRONISCHE RHINOSINUSITIS EN NEUSPOLIEPEN

© 2023

- 5 Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-  
Halsgebied  
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT  
Tel. 030-3201215  
[kno@kno.nl](mailto:kno@kno.nl)  
10 [www.kno.nl](http://www.kno.nl)

15

20

25

30

35

40

### 45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

- 50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.  
Adres en e-mailadres: zie boven.

## Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep .....	4
	Startpagina – Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen .....	5
	Verantwoording.....	6
5	Overzicht van richtlijnmodules.....	15
	Module kwantificeren van nasendoscopische beelden (nieuw) .....	16
	Module Beeldvorming (herzien).....	27
	Module Diagnostiek onderste luchtwegen (herzien).....	35
	Module Behandeling onderste luchtwegen (herzien).....	48
10	Module Langdurige behandeling met antibiotica (herzien) .....	52
	Module Systemische corticosteroïden (herzien) .....	87
	Module Biologicals (nieuw) .....	116
	Module Chirurgie bij CRS (herzien).....	156
	Module Postoperatief corticoïdenimplantaat (nieuw) .....	186
15	Module Ballondilatatie .....	211
	Module Organisatie van zorg (nieuw) .....	225
	<b>Bijlagen bij de richtlijn .....</b>	<b>229</b>
	<i>Bijlage 1 – Kennislacunes .....</i>	<i>229</i>
	<i>Bijlage 2 – Implementatieplan .....</i>	<i>232</i>
20	<i>Bijlage 3 – Stroomdiagram .....</i>	<i>243</i>
	<i>Bijlage 4 – Schriftelijke knelpuntenanalyse .....</i>	<i>244</i>
	<i>Bijlage 5 – Achterbanraadplegingen Patiëntenfederatie Nederland en Longfonds.....</i>	<i>248</i>
25		

## Samenstelling van de werkgroep

### Werkgroep

- 5 • Dr. R. van Weissenbruch, KNO-arts, Wilhelmina Ziekenhuis Assen, Assen, NVKNO
- Dr. S. Reitsma, KNO-arts, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, Amsterdam, NVKNO
- Drs. D.F. Eijkenboom, KNO-arts, Antonius Ziekenhuis, Sneek, NVKNO
- Drs. G.E. Joustra, AIOS, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, NVKNO
- 10 • Dr. G.J. Braunstahl, longarts, Franciscus Gasthuis, Rotterdam, NVALT
- Dr. M.B. Ekkelenkamp, arts-microbioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht, NVMM
- Drs. J. Vister, radioloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, NVvR
- Dhr. T. Jonkergouw, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland
- 15 • Mevr. K.M. Jaarsma-Osseweijer, voorzitter Reuksmaakstoornis.nl

### Met ondersteuning van

- Dr. M.S. Ruiten, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Drs. B.L. Gal-de Geest, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- 20

## Startpagina – Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen

### Waar gaat deze richtlijn over?

5 Deze richtlijn beschrijft wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor patiënten met chronische rhinosinusitis (CRS) met en zonder neuspoliepen. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Verwijzing naar een specialist van patiënten met klachten passend bij CRS en/of neuspoliepen
- 10 • De verschillende onderzoeken die ingezet kunnen worden bij CRS met of zonder neuspoliepen
- Het kwantificeren van nasendoscopische beelden
- Beeldvorming bij patiënten met verdenking op CRS
- Diagnostiek en behandeling van de onderste luchtwegen
- 15 • Medicamenteuze behandeling bij CRS met of zonder neuspoliepen, waaronder macroliden, systemische corticosteroïden en biologicals
- De plaats van chirurgische behandeling bij CRS met of zonder neuspoliepen
- De waarde van een postoperatief corticoïdenimplantaat
- De waarde van ballondilatatie
- De organisatie van zorg aan patiënten met CRS

20

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor alle zorgprofessionals die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met CRS met of zonder neuspoliepen.

### 25 Voor patiënten

Een ander woord voor rhinosinusitis is neusbijholteontsteking. De neusbijholten zijn holle ruimten in het hoofd boven en naast de neus. Ze staan in directe verbinding met de neusholte. Een neusbijholteontsteking begint vaak met het beeld van een gewone verkoudheid. Het slijmvlies in de neus raakt opgezet, waardoor een neusverstopping optreedt. Door de zwelling kan zich slijm in de holten ophopen met als gevolg hoofdpijn

30 boven en onder de ogen. Wanneer de klachten ondanks behandeling langer dan zes weken aanhouden, spreekt men van een chronische rhinosinusitis (CRS), oftewel chronische neusbijholteontsteking. Er bestaat een relatie tussen CRS en neuspoliepen. Neuspoliepen zijn goedaardige zwellingen van het neusslijmvlies. Deze kunnen een goede afvoer uit de holten belemmeren. Daarnaast maakt een chronische ontsteking van het neus- en neusbijholteslijmvlies de kans op het krijgen van neuspoliepen groter.

40 Meer informatie is te vinden op de volgende websites:

Thuisarts: *teksten in ontwikkeling*

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

45 Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied. De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep met vertegenwoordigers vanuit de KNO-heelkunde, longartsen, microbiologen en radiologen. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de Patiëntenfederatie Nederland, patiëntenorganisatie CRS en Reuksmaakstoornis.nl uit te nodigen voor de schriftelijke knelpuntenanalyse en deelname aan de werkgroep. Daarnaast is de richtlijn ter commentaar opgestuurd naar onder andere de Patiëntenfederatie

50 Nederland en Reuksmaakstoornis.nl.

## Verantwoording

### Leeswijzer

[Deze verantwoording zal op de Richtlijndatabase (Richtlijndatabase.nl) bij elk van de in deze richtlijn opgenomen modules worden geplaatst.]

5

[De verantwoording wordt op de Richtlijndatabase bij elke module opgenomen. Aangezien deze richtlijn gedeeltelijk een herziening betreft, zal het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' per module verschillen. Voor de leesbaarheid is gekozen om dit onderdeel per module uit te schrijven. Het overige gedeelte van de verantwoording is gelijk voor alle herziende of nieuwe modules, en wordt slechts éénmaal bijgevoegd. De verantwoording van de herbevestigde module blijft, op het gedeelte 'Autorisatie en geldigheid' na, op de Richtlijndatabase ongewijzigd.]

10

### Autorisatie en geldigheid

15

Autorisatiedatum: [datum]  
Eerstvolgende beoordeling actualiteit [datum] [en evt. de reden dat de herbeoordeling/herziening dan plaats zou moeten vinden].

20

Geautoriseerd door: [Vereniging 1], initiatiefnemer  
[Vereniging 2], etc.  
[alle overige verenigingen (NB. Uitschrijven, geen afkortingen) en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geaccordeerd]

25

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie: [Noteer hier de belangrijkste wijzigingen als de module een herziening betreft]

Herbevestiging: [datum]  
[onderbouwing waarom module niet herzien is]

30

Regiehouder(s): NVKNO

### Algemene gegevens

De ontwikkeling/herziening van deze richtlijnmodule werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.demedischspecialist.nl/kennisinstituut) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijnmodule.

35

### Samenstelling werkgroep

40

Voor het ontwikkelen van de richtlijnmodule is in 2021 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen (zie hiervoor de Samenstelling van de werkgroep) die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen.

45

### Belangenverklaringen

De Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement) hebben gehad. Gedurende de ontwikkeling of herziening van een

50

module worden wijzigingen in belangen aan de voorzitter doorgegeven. De belangenverklaring wordt opnieuw bevestigd tijdens de commentaarfase. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen

5 zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van Weissenbruch	KNO-arts Wilhelmina Ziekenhuis Assen	Geen voor CRS 2018-2019 bij en nascholing voor huisartsen en KNO- artsen voor ALK en Sanofi College en algemene KNO	Geen	Geen restricties.
Braunstahl	Longarts, Franciscus Gasthuis & Vlietland Rotterdam	Nul-aanstelling ErasmusMC voor onderzoek: onbetaald	Vergoeding: Presentaties en incidenteel advieswerk voor Boehringer Ingelheim, Sanofi, Novartis, GSK, AstraZeneca, ALK, MEDA en Chiesi. Onderwerp relevant voor de richtlijn is behandeling met biologicals.  Deelname richtlijn ernstige astma. Deelname klankbordgroep van het project 'Obesitas volwassenen'  Geen vergoeding: Redactie NTvAAKI Bestuur RoLeX astma/COPD nascholingen Bestuur Rapsodi, ernstig astma database NL Voorzitter astmasectie NVALT Wetenschappelijke adviescommissie Longfonds	Geen advieswerk voor industrie op gebied van CRS gedurende de looptijd van de richtlijn, restricties ten aanzien van besluitvorming voor module(s) over behandeling met biologicals.

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Ekkelenkamp	Arts-microbioloog, UMC Utrecht	Schrijver / columnist als ZZP-er, betaald	Geen	Geen restricties.
Reitsma	KNO-arts/rhinoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC	Lid medische adviesraad patiëntenvereniging CRSwNP (crs-np.nl) onbetaald Lid bestuur stichting AERO (stichtinggaero.org) onbetaald	Op incidentele basis de afgelopen 36 maanden: betaald adviseurschap voor Sanofi betaald adviseurschap voor Novartis. Onderwerp relevant voor de richtlijn is behandeling met biologicals. Op de afdeling KNO van het Amsterdam UMC, locatie AMC, wordt onderzoek verricht dat mede gefinancierd is met gelden van ZonMw, Mylan, Chordate Medical Systems, ALK, Allergy diagnostics, Sanofi, Novartis, GSK. Op ten minste 1 daarvan ben ik PI. Onderwerp relevant voor de richtlijn is behandeling met biologicals. Boegbeeldfunctie binnen de Nederlandse KNO-vereniging gezien voorzitterschap van de kerngroep Rhinologie  Lid van rhinologie-team Amsterdam UMC, locatie AMC, waar bijzondere/unieke expertise in behandeling van CRS	Geen advieswerk voor industrie op gebied van CRS gedurende de looptijd van de richtlijn, restricties ten aanzien van besluitvorming voor module(s) over behandeling met biologicals.



Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
			<p>patiënten is, in het bijzonder met het oog op biologicals; dit centrum heeft een landelijke tertiaire functie</p> <p>Lid stuurgroep herziening Europese richtlijn voor CRS (EPOS; zie epos2020.com) waarin nieuwe theoretische concepten worden neergelegd</p>	
Eijkenboom	KNO-arts Antonius ziekenhuis Sneek + Emmeloord	Geen	<p>Deelname aan IPAS studie (ALICE) de afdeling KNO in het Antonius Ziekenhuis Sneek participeert sinds kort in de IPAS studie van ALK. IPAS staat voor "Itulazax Post-Authorisation Study". Het is een fase IV studie waarbij nog uitvoeriger gekeken wordt naar de bijwerkingen van een al in de normale praktijk voor te schrijven medicijn. Het betreft waarschijnlijk kleine patiënten aantallen (&lt;10 in 2 jaar) met daarbij een beperkte vergoeding per patiënt. Safety studie. Geen PI.</p>	Geen restricties.
Joustra	Arts-assistent / promovendus KNO UMCG	Geen	Geen	Geen restricties.

Werkgroepid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Vister	Neus- en Hoofhalsradioloog UMCG	Geen	Geen	Geen restricties.
Jonkergouw	Junior adviseur patiëntbelang bij Patiëntenfederatie Nederland	Geen	Geen	Geen restricties.
Jaarsma	Voorzitter van de vereniging Reuksmaakstoornis	project fondsenwerver stichting Fier (Betaald)	Ik ben voorzitter van patiënten organisatie reuksmaakstoornis.nl	Geen restricties.
Gal-de Geest	Adviseur bij Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen restricties.
Ruiter	Adviseur bij Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen restricties.

### Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het uitnodigen van de Patiëntenfederatie Nederland en patiëntenorganisatie CRS voor de schriftelijke knelpuntenanalyse en deelname van de Patiëntenfederatie Nederland en Reuksmaakstoornis.nl aan de werkgroep.

De conceptring is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie Nederland en Reuksmaakstoornis.nl en de eventueel aangeleverde commentaren zijn bekeken en verwerkt.

10

### Wkkgz & Kwalitatieve raming van mogelijke substantiële financiële gevolgen

Kwalitatieve raming van mogelijke financiële gevolgen in het kader van de Wkkgz Bij de richtlijn is conform de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (Wkkgz) een kwalitatieve raming uitgevoerd of de aanbevelingen mogelijk leiden tot substantiële financiële gevolgen. Bij het uitvoeren van deze beoordeling zijn richtlijnmodules op verschillende domeinen getoetst (zie het [stroomschema](#) op de Richtlijnen-database).

Uit de kwalitatieve raming blijkt dat er **geen** substantiële financiële gevolgen zijn, zie onderstaande tabel.

20

Module	Uitkomst raming	Toelichting
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]
Module [naam]	[geen/ mogelijk] financiële gevolgen	[plaatsen desbetreffende uitkomst 1, 2, 3, 4 of 5]

*De kwalitatieve raming volgt na de commentaarfase.*

## **Werkwijze**

### 5 AGREE

Deze richtlijnmodule is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010).

10

### Knelpuntenanalyse en uitgangsvragen

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerde de werkgroep de knelpunten in de zorg voor patiënten met chronische rhinosinusitis met/zonder neuspoliepen. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVKNO, 2009) op noodzaak tot revisie. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door ZKN, het Longfonds, de NVvR en de NVKNO via enquête. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

15

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep concept-uitgangsvragen opgesteld en definitief vastgesteld.

20

### Uitkomstmaten

Na het opstellen van de zoekvraag behorende bij de uitgangsvraag inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. Hierbij werd een maximum van acht uitkomstmaten gehanteerd. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

25

### 30 Methode literatuursamenvatting

Een uitgebreide beschrijving van de strategie voor zoeken en selecteren van literatuur is te vinden onder 'Zoeken en selecteren' onder Onderbouwing. Indien mogelijk werd de data uit verschillende studies gepoold in een random-effects model. Review Manager 5.4 werd gebruikt voor de statistische analyses. De beoordeling van de kracht van het wetenschappelijke bewijs wordt hieronder toegelicht.

35

### Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). De basisprincipes van de GRADE-methodiek zijn: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van de bewijskracht per uitkomstmaat op basis van de acht GRADE-domeinen (domeinen voor downgraden: risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias; domeinen voor upgraden: dosis-effect relatie, groot effect, en residuele plausibele confounding).

40

45

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie, in het bijzonder de mate van zekerheid dat de literatuurconclusie de aanbeveling adequaat ondersteunt (Schünemann, 2013; Hultcrantz, 2017).

50

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>het is mogelijk dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>er is een reële kans dat de conclusie klinisch relevant verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.</li> </ul>
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> <li>er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt;</li> <li>de literatuurconclusie is zeer onzeker.</li> </ul>

5 Bij het beoordelen (graderen) van de kracht van het wetenschappelijk bewijs in richtlijnen volgens de GRADE-methodiek spelen grenzen voor klinische besluitvorming een belangrijke rol (Hultcrantz, 2017). Dit zijn de grenzen die bij overschrijding aanleiding zouden geven tot een aanpassing van de aanbeveling. Om de grenzen voor klinische besluitvorming te bepalen moeten alle relevante uitkomstmaten en overwegingen worden meegewogen. De grenzen voor klinische besluitvorming zijn daarmee niet één op één vergelijkbaar met het minimaal klinisch relevant verschil (Minimal Clinically Important Difference, MCID). Met name in 10 situaties waarin een interventie geen belangrijke nadelen heeft en de kosten relatief laag zijn, kan de grens voor klinische besluitvorming met betrekking tot de effectiviteit van de interventie bij een lagere waarde (dichter bij het nuleffect) liggen dan de MCID (Hultcrantz, 2017).

#### Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

15 Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals aanvullende argumenten uit bijvoorbeeld de biomechanica of fysiologie, waarden en voorkeuren van patiënten, kosten (middelenbeslag), aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie. Deze aspecten zijn 20 systematisch vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen' en kunnen (mede) gebaseerd zijn op expert opinion. Hierbij is gebruik gemaakt van een gestructureerd format gebaseerd op het evidence-to-decision framework van de internationale GRADE Working Group (Alonso-Coello, 2016a; Alonso-Coello 2016b). Dit evidence-to-decision framework is een integraal onderdeel van de GRADE methodiek.

#### Formuleren van aanbevelingen

25 De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de 30 overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse

een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk (Agoritsas, 2017; Neumann, 2016). De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen. De werkgroep heeft bij elke aanbeveling opgenomen hoe zij tot de richting en sterkte van de aanbeveling zijn gekomen.

5

In de GRADE-methodiek wordt onderscheid gemaakt tussen sterke en zwakke (of conditionele) aanbevelingen. De sterkte van een aanbeveling verwijst naar de mate van zekerheid dat de voordelen van de interventie opwegen tegen de nadelen (of vice versa), gezien over het hele spectrum van patiënten waarvoor de aanbeveling is bedoeld. De sterkte van een aanbeveling heeft duidelijke implicaties voor patiënten, behandelaars en beleidsmakers (zie onderstaande tabel). Een aanbeveling is geen dictaat, zelfs een sterke aanbeveling gebaseerd op bewijs van hoge kwaliteit (GRADE gradering HOOG) zal niet altijd van toepassing zijn, onder alle mogelijke omstandigheden en voor elke individuele patiënt.

10

<b>Implicaties van sterke en zwakke aanbevelingen voor verschillende richtlijngebruikers</b>		
	<i>Sterke aanbeveling</i>	<i>Zwakke (conditionele) aanbeveling</i>
<b>Voor patiënten</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen en slechts een klein aantal niet.	Een aanzienlijk deel van de patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak kiezen, maar veel patiënten ook niet.
<b>Voor behandelaars</b>	De meeste patiënten zouden de aanbevolen interventie of aanpak moeten ontvangen.	Er zijn meerdere geschikte interventies of aanpakken. De patiënt moet worden ondersteund bij de keuze voor de interventie of aanpak die het beste aansluit bij zijn of haar waarden en voorkeuren.
<b>Voor beleidsmakers</b>	De aanbevolen interventie of aanpak kan worden gezien als standaardbeleid.	Beleidsbepaling vereist uitvoerige discussie met betrokkenheid van veel stakeholders. Er is een grotere kans op lokale beleidsverschillen.

15

#### Organisatie van zorg

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijnmodule is expliciet aandacht geweest voor de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, mankracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van deze specifieke uitgangsvraag zijn genoemd bij de overwegingen. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

20

#### Commentaar- en autorisatiefase

De conceptringrichtlijnmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptringrichtlijnmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijnmodule werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

30

## Literatuur

- 5 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, Kristiansen A, Neumann I, Brito JP, Brignardello-Petersen R, Alexander PE, Rind DM, Vandvik PO, Guyatt GH. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open*. 2017 Nov 16;7(11):e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593. PubMed PMID: 29150475; PubMed Central PMCID: PMC5701989.
- 10 Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Rada G, Rosenbaum S, Morelli A, Guyatt GH, Oxman AD; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016 Jun 28;353:i2016. doi: 10.1136/bmj.i2016. PubMed PMID: 27353417.
- 15 Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, Treweek S, Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J, Guyatt GH, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016 Jun 30;353:i2089. doi: 10.1136/bmj.i2089. PubMed PMID: 27365494.
- 20 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L; AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348; PubMed Central PMCID: PMC3001530.
- 25 Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, Alper BS, Meerpohl JJ, Murad MH, Ansari MT, Katikireddi SV, Östlund P, Tranæus S, Christensen R, Gartlehner G, Brozek J, Izcovich A, Schünemann H, Guyatt G. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jul;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28529184; PubMed Central PMCID: PMC6542664.
- 30 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.  
[http://richtlijndatabase.nl/over\\_deze\\_site/over\\_richtlijnontwikkeling.html](http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html)
- 35 Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, Agoritsas T, Mustafa RA, Alexander PE, Schünemann H, Guyatt GH. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol*. 2016 Apr;72:45-55. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.11.017. Epub 2016 Jan 6. Review. PubMed PMID: 26772609.
- 40 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from  
[http://gdt.guidelinedevelopment.org/central\\_prod/\\_design/client/handbook/handbook.html](http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html).

## Overzicht van richtlijnmodules

	1. Startpagina	Herzien
5	2. <a href="#">Module Verwijzing bij CRS</a>	Gehandhaafd
	3. <a href="#">Diagnostiek bij CRS</a>	Anamnese bij CRS - gehandhaafd Anterieure rhinoscopie/nasendoscopie bij CRS - gehandhaafd
10		<b>Kwantificeren van nasendoscopische beelden - nieuw</b> Reuktest bij CRS - gehandhaafd Kweek bij CRS - gehandhaafd <b>Beeldvorming bij CRS - herzien</b> Relevantie inhalatieallergie bij CRS - gehandhaafd
15		CRP / weerstand bij CRS - gehandhaafd Diagnostische waarde koorts bij CRS - gehandhaafd Nasale NO meting bij CRS - gehandhaafd Gastro-oesofagale reflux en CRS - gehandhaafd
20	4. <b>Diagnostiek en behandeling onderste luchtwegen bij CRS</b>	Diagnostiek onderste luchtwegen bij CRS - Herzien en verplaatst Behandeling onderste luchtwegen bij CRS - Herzien en verplaatst
	5. <a href="#">Medicamenteuze behandeling bij CRS</a>	Kortdurend antibiotica bij CRS - gehandhaafd <b>Langdurend antibiotica bij CRS - herzien</b> 25 Lokale corticosteroïden bij CRS - gehandhaafd <b>Systemische corticosteroïden bij CRS - herzien</b> <b>Biologicals - nieuw</b> Refluxbehandeling en CRS - gehandhaafd Overige medicamenteuze behandeling bij CRS - gehandhaafd
30	6. <b>Chirurgie bij CRS</b>	Herzien
	7. <a href="#">Kaakspoeling bij CRS</a>	Gehandhaafd
35	<b>Revisietherapie bij CRS</b>	Herzien en verplaatst, valt nu onder Chirurgie bij CRS
	8. <b>Postoperatief corticosteroïdenimplantaat</b>	Nieuw
	9. <b>Ballondilatatie</b>	Nieuw
40	10. <a href="#">Kinderen en CRS</a>	Gehandhaafd
	11. <a href="#">Arbeid en CRS</a>	Gehandhaafd
45	<b>Implementatie richtlijn CRS</b>	Ingetrokken. Er is een implementatietabel opgeleverd voor de herziene en nieuwe modules
	12. <b>Organisatie van zorg</b>	Nieuw

## Module kwantificeren van nasendoscopische beelden (nieuw)

### Uitgangsvraag

- 5 Wat is de plaats van kwantificeren van nasendoscopische beelden bij patiënten met CRS met neuspoliepen?

### Inleiding

- 10 CRS wordt gediagnosticeerd op basis van (patiënt gerapporteerde) symptomen in combinatie met endoscopische en/of radiologische (CT-sinus) bevindingen (Fokkens, 2020, EPOS position paper). CRS kent vele facetten en er is helaas een grote spreiding in de ziektelast die patiënten rapporteren (bijvoorbeeld in vragenlijsten) en de afwijkingen die hun behandelend arts kan vaststellen (bijvoorbeeld met nasendoscopie of beeldvorming).

- 15 In de dagelijkse KNO-praktijk is voor diagnostiek en follow-up van CRS het routinematig gebruik van nasendoscopie te verkiezen boven CT in verband met stralenbelasting, toegankelijkheid en kosten.

- 20 In het kader van het vervolgen van de ziekte-activiteit of -controle bij een individuele patiënt, maar ook in het kader van het vergelijken van uitkomsten tussen patiënten, is kwantificeren van nasendoscopische bevindingen noodzakelijk. Er bestaan hiertoe diverse scoringssystemen. In de dagelijkse KNO-praktijk wordt bij CRS patiënten met neuspoliepen de grootte van neuspoliepen vaak gescoord door middel van de neuspoliep score (NPS). Er is echter veel variatie in de toepassing en interpretatie van deze score. Daarnaast worden (meestal in research setting) 1 of meerdere andere scoresystemen (zoals bijvoorbeeld de DIP-score, modified Lund-Kennedy score en POSE score) gebruikt om nasendoscopische bevindingen te scoren. Het is op dit moment onduidelijk of een van de scores beter is dan de andere in de diagnostische work-up wat betreft diagnostische accuratesse en dus bestaat er geen eenduidig advies over welke score de voorkeur verdient.

### Search and select

- 30 A systematic review of the literature was performed to answer the following question:  
What are the benefits and harms of using the nasal polyp score compared to other nasal endoscopy scoring systems in the diagnostic work-up of patients with chronic rhinosinusitis?

- 35 P: patients with chronic rhinosinusitis  
I: modified Lund-Kennedy endoscopy score (MLK), discharge, inflammation and polyps/oedema score (DIP), Lund-Kennedy endoscopy score  
C: nasal polyp score  
R: Lund-Mackay score (CT)  
O: clinical outcomes, diagnostic accuracy

- 40 Relevant outcomes

The guideline development group considered clinical outcomes as a critical outcome measure for decision making; and diagnostic accuracy as an important outcome measure for decision making.

- 45 The working group defined diagnostic accuracy as sensitivity, specificity, negative predictive value and positive predictive value. The working group did not define clinical outcomes a priori, but used the definitions used in the studies.

### Search and select (Methods)



The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 17, 2022. The detailed search strategy is depicted under the Methods tab. The systematic literature search resulted in 106 hits. Studies were selected based on the following criteria: diagnostic studies comparing 2 nasal endoscopy scores in the same population. Based on title and abstract screening, 7 studies were initially selected. After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the Methods tab).

10 **Summary of literature**

No diagnostic studies directly comparing 2 nasal endoscopy scores and reporting the predefined outcomes in the same population were found.

15 **Conclusions**

<b>- GRADE</b>	It was not possible to draw conclusions or grade the level of evidence, due to the absence of comparative data.
----------------	---

**Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de verschillende scoresystemen om het nasendoscopisch beeld bij patiënten met CRS kwantitatief in kaart te brengen. Er werd geen vergelijkende literatuur gevonden die richting kon geven aan klinische besluitvorming. Hier ligt een kennislacune. De aanbeveling zal daarom gebaseerd worden op aanvullende argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.

Door middel van anterieure rhinoscopie kan het voorste gedeelte van de onderste neusgang goed beoordeeld worden. Dit geeft al een indruk van de kwaliteit van de slijmvliezen, de doorgankelijkheid van de neus en eventuele aanwezigheid van (grote) neuspoliepen en/of ontstekingssecret. Voor een goed onderzoek van de middelste neusgang en de diepere delen van de neus is echter nasendoscopisch onderzoek noodzakelijk. Er wordt gekeken naar zwelling en kleur van het slijmvlies, rhinorroe/ontstekingssecreties, korsten, eventueel aanwezige (post-operatieve) littekenvorming en de aard, aanwezigheid en uitgebreidheid van eventuele poliepen.

In wetenschappelijke studies binnen de rhinologie wordt gebruik gemaakt van diverse endoscopie scoringsystemen om afwijkingen te kwantificeren en daarmee het effect van behandelingen beter te kunnen vergelijken. De volgende endoscopie scoringsystemen worden besproken: Lund-Kennedy score (LK), modified Lund-Kennedy score (MLK), discharge inflammation polyp score (DIP), Peri-operative sinonasal endoscopy (POSE) score en Nasal polyp score (NPS) (Durr, 2012; Kim, 2020; Psaltis, 2014; Tepes, 2021; Tsuzuki, 2014; Zhang, 2017). In tabel 1 zijn de verschillende scoringsystemen weergegeven.

Tabel 1. Scoringsystemen van het naseendoscopisch beeld bij patiënten met CRS en neuspoliepen.

1) Lund-Kennedy (LK) endoscopic scoring system

---

Polyps	0 = no polyps 1 = polyps in middle meatus only 2 = beyond middle meatus
Edema	0 = absent 1 = mild 2 = severe
Discharge	0 = no discharge 1 = clear, thin discharge 2 = thick, purulent discharge
Scarring	0 = absent 1 = mild 2 = severe
Crusting	0 = absent 1 = mild 2 = severe

## 2) Modified Lund-Kennedy (MLK)

Polyps	0 = no polyps 1 = polyps in middle meatus only 2 = beyond middle meatus
Edema	0 = absent 1 = mild 2 = severe
Discharge	0 = no discharge 1 = clear, thin discharge 2 = thick, purulent discharge

5

## 3) Discharge-Inflammation-Polyp/edema (DIP) score

Discharge	0 = absent discharge 5 = thick mucus 10 = purulent discharge.
Inflammation	0 = no inflammation 5 = moderate inflammation 10 = severe inflammation
Polyps/edema	0 = normal mucosa 5 = marked edema/no polyps 10 = polyps filling nasal cavity

10

## 4) Peri-operative sinus endoscopy (POSE) scoring system

Perioperative sinus endoscopy scoring system<sup>10†</sup>

Middle turbinate	Normal = 0 Synechia/lateralized = 1–2
Middle meatus/MMA	Healthy = 0 Narrowing/closure = 1–2 Maxillary sinus contents = 1–2
Ethmoid cavity	Healthy = 0 Crusting = 1–2 Mucosal edema = 1–2 Polypoid change = 1–2 Polyposis = 1–2 Secretions = 1–2
Frontal recess/sinus	0–2
Sphenoid sinus	0–2
Overall total	16 = middle meatal antrostomy + ethmoidectomy 18F = middle meatal antrostomy + ethmoidectomy + frontal sinusotomy; 18S = middle meatal antrostomy + ethmoidectomy + sphenoidotomy 20 = middle meatal antrostomy + ethmoidectomy + sphenoidotomy + frontal sinusotomy

5) Nasal polyp score (NPS)

Variations of NPS	Polyps score				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Original NPS (Lund, 1993)	No polyps	Polyps confined within middle meatus	Polyps extending beyond the middle meatus	N/A	N/A
Modified NPS (Johansen, 1993)	No polyps	Small polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate and causing only slight obstruction	Medium-sized polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate and causing troublesome obstruction	Large polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate <b>and causing total or almost total obstruction</b>	N/A
Modified NPS (Lildholdt, 1995)	No polyps	Small polyps not reaching the upper edge of the inferior turbinate	Medium-sized polyps reaching between the upper and the lower edge of the inferior turbinate	Large polyps reaching below the lower edge of the inferior turbinate	N/A
Modified NPS (Small et al, 2005)	No polyps	Polyp in middle meatus, not reaching below the inferior border of the middle turbinate	Polyp reaching below the inferior border of the middle turbinate but not the inferior border of the inferior turbinate	Large polyp reaching to or below the lower border of the inferior turbinate or <b>polyps medial to the middle turbinate</b>	N/A

Modified NPS (Gevaert et al, 2006)	No polyps	Small polyps in the middle meatus not reaching below the inferior border of the middle concha	Polyps reaching below the lower border of the middle turbinate	Large polyps reaching the lower border of the inferior turbinate <b>or polyps medial to the middle concha</b>	<b>Large polyps causing complete (or almost complete) obstruction of the inferior meatus</b>
Modified NPS (Rhinosinusitis Initiative, 2006)	No visible nasal polyps	Small amount of polypoid disease confined within middle meatus	Multiple polyps occupying the middle meatus	Polyps extending beyond the middle meatus, within the sphenoid recess but not totally obstructing, or both	<b>Polyps completely obstructing the nasal cavity</b>

De in de literatuur meest gebruikte endoscopie score voor CRS is de LK score (niet te verwarren met de radiologische Lund-MacKay score). Deze score bestaat uit 5 items (aanwezigheid van poliepen, oedeem, slijm/pus “discharge”, littekenweefselvorming en als laatste korstvorming), welke gescoord kunnen worden met 0 tot en met 2. Een nadeel van deze score is dat de LK score oorspronkelijk is bedoeld voor het endoscopisch vervolgen van patiënten na FESS, aangezien de laatste 2 items (littekenweefselvorming en korsten) normaliter zelden aanwezig zijn bij een preoperatieve patiënt met CRS. De LK score is later vereenvoudigd tot de modified Lund-Kennedy (MLK) score, waarbij deze items littekenweefsel en korstvorming zijn weggelaten. De DIP score is een met de MLK vergelijkbare score, waarbij een score van 0, 5 of 10 wordt geregistreerd voor de items “discharge”, inflammatie en aanwezigheid en grootte van poliepen. De POSE score is specifiek bedoeld voor het vervolgen van geopereerde patiënten, waarbij o.a. wordt beoordeeld of de toegangswegen tot (verschillende) operatief geopende holtes nog steeds open zijn en of er bijvoorbeeld sprake is van synechievorming of korstvorming. Tenslotte bestaat de nasale polyp score (NPS). Middels dit scoringssysteem kan de grootte en/of uitgebreidheid van aanwezige neuspoliepen worden geregistreerd. Deze score is dus enkel bruikbaar voor de patiëntengroep waarbij sprake is van CRS met neuspoliepen. Een nadeel van deze score is dat geen rekening gehouden met de mate van inflammatie of aanwezigheid van (pussig) slijm. Tevens bestaat er geen eenduidige NPS (Djupesland, 2022). In de originele LK score werden poliepen gescoord als 1 (poliepen in de middelste neusgang) of 2 (poliepen met uitbreiding tot buiten de middelste neusgang). Hiermee kan echter onvoldoende het effect van behandeling op neuspoliep grootte worden beschreven. In de loop der jaren zijn er door diverse studiegroepen variaties aangebracht om specifiek neuspoliepen beter te scoren. Johansen, Lildhold en Small hebben verschillende systemen geïntroduceerd waarbij neuspoliepen per zijde gescoord konden worden tussen 0 en 3. Later is door Gevaert en het Rhinosinusitis Initiative nog een graad 4 toegevoegd. De definities van elke score kan tussen deze systemen steeds iets verschillen (bijvoorbeeld of een kleine poliep mediaal van de concha media direct al graad 3 is en wanneer de poliepscore voldoet aan de maximale score).

Al deze graderingsschalen van de NPS kwantificeren meestal de uitbreiding van de neuspoliepen in verticale (eendimensionale) richting, meestal gebruikmakend van de concha media en concha inferior als belangrijke anatomische landmarks. Tevens betreffen het niet-lineaire schalen, waarmee afname van het totale volume aan neuspoliepen lastig is te kwantificeren. Tevens is door de vele verschillende graderingssystemen een vergelijking in de literatuur lastig en voor de klinische praktijk niet eenduidig.

5 Idealiter heeft een scoringssysteem een aantal kenmerken om in aanmerking te komen voor implementatie in algemene klinische praktijk; een dergelijk systeem dient intuïtief te gebruiken, makkelijk te onthouden, gevoelig voor veranderingen in ziekteactiviteit en even valide voor geopereerde als niet-geopereerde patiënten te zijn. Geen van de bovengenoemde scoringssystemen (LK, MLK, DIP, POSE, NPS) voldoet aan al deze bovenstaande kenmerken.

10 De werkgroep beveelt niet 1 specifiek scoringssysteem aan, maar adviseert om consistent en op gestructureerde wijze het nasendoscopisch beeld vast te leggen, waarbij onder andere gelet wordt op de kwaliteit van de neusslijmvliezen, de mate van inflammatie, de eventuele aanwezigheid van (taai/pussig) sereet, de eventuele aanwezigheid/locatie/grootte van neuspoliepen en tenslotte eventuele post-operatieve veranderingen. Indien gekozen wordt voor de NPS, dan is het advies om een schaal van 0-4 per zijde te hanteren.

20 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)  
Voor patiënten is het waardevol dat het nasendoscopisch beeld op consistente wijze gestructureerd wordt vastgelegd, zodat de aandoening goed kan worden gevolgd. Het is daarbij niet belangrijk welke score wordt gebruikt.

25 Kosten (middelenbeslag)  
De invoering van een specifiek endoscopie scoringssysteem zal geen significante impact hebben op de zorgkosten.

30 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie  
Wanneer er gekozen zou worden voor een specifiek endoscopie scoringssysteem, dan zou (beperkte) scholing van KNO-artsen nodig zijn. Tevens kost het de behandelend arts tijdens een consult wat meer tijd om op een gestructureerde manier nasendoscopie bevindingen te verzamelen en te registreren in het elektronisch patiëntendossier.

35 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies  
In de literatuur is geen goede vergelijking beschikbaar tussen de verschillende endoscopie systemen. De werkgroep beveelt niet 1 specifiek scoringssysteem aan, maar adviseert om consistent en op gestructureerde wijze het nasendoscopisch beeld vast te leggen.

**Aanbeveling**

Beschrijf en registreer op gestructureerde en consequente wijze het nasendoscopisch beeld, waarbij onder andere gelet wordt op:

- de kwaliteit van de neusslijmvliezen;
- de mate van inflammatie;
- de eventuele aanwezigheid van (taai/pussig) sereet;
- de eventuele aanwezigheid/locatie/grootte van neuspoliepen; en tenslotte
- eventuele post-operatieve veranderingen.

Overweeg bij aanwezigheid van neuspoliepen de neuspoliepscore te gebruiken met idealiter een gradering van 0 tot 4 per zijde.

40

## Literatuur

- 5 Djupesland PG, Reitsma S, Hopkins C, Sedaghat AR, Peters A, Fokkens WJ. Endoscopic grading systems for nasal polyps: are we comparing apples to oranges? *Rhinology*. 2022 Apr 11. doi: 10.4193/Rhin21.401. Epub ahead of print. PMID: 35403178.
- Durr ML, Pletcher SD, Goldberg AN, Murr AH. A novel sinonasal endoscopy scoring system: the Discharge, Inflammation, and Polyps/edema (DIP) score. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2012
- 10 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020;58:1–464
- Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2020 Mar;34(2):306-314. doi: 10.1177/1945892419892157. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31775519.
- 15 Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *Laryngoscope* 2014;124:2216–23
- 20 Tepeš I, Košak Soklič T, Urbančič J. The agreement of the endoscopic Modified Lund-Kennedy scoring in a clinical research group: An observational study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2022 Aug;139(4):185-188. doi: 10.1016/j.anorl.2021.08.014. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34654664.
- Tsuzuki K, Hinohira Y, Takebayashi H, Kojima Y, Yukitatsu Y, Daimon T, Sakagami M. Novel endoscopic scoring system after sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2014 Oct;41(5):450-4. doi: 10.1016/j.anl.2014.05.004. Epub 2014 May 29. PMID: 24882588.
- 25 Zhang L, Zhang L. Comparison of different endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. *Rhinol J* 2017;55:363–8

## Bijlagen bij hoofdstuk Kwantificeren nasendoscopische beelden

30

### Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Wu, 2015	Wrong language
Zhang, 2017	Does not report the outcomes from the PICRO
Psaltis, 2014	Does not report the outcomes from the PICRO
Tsuzuki, 2014	Does not report the outcomes from the PICRO
Durr, 2014	Does not report the outcomes from the PICRO
Kim, 2020	Does not compare I and C from PICRO
Tepes, 2021	Does not compare I and C from PICRO

## Literature search strategy

### Zoekverantwoording

#### Algemene informatie

Richtlijn: NVKNO Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen	
Uitgangsvraag: UV1 Wat zijn de (on)gunstige effecten van gradering van poliepen met de Lund-Kennedy score vergeleken met andere scores bij patiënten met CRS en neuspoliepen?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 17-1-2022
Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<b>Toelichting:</b> In overleg met de adviseur is er voor gekozen om specifiek te zoeken naar <b>de Lund Kennedy</b> score in combinatie met een diagnostisch filter en SRs. De drie sleutelartikelen worden gevonden.	

5

#### Zoekopbrengst

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	14	9	13
RCTs			
Observationele studies			
Diagnostisch sens&spec	87	88	93
<b>Totaal</b>			106

#### Zoekstrategie

##### Embase

No.	Query	Results
#57	#53 AND #55 <b>Diagnostisch sens&amp;spec</b>	87

No.	Query	Results
#56	#52 AND #54 SR	14
#55	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	8970490
#54	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	790621
#53	#52 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	310
#52	'lund kennedy score'/exp OR 'lund kennedy endoscopy score'/exp OR 'lund kennedy endoscopic score'/exp OR ((lund NEAR/2 kennedy):ti,ab,kw)	377
#5	#48 OR #49 OR #50	3



No.	Query	Results
1		
#50	22927217 AND durr	1
#49	usefulness AND of AND nasal AND endoscopy AND for AND diagnosing AND patients AND with AND chronic AND rhinosinusitis	1
#48	comparison AND of AND different AND endoscopic AND scoring AND systems AND in AND patients AND with AND chronic AND rhinosinusitis AND reliability, AND validity, AND responsiveness AND correlation	1

### Ovid/Medline

5

#	Searches	Results
6	2 and 3 Diagnostisch sens&spec	88
5	2 and 4 SR	9
4	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-	541580

	synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
3	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	7219987
2	limit 1 to yr="2010 -Current"	299
1	(lund adj3 kennedy).ti,ab,kf,tw.	314

## Module Beeldvorming (herzien)

### Uitgangsvraag

5 Wat is de toegevoegde waarde van vroege CT sinus in het behandeltraject voor patiënten met verdenking op chronische rhinosinusitis?

### Inleiding

10 Voor chronische rhinosinusitis wordt inmiddels geaccepteerd dat conventionele röntgenfoto's obsoleet zijn ter stellen van de diagnose. Nasendoscopie heeft een belangrijke rol ingenomen ter indicatiestelling van het verdere beleid. Voor de huidige generatie CT worden de mogelijkheden voor pre-operatieve planning/navigatie alom erkend. Tot op heden is er met de Lund-Mackay score geen goede correlatie gevonden in vergelijking met klachten, Quality of Life en scopie resultaten. Ten aanzien van CT is onderscheid te maken in standaard multi-detector CT (MDCT) en zogenaamde Cone Beam CT (CBCT). Laatstgenoemde is geassocieerd met significant lagere stralingsdosis met behoud van goede spatiale resolutie voor benige structuren. Wel bestaat er bij CBCT verlies in differentiatie van weke delen. Echter de toegang tot cone beam CT in de klinische praktijk kan mogelijk beperkt zijn.

15 Tot op heden is er echter geen goede consensus wanneer CT in te zetten in het diagnose- en behandeltraject bij chronische rhinosinusitis, buiten de direct preoperatieve situatie. Wat is de kosteneffectiviteit en patiënt tevredenheid wanneer inzet van CT wordt vergeleken met empirische medicamenteuze therapie? Is er een te verantwoorden rol van CT in het bepalen van beleid bij deze patiënten en zo ja, in welke setting? Zijn er voldoende redenen om eventuele beeldvorming in het diagnostisch traject te vervroegen?

### 25 Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of an upfront CT compared to empiric medical treatment in patients with suspected chronic rhinosinusitis?

30 P: patients with suspected chronic rhinosinusitis

I: Upfront CT

C: empiric medical therapy prior to obtaining a sinus computed tomography (CT) scan

O: diagnostic accuracy (sens, spec, ppv, npv), clinical outcomes (long term), patient satisfaction, quality of life, cost effectiveness

35

### Relevant outcome measures

40 The guideline development group considered clinical outcomes (long term) and patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcome measure for decision making; and diagnostic accuracy and cost effectiveness as important outcome measures for decision making.

45 A priori, the working group defined the outcomes of interest as follows: as critical outcome PROMs, disease-related quality of life as assessed by the SNOT22 score was considered the preferred outcome. In case this was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). In the VAS the patient expresses symptom severity on a 10 cm broad horizontal line with word anchors at each end that indicate the extreme feelings. Critical outcome clinical outcomes (long term) and the important outcomes diagnostic accuracy and cost effectiveness were not defined a priori.

50

For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences.

5 For clinical outcomes (long term) (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID and for diagnostic accuracy a MCID of 10% was defined.

For cost effectiveness the working group did not define a MCID, and it was only described narrative. GRADE cannot be assessed for this outcome measure.

## 10 Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 30-3-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 88 hits. Studies were selected based on the following criteria: studies on the benefits and harms of an upfront CT in patients with suspected CRS. Five studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, four studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

## 20 Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

## **Summary of literature**

### 25 Description of studies

Leung (2011) performed a cost-effectiveness analysis to determine whether upfront CT scanning is more cost-beneficial than empiric medical therapy for patients presenting with CRS symptoms but negative endoscopic findings. The study performs a series of simulations to assess the inherent cost differences between the 2 distinct treatment algorithms for the workup and management of patients presenting with chronic sinonasal complaints. Patients in whom the diagnosis of CRS is confirmed on nasal endoscopy are excluded from the evaluation. A Markov model with sensitivity analysis was constructed to test the hypothesis that standard empiric medical therapy is more cost-effective than an upfront CT scanning strategy.

## 35 Results

### *Diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, PPV, NPV)*

The included study did not report the outcome measure diagnostic accuracy.

### 40 *Clinical outcomes (long term)*

The included study did not report the outcome measure clinical outcomes

### *Cost effectiveness*

45 Leung (2011) reported that there is a cost advantage to the upfront CT algorithm over empiric therapy regardless of the availability of point-of-care CT scanning (POC-CT). This advantage persists during the sensitivity analysis when costs and response rates are fully biased toward empiric therapy. If POC-CT is available, upfront CT can save \$320.50 per patient (range, \$138.5–671.5). When POC-CT CT is unavailable, upfront CT savings persist at \$296.60 (range, \$106.09– 655.40).

50

### *Patient satisfaction*

The included study did not report the outcome measure patient satisfaction.

#### *Quality of life*

The included study did not report the outcome measure quality of life.

5

#### Level of evidence of the literature

Not applicable.

#### **Conclusions**

10 Not applicable.

#### **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

##### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

15 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de (on)gunstige effecten van een voorafgaande CT in vergelijking met empirische medische behandeling bij patiënten met verdenking op chronische rhinosinusitis (CRS). Op basis van het geïncludeerde artikel is er geen duidelijke voorkeur voor behandeling van CRS en worden er geen klinische relevante verschillen gevonden wat betreft de cruciale uitkomsten, in dit geval klinische uitkomsten (lange termijn)

20 en patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROM's). Het artikel beschrijft wel dat een voorafgaande CT kosteneffectief is. Er kan geen totale bewijskracht worden geformuleerd, aangezien GRADE niet kon worden toegepast op de gerapporteerde uitkomstmaat kosteneffectiviteit.

25 In de EPOS position paper uit 2020 wordt geadviseerd eerst 6-12 weken te behandelen met intranasale steroïden (Fokkens, 2020). Indien geen verbetering optreedt wordt verwijzing naar KNO-arts aangeraden voor een nasendoscopie. Deze kan worden gebruikt voor diagnosestelling. Indien geen scopische afwijkingen worden gevonden, maar wel suggestieve klachten voor CRS aanwezig zijn, kan CT worden ingezet om de diagnose te ondersteunen

30 danwel uit te sluiten. Wel heeft CT een meer prominente plaats bij secundaire diffuse CRS (op basis van auto-immuun stoornis/vasculitis). Daarnaast bestaat de aanbeveling bij alarmsymptomen beeldvorming in de vorm van MRI en/of CT te overwegen. Bij primaire diffuse CRS of unilaterale CRS danwel CRS klachten met negatieve bevindingen op scopie geldt dat vaak eerst 6-12 weken empirische therapie wordt toegepast.

35

In het geïncludeerde artikel wordt nadrukkelijk de Point-of-Care (POC) CT genoemd als meer kosteneffectief dan eerst empirisch medicamenteuze therapie. Dit betreft derhalve een 'one-stop-shop setting' waarbij de CT dezelfde dag verricht wordt. Echter ook upfront CT zonder POC-setting bleek meer kosteneffectief. Uit het artikel werd duidelijk dat voor de POC-setting gescand werd met Xoran Cone beam CT. De cone beam CT technologie is inderdaad geassocieerd met een relatief lage stralingsdosis en de spatiele resolutie is bewezen. Niet iedere kliniek heeft echter de beschikking over Cone Beam CT. Het gaat hier bovendien om een selectieve subgroep van patiënten welke een negatieve endoscopie hebben. Daarnaast is onduidelijk hoe de kosteneffectiviteit zich verhoudt tot de Nederlandse praktijk. We

40 concluderen dat hiervoor meer onderzoek nodig is. Ook zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar veranderingen binnen de klinische uitkomstmaten, indien CT eerder wordt ingezet in de beslisboom. Wel wordt genoemd dat 'upfront' CT in deze studie leidde tot hogere aantallen scans (1,1 vs 0,7 bij empirisch gebruik), waardoor de gemiddelde stralingsbelasting 0,09 mSv hoger zou liggen voor CBCT respectievelijk 0,48 mSv voor MDCT.

45

50 Hoewel zeer laag, dient hier in besluitvorming rekening mee te worden gehouden.

Wanneer wordt geredeneerd vanuit de praktijk van MDCT zou het kunnen dat de kosteneffectiviteit in de Nederlandse situatie anders uitpakt. Vervroegde CT zou in de praktijk een toename van beeldvorming aanvragen vanuit de eerste lijn betekenen, voordat patiënt naar de KNO-arts wordt verwezen. De conclusies uit het artikel zijn derhalve sterk situationeel.

5

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Vanuit het geselecteerde artikel zijn geen uitkomstmaten gedefinieerd welke betrekking hebben op PROM's. Aangezien met straling wordt gewerkt bij het inzetten van CT betreft dit een invasief onderzoek. Hier zijn (lage) risico's aan verbonden. De aanvrager heeft ook beter inzicht in de cumulatieve stralingsdosis. De keuze om beeldvorming in te zetten is derhalve geen voorkeursgevoelige beslissing. Indien er een verdenking is op een tumor bij klachten van rhinosinusitis, of er zijn alarmsymptomen is er wel een indicatie tot vervroegde beeldvorming.

10

#### Kosten (middelenbeslag)

De genoemde kostenbesparing in het geselecteerde artikel wordt beschreven binnen een geselecteerde groep van 100 patiënten met negatieve endoscopie bevindingen. Volgens de auteurs resulteert de inzet van CT vooraf in een betere stratificatie van patiëntgroepen (in CRS, rhinitis en faciale pijn diagnosen), waardoor beter gericht kan worden behandeld. Hierdoor zou 50-80% van de groep patiënten vooraf klinisch gediagnosticeerd met CRS geen onnodige medicatiekuren, zoals antibiotica en steroïden hoeven te volgen. Indien de geldende Amerikaanse richtlijnen worden aangehouden kan dit leiden tot overbehandeling. Per patiënt zou dit tot een kostenbesparing leiden van 492.20 dollar, extrapoleren naar de gegeneraliseerde populatie zou meer dan 2.25 miljard dollar besparen in de Verenigde Staten. Onduidelijk vanuit dit artikel is of met de gegeneraliseerde populatie ook de groep wordt bedoeld met negatieve scopieresultaten. Men moet zich dus afvragen of het advies om eerder een CT-scan te verrichten bij scopie-positieve resultaten anders uitvalt.

15

20

25

30

In het artikel wordt in deze gerandomiseerde groep wel melding gemaakt van een hogere therapeutische compliantie, wanneer CT initieel wordt ingezet (100%). In de andere groep welke geen 'upfront CT' onderging is de compliantie van follow-up 50% lager. Het verbeteren van de compliantie bij medicamenteuze therapie is een uitkomstmaat die uiteraard wenselijk zou zijn.

35

Concluderend lijken er vanuit de literatuursearch geen zekere aanbevelingen te doen over de timing van inzet van CT sinus in de gehele populatie met CRS. Dit zou onderzocht moeten worden. Wel lijkt er in de specifieke groep van scopie-negatieve patiënten een kosteneffectief resultaat bereikt wanneer voorafgaande aan therapie Cone Beam CT wordt verricht. Wanneer geen gebruik gemaakt wordt van CBCT dient voorzichtigheid te worden betracht met conclusies over kostenbesparing, omdat traditionele MDCT duurder is dan CBCT.

40

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De gepleegde interventie betreft een specifieke "Point-of-care" of "In-office" CT. In deze studie betrof dit ook een cone beam CT-scanner. Er wordt vergeleken met 64-slice MDCT, een gangbare CT-methode. Hierbij wordt de lagere dosis beschreven (0.17 mSv voor 0.4 mm coupes versus 0.87 mSv), een dosisreductie met een factor 5. Dit zou potentieel een gunstig effect op de aanvaardbaarheid van de gepleegde invasieve interventie, wanneer wordt vergeleken met multidetector CT. Er is in dit artikel echter geen kwantitatieve of kwalitatieve procesevaluatie gepleegd.

45

50

Uitvoerbaarheid van de interventie, waarbij een gunstiger stralingsdosis en gunstiger kostenprofiel kan worden bereikt, hangt samen met de toegang tot CBCT. Deze toegang is niet voor iedere kliniek vanzelfsprekend, en point-of-care CT is in Nederland ook niet altijd

30

gangbaar te regelen. Een MDCT heeft zoals genoemd een hogere dosis, en hogere kosten. Wel is er een verbeterd onderscheid in weke delen waarneembaar bij MDCT, waardoor CBCT niet de beste optie is, wanneer complicaties worden vermoed. Dit maakt dat de conclusies getrokken bij deze specifieke onderzoeksgroep in deze specifieke setting niet zomaar extrapolerebaar zijn naar de algehele populatie met CRS. Aan patiënten moet worden uitgelegd dat -hoewel de stralingsdosis laag is- zij nog steeds, in een vroeger stadium, worden blootgesteld aan straling. Tegelijkertijd zou moeten worden uitgelegd dat het potentieel kan helpen in een eerder stadium vast te stellen welke therapie nuttig is, dat wil zeggen, als eerdere endoscopie negatief is.

10 Health equity rondom deze interventie zou in Nederland acceptabel moeten zijn, aangezien een dergelijke medische indicatie verzekerd wordt. Wel zou er sprake kunnen zijn dat sommige klinieken niet over de juiste apparatuur beschikken.

15 Wat betreft de te implementeren logistiek moet in deze setting eventueel rekening worden gehouden met extra CT-scan en de aanwezigheid van getrainde laboranten hiervoor. Ten aanzien van de acceptatie door patiënten en de therapietrouw zijn door Leung et al. In dit geselecteerde artikel positieve resultaten verkregen. In geselecteerde subgroepen waarin getwijfeld wordt over de inzet van medicatie (antibiotica/prednisolon) is er qua meer gerichte inzet van deze medicatie en therapietrouw van de patiënt dus mogelijk voordeel te verkrijgen.

## 20 **Aanbeveling**

### Aanbeveling-1

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Er lijkt volgens het geselecteerde artikel een positief kostenbesparend effect van het vroeger inzetten van specifieke Cone-beam CT in geselecteerde groepen patiënten met klinisch vastgestelde CRS-klachten en een negatief endoscopieresultaat. Daarnaast lijkt er een positief verschil ten aanzien van therapietrouw bij deze groep patiënten. De huidige studie is echter sterk situationeel, en de conclusies hieruit getrokken kunnen niet zonder meer een op een worden overgenomen voor de algehele groep patiënten met CRS-klachten in de Nederlandse situatie. Naast het mogelijke verschil in kosten en toegang tot de medische zorg in vergelijking met de situatie in de Verenigde Staten, dient in overweging te worden genomen dat niet iedere praktijk over een Cone Beam-CT beschikt. Voorzichtigheid dient derhalve te worden betracht met het geven van een positieve aanbeveling in dit kader. Vervroegen van een CT in de diagnostische work-up van CRS wordt -bij ontbreken van alarmsignalen- met uitzondering van de direct preoperatieve situatie derhalve onvoldoende ondersteund door de beperkt aanwezige wetenschappelijke literatuur. Verder onderzoek naar timing van dergelijke interventies bij grotere groepen patiënten kan wel leiden tot het aanscherpen van aanbevelingen in deze richtlijn.

1. Stel de diagnose chronische rhinosinusitis primair op basis van symptomen en nasendoscopie bevindingen, na 6 tot 12 weken empirisch medicamenteus behandelen. Overweeg bij twijfel hierover een CT sinus voor bevestiging of uitsluiten van de diagnose.
2. Overweeg CT sinus wanneer een patiënt met diffuse CRS niet voldoende reageert op adequate medicamenteuze therapie.
3. Verricht CT sinus
  - voorafgaande aan geplande neusbijholtenchirurgie;
  - bij unilaterale CRS, met name als er verdenking is op onderliggende tumor;
  - bij tekenen van secundair diffuse CRS (bijvoorbeeld vasculitis/GPA).

4. Verricht beeldvorming (CT of MRI), bij (verdenking op) complicaties of alarmsignalen.

**Literatuur**

- 5 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
- Leung R, Kern R, Jordan N, Almassian S, Conley D, Tan BK, Chandra R. Upfront computed tomography scanning is more cost-beneficial than empiric medical therapy in the initial management of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011 Nov-Dec;1(6):471-80. doi: 10.1002/alr.20084. Epub 2011 Jul 29. PMID: 22144057.

10

**Bijlagen bij hoofdstuk Beeldvorming**

**Evidence tables**

Not applicable

15

**Table of excluded studies**

Reference	Reason for exclusion
Leung R, Chaung K, Kelly JL, Chandra RK. Advancements in computed tomography management of chronic rhinosinusitis. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2011 Sep-Oct;25(5):299-302. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3641. PMID: 22186241.	Does not meet PICO criteria
Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: a cost-based decision analysis. <i>Laryngoscope</i> . 2014 Jan;124(1):12-8. doi: 10.1002/lary.24100. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23918096.	Does not meet PICO criteria
Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Diagnosis of chronic rhinosinusitis. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2012 Aug;23 Suppl 22:20-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01320.x. PMID: 22762850.	Does not meet PICO criteria
Stephens JC, Saleh HA. Evaluation and treatment of isolated maxillary sinus disease. <i>Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2013 Feb;21(1):50-7. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835af905. PMID: 23299119.	Narrative review

**Literature search strategy**

**Embase**

No.	Query	Results
#18	#17 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal	71



No.	Query	Results
	experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
#17	#14 OR #16	153
#16	#11 AND #15	14
#15	((upfront OR early) NEAR/3 (ct OR tomograph*)):ti,ab,kw	6601
#14	#11 AND #12 AND #13	148
#13	'early diagnosis'/exp OR early:ti,kw OR upfront:ti,ab,kw OR 'without delay':ti,ab,kw OR 'early diagnos*':ab	657199
#12	'computer assisted tomography'/exp OR 'cat scan':ti,ab,kw OR ((compute* NEAR/3 tomograph*):ti,ab,kw) OR ct:ti,ab,kw	1533071
#11	#9 OR #10	34532
#10	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	21493
#9	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	22692

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	10 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	46
10	limit 9 to yr="2010 -Current"	46
9	6 or 8	73
8	3 and 7	9
7	((upfront or early) adj3 (ct or tomograph*)):ti,ab,kf.	4236
6	3 and 4 and 5	70
5	exp early diagnosis/ or early.ti,kf. or upfront.ti,ab,kf. or without delay.ti,ab,kf. or early diagnos*.ab.	480001

4	exp Tomography, X-Ray Computed/ or computed tomograph*.ti,ab,kf. or ct.ti,ab,kf. or cts.ti,ab,kf. or cat scan*.ti,ab,kf. or computer assisted tomograph*.ti,ab,kf. or computerized tomograph*.ti,ab,kf. or computerised tomograph*.ti,ab,kf. or computed x ray tomograph*.ti,ab,kf. or computed xray tomograph*.ti,ab,kf.	787469
3	1 or 2	25028
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	17879
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit*)).ti,ab,kf.	13995

## Module Diagnostiek onderste luchtwegen (herzien)

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van diagnostiek van de onderste luchtwegen bij patiënten met CRS?

5

### Inleiding

Gezien de hoge prevalentie van lagere luchtwegklachten bij patiënten met CRS en neuspoliepen is het belangrijk dat er een goede (pulmonale) anamnese wordt verricht.

10 Hierbij wordt gevraagd naar relevante voorgeschiedenis, symptomen - zoals kortademigheid, piepen, hoesten, sputumproductie, broncheale hyperreactiviteit, recidiverende luchtweginfecties, inspanningstolerantie en medicatiegebruik. Het lichamelijke onderzoek kan bestaan uit inspectie, percussie en auscultatie van de thorax. Daarnaast is longfunctieonderzoek mogelijk. Er is praktijkvariatie in de diagnostiek van de onderste luchtwegen bij patiënten met CRS.

15

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What is the diagnostic accuracy of spirometry in the diagnostic work-up of patients with chronic rhinosinusitis?

20

Patients: patients with chronic rhinosinusitis

Index test: spirometry

Control test: -

Reference test: histamine provocation test

Outcomes: diagnostic accuracy (exclusion asthma), clinical outcomes

25

Timing/setting: at the general practitioner or ENT specialist

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy as a critical outcome measure for decision making; and clinical outcomes as an important outcome measure for decision making.

30

The working group did not define the outcome measures listed above a priori, but followed the definitions used in the studies.

35

The working group defined 10% as a minimal clinically (patient) important difference for diagnostic accuracy.

### Search and select (Methods)

The databases Embase en Ovid/Medline were searched with relevant search terms until 16-03-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 504 hits. Studies were selected based on the following criteria: studies reporting diagnostic accuracy or clinical outcomes after performing spirometry in patients with CRS. Based on title and abstract screening, 14 studies were initially selected.

40

After reading the full text, all studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

45

### Results

No studies were included in the systematic analysis of the literature.

50

### Summary of literature

No studies were identified that answered the PICO.

### **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de diagnostische accuratesse van spirometrie om astma op te sporen dan wel uit te sluiten bij patiënten met CRS. Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. De aanbevelingen worden daarom gebaseerd op andere argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (niet systematisch gezochte) literatuur.

10

Vanuit epidemiologisch onderzoek weten we dat meer dan 50% van de patiënten met CRS ook lagere luchtwegproblematiek heeft, waarvan astma het meest voorkomt (Braunstahl, 2011). Er is helaas geen duidelijk verband tussen nasale parameters en longfunctie parameters (Williamson, 2011). De diagnose astma is goed te stellen op basis van klachten en een aangetoonde reversibele luchtwegobstructie. Dit is doorgaans het geval bij 50% van de astmapatiënten (von Bülow, 2017). Hoewel een normale spirometrie astma dus zeker niet uitsluit, is het wel een goede eerste stap om ernstige lagere luchtwegpathologie uit te sluiten. Bij een anamnese die verdacht is voor astma en een normale spirometrie zonder reversibiliteitscriteria is een verwijzing naar de longarts geïndiceerd voor het verrichten van histamineprovocatietest. Een negatieve histaminedrempel sluit een astma praktisch uit (Coates, 2017)

15

20

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

25 Gezien de hoge prevalentie van astma bij CRS, de risico's op verder longfunctieverlies en het optreden van exacerbaties in de toekomst, is het van belang om bij het geringste vermoeden op astma diagnostiek hiernaar in te zetten. De ervaring leert dat patiënten niet altijd uit zichzelf astmaklachten aangeven bij CRS, dan wel zelf niet direct een relatie leggen tussen lagere luchtwegklachten en de neusbijholten-klachten waarmee ze zich presenteren. Er dient dus specifiek op doorgevraagd te worden.

30

De anamnese kan bestaan uit de volgende vragen:

- Is er bij u ooit astma vastgesteld?
  - Zo ja, heeft u hiervoor ooit medicatie gehad?
  - Zo nee, heeft u regelmatig klachten van kortademigheid, piepen, hoesten of een inspanningsbeperking?

35

Bij een voor astma verdachte anamnese kan met de patiënt worden afgestemd waar de verdere diagnostiek naar astma zal plaatsvinden: in de eerste lijn of de tweede lijn. Vanwege zowel kortere toegangstijden als een kortere reistijd kan een eerste analyse via de huisarts een goede optie zijn. Bij verdenking op lagere luchtwegklachten die ernstig beperkend zijn voor de patiënt is het advies om direct contact op te nemen met een longarts.

40

#### Kosten (middelenbeslag)

45 Hoewel er geen literatuur gegevens zijn over kosten-effectiviteit van screening voor astma bij patiënten met CRS, lijkt het voor de hand te liggen dat tijdige diagnostiek niet alleen voordelen biedt voor de patiënt wat betreft een betere kwaliteit van leven en minder kans op blijvende longschade, maar ook voor de maatschappij door minder zorgkosten en een betere arbeidsparticipatie.

#### 50 Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Tegenwoordig hebben vrijwel alle huisartsen toegang tot spirometrisch onderzoek en betekent een screening op indicatie (aanwezige astmaklachten bij een CRS-patiënt) geen onnodige belasting van het gezondheidssysteem. Zeker wanneer mensen met milde tot matige luchtwegklachten via de eerste lijn worden geanalyseerd en mensen met ernstiger beperkingen via de tweede lijn worden geanalyseerd. De infrastructuur is dus al aanwezig, personeel in de eerste lijn is getraind en kosten van een spirometrisch onderzoek zijn doorgaans acceptabel (€70,- per onderzoek). Bij een sterke verdenking op astma en een negatieve spirometrietest kan eventueel doorverwijzing naar de 2<sup>e</sup> lijn plaatsvinden. Hiervoor bestaan al transmurale afspraken.

10

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Gezien de hoge prevalentie van astma bij CRS en de impact die het niet tijdig diagnosticeren hiervan kan hebben op de patiënt (longfunctieverlies, exacerbaties, arbeidsverzuim) is het van belang om door te vragen naar de aanwezigheid van lagere luchtwegklachten. Dit kan met behulp van een aantal oriënterende vragen. Bij een positieve anamnese dient verder onderzoek door middel van spirometrie plaats te vinden. Dat kan het best op de plek waar dit al wordt gedaan, namelijk in de eerste lijn bij de huisarts of in de tweede lijn bij de longarts. Dit verdere onderzoek is weinig belastend voor de patiënt en is acceptabel qua kosten. De gezondheidswinst van een tijdige diagnose is naar verwachting aanzienlijk.

15

20

Besteed bij patiënten met CRS aandacht aan de onderste luchtwegen door te vragen naar kortademigheid, hoesten, piepen en verminderde inspanningstolerantie.

Verwijs patiënten met CRS door voor spirometrisch onderzoek indien er aanwijzingen zijn voor nieuwe, danwel ongecontroleerde lagere luchtwegproblematiek.

### **Literatuur**

25

Braunstahl GJ. Chronic rhinosinusitis, nasal polyposis and asthma: the united airways concept reconsidered? Clin Exp Allergy. 2011 Oct;41(10):1341-3. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03796.x. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21672056.

30

Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, Gauvreau G, Hall GL, Hallstrand TS, Horvath I, de Jongh FHC, Joos G, Kaminsky DA, Laube BL, Leuppi JD, Sterk PJ. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J. 2017 May 1;49(5):1601526. doi: 10.1183/13993003.01526-2016. PMID: 28461290.

35

von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Sjøes-Petersen NU, Assing KD, Skjold T, Porsbjerg C. The level of diagnostic assessment in severe asthma: A nationwide real-life study. Respir Med. 2017 Mar;124:21-29. doi: 10.1016/j.rmed.2017.01.010. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28284317.

40

Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, Barnes M, Lipworth BJ. Airway dysfunction in nasal polyposis: a spectrum of asthmatic disease? Clin Exp Allergy. 2011 Oct;41(10):1379-85. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03793.x. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21676

## Bijlagen bij hoofdstuk Diagnostiek onderste luchtwegen

### 5 Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Freund M, Håkansson K, Schwer S, Rix I, Ravn AT, Backer V, von Buchwald C. Asthma in ear, nose, and throat primary care patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2016 May;30(3):67-71. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4304. PMID: 27216338.	Wrong comparison
Håkansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2014 Sep-Oct;28(5):383-7. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4076. PMID: 25198023.	Wrong comparison
Huang Z, Zhou B, Zhang Q, Huang Q, Sun Y, Wang M, Wang X, Wang C, Li Y, Cui S. The role of upper and lower airway patency in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. <i>Laryngoscope</i> . 2013 Mar;123(3):569-73. doi: 10.1002/lary.23649. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23070787.	Wrong comparison
Kariya S, Okano M, Higaki T, Noyama Y, Haruna T, Ishihara H, Makino T, Onoda T, Nishizaki K. Chronic rhinosinusitis patients have decreased lung function. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2014 Oct;4(10):828-33. doi: 10.1002/alr.21370. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25132678.	Wrong comparison
Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. <i>J Laryngol Otol</i> . 2014 Mar;128(3):255-62. doi: 10.1017/S0022215114000450. Epub 2014 Mar 13. PMID: 24621450.	Wrong population
Krouse JH. Asthma Management for the Otolaryngologist. <i>Otolaryngol Clin North Am</i> . 2017 Dec;50(6):1065-1076. doi: 10.1016/j.otc.2017.08.006. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28988813.	Wrong study design
Lee SY, Yoon SH, Song WJ, Lee SH, Kang HR, Kim SS, Cho SH. Influence of chronic sinusitis and nasal polyp on the lower airway of subjects without lower airway diseases. <i>Allergy Asthma Immunol Res</i> . 2014 Jul;6(4):310-5. doi: 10.4168/aaair.2014.6.4.310. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24991454; PMCID: PMC4077957.	Wrong population
Nakamaru Y, Suzuki M, Honma A, Nakazono A, Kimura S, Fujiwara K, Morita S, Konno S, Homma A. Preoperative Pulmonary Function Testing to Predict Recurrence of Chronic Rhinosinusitis With Nasal	Wrong comparison

Polyps. Allergy Rhinol (Providence). 2020 Jul 29;11:2152656720946994. doi: 10.1177/2152656720946994. PMID: 32844045; PMCID: PMC7418235.	
Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Apr;6(4):373-7. doi: 10.1002/alr.21674. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26678021; PMCID: PMC4818724.	Wrong comparison
Luk LJ, Rotella MR, Stillman LJ, Wise SK. Assessing asthma in the otolaryngologist's office. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Jun;25(3):223-230. doi: 10.1097/MOO.0000000000000351. PMID: 28234779.	wrong study design
Uraguchi K, Kariya S, Makihara S, Okano M, Haruna T, Oka A, Fujiwara R, Noda Y, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2018 Jun;45(3):476-481. doi: 10.1016/j.anl.2017.07.020. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28803775.	Wrong population
Williamson PA, Vaidyanathan S, Clearie K, Barnes M, Lipworth BJ. Airway dysfunction in nasal polyposis: a spectrum of asthmatic disease? Clin Exp Allergy. 2011 Oct;41(10):1379-85. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03793.x. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21676042.	Wrong comparison
Youssef AM, Awad OGA, Taha M. Pulmonary Function of Patients with Chronic Rhinosinusitis and the Impact of Endoscopic Sinus Surgery. OTO Open. 2017 Oct 27;1(4):2473974X17738759. doi: 10.1177/2473974X17738759. PMID: 30480195; PMCID: PMC6239150.	Wrong population
Zhang L, Zhang L, Zhang CH, Fang XB, Huang ZX, Shi QY, Wu LP, Wu P, Wang ZZ, Liao ZS. The Lung Function Impairment in Non-Atopic Patients With Chronic Rhinosinusitis and Its Correlation Analysis. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016 Dec;9(4):339-345. doi: 10.21053/ceo.2015.01641. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27604625; PMCID: PMC5115140.	Wrong comparison

### Literature search strategy

#### Zoekverantwoording

#### Algemene informatie

Richtlijn: NVKNO Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen	
Uitgangsvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van diagnostiek van de onderste luchtwegen bij patiënten met CRS	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 16-3-2022

Periode: 2010-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	

### **Zoekopbrengst**

	<b>EMBASE</b>	<b>OVID/MEDLINE</b>	<b>Ontdubbeld</b>
SRs	17	12	18
RCTs	34	44	54
Observationele studies	295	252	386
Diagnostisch sens, spec	27	47	46
<b>Totaal</b>			504

## 5 **Zoekstrategie**

### **Embase**

No.	Query	Results
#24	#22 NOT #23	1
#23	#6 AND #22	2
#22	#19 OR #20 OR #21	3



No.	Query	Results
#21	Sleutelartikel wordt niet gevonden chronic AND rhinosinusitis AND patients AND have AND decreased AND lung AND function AND kariya	2
#20	pulmonary AND function AND in AND 'never smoker' AND patients AND with AND chronic AND rhinosinusitis. AND kariya	1
#19	'lund mackay' AND computed AND tomography AND score AND is AND associated AND with AND obstructive AND pulmonary AND function AND changes AND in AND chronic AND cough AND patients	1
#18	#12 NOT #15 NOT #14 NOT #13 Diagnostisch sens, spec.	27
#17	#15 NOT #14 NOT #13 OBS	295
#16	#14 NOT #13 RCT	34
#15	#6 AND (#10 OR #11)	338
#14	#6 AND #9	36

No.	Query	Results
#13	#6 AND #8 SR	17
#12	#6 AND #7	176
#11	<p>'case control study'/de OR 'comparative study'/exp OR 'control group'/de OR 'controlled study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'pretest posttest design'/de OR 'pretest posttest control group design'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'triple blind procedure'/de OR (((control OR controlled) NEAR/6 trial):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/6 (study OR studies)):ti,ab,kw) OR (((control OR controlled) NEAR/1 active):ti,ab,kw) OR 'open label*':ti,ab,kw OR (((double OR two OR three OR multi OR trial) NEAR/1 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR ((allocat* NEAR/10 (arm OR arms)):ti,ab,kw) OR placebo*:ti,ab,kw OR 'sham-control*':ti,ab,kw OR (((single OR double OR triple OR assessor) NEAR/1 (blind* OR masked)):ti,ab,kw) OR nonrandom*:ti,ab,kw OR 'non-random*':ti,ab,kw OR 'quasi-experiment*':ti,ab,kw OR crossover:ti,ab,kw OR 'cross over':ti,ab,kw OR 'parallel group*':ti,ab,kw OR 'factorial trial':ti,ab,kw OR ((phase NEAR/5 (study OR trial)):ti,ab,kw) OR ((case* NEAR/6 (matched OR control*)):ti,ab,kw) OR ((match* NEAR/6 (pair OR pairs OR cohort* OR control* OR group* OR healthy OR age OR sex OR gender OR patient* OR subject* OR participant*)):ti,ab,kw) OR ((propensity NEAR/6 (scor* OR match*)):ti,ab,kw) OR versus:ti OR vs:ti OR compar*:ti OR ((compar* NEAR/1 study):ti,ab,kw) OR (('major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'cross-sectional study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'correlational study'/de OR 'follow up'/de OR cohort*:ti,ab,kw OR 'follow up':ti,ab,kw OR followup:ti,ab,kw OR longitudinal*:ti,ab,kw OR prospective*:ti,ab,kw OR retrospective*:ti,ab,kw OR observational*:ti,ab,kw OR 'cross sectional*':ti,ab,kw OR cross?ectional*:ti,ab,kw OR multicent*:ti,ab,kw OR 'multi-cent*':ti,ab,kw OR consecutive*:ti,ab,kw) AND (group:ti,ab,kw OR groups:ti,ab,kw OR subgroup*:ti,ab,kw OR versus:ti,ab,kw OR vs:ti,ab,kw OR compar*:ti,ab,kw OR 'odds ratio*':ab OR 'relative odds':ab OR 'risk ratio*':ab</p>	129 641 03

No.	Query	Results
	OR 'relative risk*':ab OR 'rate ratio':ab OR aor:ab OR arr:ab OR rrr:ab OR (((('or' OR 'rr') NEAR/6 ci):ab)))	
#10	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	676 791 4
#9	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	183 981 4
#8	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733 409
#7	'sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp	842 597 8

No.	Query	Results
	OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR 'predictive value'/exp OR ppv:ti,ab,kw OR npv:ti,ab,kw	
# 6	#5 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	973
# 5	#3 AND #4	2053
# 4	'spirometry'/exp/mj OR 'forced expiratory volume'/exp/mj OR 'peak expiratory flow'/exp/mj OR 'forced vital capacity'/exp/mj OR 'lung function test'/exp/mj OR (((lung OR respiratory OR pulmonary OR ventilation OR bronchodilatat* OR reversib*) NEAR/2 test*):ti,ab,kw) OR 'forced vital capacity':ti,ab,kw OR 'peak expiration flow':ti,ab,kw OR 'peak expiratory flow':ti,ab,kw OR 'peak flow':ti,ab,kw OR 'fev':ti,ab,kw OR 'fev 1':ti,ab,kw OR 'lung vital capacity':ti,ab,kw OR 'maximal expiration':ti,ab,kw OR (('forced expirat*' NEAR/3 (index OR test OR maximum OR volume)):ti,ab,kw) OR ((maxim* NEAR/2 (expiration OR ventilation OR volume OR 'lung capacit*')):ti,ab,kw) OR 'breath measur*':ti,ab,kw OR 'spiromet*':ti,ab,kw OR 'reversibility test'/exp OR bronchospirometr*:ti,ab,kw	175858
# 3	#1 OR #2	34435
# 2	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	21133
# 1	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	22316

5 Ovid/Medline

#	Searches	Results
19	13 not 16 not 15 not 14 Diagnostisch sens, spec.	47
18	16 not 15 not 14 OBS	252
17	15 not 14 RCT	44
16	7 and (11 or 12)	302
15	7 and 10	48
14	7 and 9 SR	12
13	7 and 8	175
12	Case-control Studies/ or clinical trial, phase ii/ or clinical trial, phase iii/ or clinical trial, phase iv/ or comparative study/ or control groups/ or controlled before-after studies/ or controlled clinical trial/ or double-blind method/ or historically controlled study/ or matched-pair analysis/ or single-blind method/ or (((control or controlled) adj6 (study or studies or trial)) or (compar* adj (study or studies)) or ((control or controlled) adj1 active) or "open label*" or ((double or two or three or multi or trial) adj (arm or arms)) or (allocat* adj10 (arm or arms)) or placebo* or "sham-control*" or ((single or double or triple or assessor) adj1 (blind* or masked)) or nonrandom* or "non-random*" or "quasi-experiment*" or "parallel group*" or "factorial trial" or "pretest posttest" or (phase adj5 (study or trial)) or (case* adj6 (matched or control*)) or (match* adj6 (pair or pairs or cohort* or control* or group* or healthy or age or sex or gender or patient* or subject* or participant*)) or (propensity adj6 (scor* or match*))).ti,ab,kf. or (confounding adj6 adjust*).ti,ab. or (versus or vs or compar*).ti. or ((exp cohort studies/ or epidemiologic studies/ or multicenter study/ or observational study/ or seroepidemiologic studies/ or (cohort* or 'follow up' or followup or longitudinal* or prospective* or retrospective* or observational* or multicent* or 'multi-cent*' or consecutive*).ti,ab,kf.) and ((group or groups or subgroup* or versus or vs or compar*).ti,ab,kf. or ('odds ratio*' or 'relative odds' or 'risk ratio*' or 'relative risk*' or aor or arr or rrr).ab. or ("OR" or "RR") adj6 CI).ab.))	5107430

11	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	4094871
10	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1359407
9	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	553097
8	exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Study/	7292346
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	439
6	limit 5 to yr="2010 -Current"	449
5	3 and 4	894

4	exp Spirometry/ or Forced Expiratory Volume/ or exp Peak Expiratory Flow Rate/ or exp Respiratory Function Tests/ or exp Vital Capacity/ or ((lung or respiratory or pulmonary or ventilation or bronchodilatat* or reversib*) adj2 test*).ti,ab,kf. or forced vital capacity.ti,ab,kf. or peak expiration flow.ti,ab,kf. or peak expiratory flow.ti,ab,kf. or peak flow.ti,ab,kf. or fev.ti,ab,kf. or fev 1.ti,ab,kf. or lung vital capacity.ti,ab,kf. or maximal expiration.ti,ab,kf. or (forced expirat* adj3 (index or test or maximum or volume)).ti,ab,kf. or (maxim* adj2 (expiration or ventilation or volume or lung capacit*)).ti,ab,kf. or breath measur*.ti,ab,kf. or spiromet*.ti,ab,kf. or bronchospirometr*.ti,ab,kf.	280126
3	1 or 2	24978
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	17842
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit*)).ti,ab,kf.	13959

## Module Behandeling onderste luchtwegen (herzien)

### Uitgangsvraag

(Hoe) moeten de onderste luchtwegen bij CRS en neuspoliepen worden behandeld?

5

### Inleiding

Bij bovenste luchtwegpathologie komen frequent longklachten voor. Zo heeft 70% van de patiënten met CRS klachten van de onderste luchtwegen (hoest, dyspnoe, opgeven van sputum), en/of longfunctieafwijkingen (obstructie van grote of kleine luchtwegen, bronchiale hyperreactiviteit) (Braunstahl, 2003; Ragab, 2004). Deze klachten kunnen het directe gevolg zijn van de pathologische processen in de sinussen, uiting zijn van aandoeningen die simultaan voorkomen met CRS, of onderdeel uitmaken van een ziektebeeld waarbij zowel longen als sinussen zijn aangedaan. Het is van belang dat bij bovenste luchtwegproblematiek ook naar eerder genoemde klachten wordt gevraagd. Een gevalideerde screeningstool ontbreekt vooralsnog. Eenzijdige benadering van de bovenste luchtwegen zal weinig effect sorteren bij gelijktijdige aanwezigheid van een longprobleem. Daarom is het van belang dat neus en longen worden gezien als een geïntegreerd geheel met een belangrijke wederzijdse beïnvloeding.

### 20 Search and select

In 2021, the Global Initiative for Asthma (GINA) published the 2021 update of the Global strategy for asthma management and prevention. The working group refers to the GINA guideline for the literature search strategy (Global Initiative for Asthma, 2021 and Richtlijn behandeling ernstig astma NVALT, update juni 2020:  
25 <https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie>.

### Summary of literature

The working group refers to the GINA guideline for scientific evidence regarding asthma management and prevention (Global Initiative for Asthma, 2021). The working group  
30 interpreted the scientific evidence for the Dutch clinical situation.

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De hoeksteen van ontstekingsremmende behandeling van de luchtwegen is lokale  
35 corticosteroïdtherapie. Lokale corticosteroïden beïnvloeden de inflammatoire cascade die optreedt bij chronische rhinosinusitis en astma. De belangrijkste effecten van lokale corticosteroïden zijn:

- remming van de instroom van ontstekingscellen in het ontstoken slijmvlies;
- remmen van de afgifte van ontstekingsmediatoren en cytokines door ontstekingscellen;
- 40 - vermindering van de gevoeligheid van weefselreceptoren voor mediatoren.

De meest gebruikte doseringsvormen van inhalatiecorticosteroïden zijn de aerosol of poederinhalator. De aerosol kan direct worden gebruikt (bijv. autohaler) of met behulp van een voorzetskamer (in alle andere gevallen). Er zijn ook combinaties van  
45 inhalatiecorticosteroïden (ICS) en langwerkende luchtwegverwijders (LABA's). In de dagelijkse praktijk zijn deze combinatie-inhalatoren de meest praktische aanpak voor een patiënt met nieuw gediagnosticeerd astma, omdat ze leiden tot een betere therapietrouw van het ICS en monotherapie van luchtwegverwijders voorkomen (GINA 2021).



Leukotrieen-receptorantagonisten (montelukast) kunnen een rol spelen bij de behandeling van astma en rhinitis. Ze blokkeren selectief de cystenylleukotrieen (CysLT1) receptor en dus de werking van cystenylleukotriënen. Dit veroorzaakt remming van bronchoconstrictie veroorzaakt door blootstelling aan een allergeen, zowel in de vroege als late stadia. Ook in de neus heeft montelukast een bescheiden effect op de klachten. Bij astma heeft montelukast een beperkte plaats bij patiënten met aanhoudende bijwerkingen van een inhalatiecorticosteroid, of een langwerkend  $\beta$ 2-sympathicomimetisch middel, of met een inhalatietechniek die niet kan worden verbeterd. Bij moeilijk te behandelen astma kan montelukast worden toegevoegd aan de behandeling met inhalatiecorticosteroid en langwerkend  $\beta$ 2-sympathomimeticum ([Richtlijn behandeling ernstig astma](#)).

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Diverse internationale richtlijnen zoals de *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) en de *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS), maar ook bijvoorbeeld Nederlandse Vereniging voor Artsen Longziekten en Tuberculose (NVALT), en Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde benoemen de interactie tussen bovenste en onderste luchtwegen. Epidemiologisch is er duidelijk en sluitend bewijs van een aanzienlijke overlap tussen CRS en astma. Naar mate de bovenste luchtwegpathologie uitgebreider is en langduriger aanwezig neemt de kans op lagere luchtwegbetrokkenheid toe (Guerra, 2002; Philips, 2016). Signalering van lagere luchtwegproblematiek en de juiste diagnostiek (zie module diagnostiek van lagere luchtwegen) leidt veelal tot de juiste diagnose en de kans op een vroegtijdige interventie. Hoewel er geen studies zijn die laten zien dat behandeling van astma resulteert in betere controle van de CRS, is de relatie andersom duidelijk aangetoond (Philips, 2016). Op basis hiervan lijkt een behandeling gericht op de gehele luchtwegen een logische stap. Nadelen van behandeling zijn er niet, tenzij de diagnose astma niet voldoende is aangetoond en de luchtwegklachten een andere oorzaak hebben. Patiënten met een bijkomende diagnose astma die niet opknappen ondanks lage dosis ICS en LABA's (GINA stap 3) dienen daarom door een longarts of kinderarts te worden beoordeeld.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Bij een patiënt kunnen de astmaklachten niet direct op de voorgrond staan, zeker wanneer de CRS vrij uitgebreid is en de kwaliteit van leven in hoge mate beïnvloedt. Behandeling met ICS zal de luchtweginflammatie doen afnemen, de kans op exacerbaties verminderen en de astmacontrole verbeteren. De patiënt zal dit merken bij het uitoefenen van de dagelijkse activiteiten en bij inspanning. Uiteraard kan een behandeling met ICS en LABA gepaard gaan met lokale (heesheid, candida) of systemische bijwerkingen (blauwe plekken, hartkloppingen, trillen). Informatie geven, gezamenlijke overeenstemming en goede uitleg over inhalatietechniek en therapietrouw zijn daarom van belang. Een praktijkondersteuner (POH) of longconsulente kan hierbij een rol spelen. Met name bij de hele jonge en oudere patiënt dient er aandacht te zijn voor de juiste inhalatietechniek en toedieningsvorm (GINA guideline).

#### Kosten (middelenbeslag)

De kosten van inhalatiemedicatie zijn aanzienlijk waardoor juist gebruik van belang is. Controle van inhalatietechniek en medicatiereview dient daarom regelmatig plaats te vinden. Bepaling van longfunctie kan behulpzaam zijn bij het monitoren van de patiënt op langere termijn. Hieraan zijn uiteraard kosten verbonden. Tegenwoordig is longfunctie echter ook goed toegankelijk voor de eerste lijn.

Met vragenlijsten, zoals de astma controle test (ACT) (Schatz, 2007) of de astmacontrole questionnaire (ACQ) (Juniper, 1999) kan astmacontrole gekwantificeerd worden. De ACT en ACQ zijn gevalideerde vragenlijsten, die betrouwbaar zijn en veranderingen in astmacontrole op groepsniveau over de tijd goed weergeven ([Richtlijn behandeling ernstig astma](#)).

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

5 Bij astmamedicatie is goede inhalatietechniek van zeer groot belang. Inhalatietechniek en omgaan met de device, waaronder goede reiniging en onderhoud van de apparatuur, hoort dan ook te worden nagegaan tijdens een polikliniek controle of bij de verstreckende apotheek. Bij instructie voor inhalatietechniek kan gebruik gemaakt worden van de website [www.inhalatorgebruik.nl](http://www.inhalatorgebruik.nl). Goede afstemming tussen alle betrokken zorgverleners op dit gebied is wenselijk (zie ook [Zorgpad Inhalatiemedicatie](#)).

### 10 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

15 Gezien de hoge prevalentie van astma bij CRS is gerichte diagnostiek naar en behandeling van astma onderdeel van de work-up van CRS. De beschikbare richtlijnen en literatuur zijn eenduidig van mening dat mee behandelen van de onderste luchtwegen van belang is voor een goede controle van totale luchtwegklachten. Als uitgangspunt voor de behandeling kan worden gebruik gemaakt van de GINA richtlijn. Deze internationale richtlijn wordt jaarlijks geüpdatet naar de laatste inzichten. Wanneer ondanks ICS en LABA geen controle van lagere luchtwegklachten wordt bereikt, dient verwijzing plaats te vinden naar een longarts of kinderarts in de tweede lijn.

20

### **Aanbevelingen**

Verwijs patiënten met CRS bij wie je een diagnose persisterend astma vermoedt, door naar de huisarts of behandel met lage dosis inhalatiecorticosteroiden, eventueel in combinatie met beta-2-agonisten volgens stap 2 van het internationale stappenplan voor astma ([GINA](#)). Bij uitzondering kan ook gebruik worden gemaakt van een leukotrieen-receptorantagonist.

Betrek altijd de longarts of kinderarts bij patiënten met CRS bij wie onvoldoende verbetering van astma optreedt ondanks behandeling volgens stap 3 (medium dosis inhalatiecorticosteroiden en langwerkende luchtweg verwijders) van het internationale stappenplan voor astma ([GINA](#)).

### 25 **Literatuur**

Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy*. 2003;58(12):1235-1243.

Brožek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958.

30 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.

Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2021. Available from <https://ginasthma.org/>.

35 Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419-425.

*Inhalatiemedicatie therapietrouw - zorgpad inhalatiemedicatie*. (z.d.). Long Alliantie Nederland. <https://www.longalliantie.nl/projecten/zorgpad-inhalatiemedicatie/>

Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Association of severity of chronic rhinosinusitis with degree of comorbid asthma control. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Dec;117(6):651-654.

5 Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004;18(1):15-21.

Richtlijn behandeling ernstig astma NVALT, update juni 2020:

<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie>

Richtlijn respiratoire allergie NVALT, update sep 2019:

<https://www.nvalt.nl/kwaliteit/richtlijnen/copd-astma-allergie>

10

## Module Langdurige behandeling met antibiotica (herzien)

### Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van langdurige antibiotische (macrolide) therapie bij patiënten met CRS met of zonder neuspoliepen?

### Inleiding

10 De rol van bacteriële infectie bij het ontstaan en/of het onderhouden van CRS is onduidelijk, en varieert mogelijk tussen patiënten. Langdurige antibiotische behandeling wordt soms toegepast bij CRS, in een poging om infectie te couperen of te onderdrukken, en op die manier ontsteking te verminderen. Indien gebruikt, is het in de regel tweedelijns therapie wanneer gebruik van topicale of systemische corticosteroiden onvoldoende effect heeft gehad. De meest frequent ingezette antibiotica zijn macroliden, middelen die ook een anti-inflammatoire werking hebben.

15

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of long-term antibiotic treatment in patients with chronic rhinosinusitis compared to placebo/usual care, corticosteroids, and surgery?

20

P: patients with chronic rhinosinusitis

I: long-term antibiotic treatment

C: 1) placebo/usual care, 2) corticosteroids, and 3) surgery

25 O: disease-related quality of life (SNOT-score), total symptom score, nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, (serious) adverse event (short and long term)

### Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

35 A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 ("no problem") to 5 ("problem as bad as it can be"), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score (TNSS) was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). In the VAS the patient expresses symptom severity on a 10 cm broad horizontal line with word anchors at each end that indicate the extreme feelings. The important outcomes nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori.

45 For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For adverse events (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

50 Search and select (Methods)

The meta-analysis of the EPOS position paper (Fokkens, 2020) was followed, and updated with papers published more recently (2019 and later). The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 28, 2021. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 43 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on long-term antibiotics use in patients with CRS and nasal polyps. Four studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, none of the studies were excluded and four studies were included.

## Results

For analysis of the literature, three RCTs were added to the six articles analysed by the EPOS position paper. Important study characteristics of all studies and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### Summary of literature

#### Description of studies

##### Long-term antibiotics vs. placebo or no antibiotics.

**Wallwork (2006)** performed a randomized controlled trial to examine the use of long-term, low-dose roxithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis. Patients were included if they were aged 18 years or older with a history consistent with the diagnosis of chronic rhinosinusitis as outlined by the Rhinosinusitis Task Force. Sixty-four subjects were recruited into the study and were randomized to receive roxithromycin 150 mg daily (n=29) or placebo (n=35) for 3 months. Patients were ineligible for inclusion if they had used topical or systemic corticosteroids within 4 weeks of entering the study. No patient characteristics were reported.

**Videler (2011)** performed a randomized controlled trial to assess the efficacy of azithromycin (AZM) in patients with recalcitrant CRS, which had been unresponsive to optimal medical. 92% of the patients had also been unresponsive to surgical treatment. Both patients with and without nasal polyps were included. Patients were treated with AZM or placebo. AZM was given for 3 days at 500 mg during the first week, followed by 500 mg per week for the next 11 weeks. All patients used nasal irrigation with saline at least twice a day and were treated with a topical nasal steroid (fluticasone furoate) once a day (27.5 µg), beginning after the surgical intervention and continuing for the entire study period. A total of 60 patients with CRS according to the EPOS definition (“the presence of two or more symptoms of which one should be either nasal blockage/congestion or nasal discharge, combined with facial pain/pressure and/or reduction/loss of smell for more than 12 weeks”, Fokkens 2007) were identified and included (AZM: n=29; placebo: n=31). The median age was 49 years in both groups. The ratio male to female was 17:12 and 13:18 in the AZM and placebo group, respectively.

**Haxel (2014)** conducted a randomized controlled trial to with low-dose erythromycin over a period of 3 months directly after a surgical intervention for CRS. Patients over 18 years of age planned to undergo endonasal sinus surgery because of CRS were eligible for screening for the clinical trial. They were randomized to use 250-mg erythromycin once a day or placebo, for a period of 3 months, beginning 2 weeks after the surgical intervention for CRS. All patients used nasal irrigation with saline at least twice a day and were treated with a topical nasal steroid (fluticasone furoate) once a day (27.5 µg), beginning after the surgical intervention and continuing for the entire study period. A total of 67 patients were

screened, and 58 patients were included in the clinical study and randomized to either erythromycin (n=29) or placebo treatment (n=29). The mean age was 45.7±12.8 years and 47.7 ±12.5 years in the erythromycin and placebo group, respectively. In both groups, 59% of the participants were male.

5

**Maniakas (2021)** performed a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of low-dose, long-term AZM in a carefully selected high-risk population who had failed appropriate medical therapy of budesonide nasal irrigations (BNIs) and endoscopic sinus surgery (ESS). A total of 128 patients were enrolled and underwent ESS, followed by 16 weeks of BNI. Six patients moved away and 4 were lost to follow-up. After postoperative evaluation at visit 2, 48 patients who had failed treatment were randomly assigned to 250 mg AZM, 3 times per week (n = 24) or matching placebo (n = 24). The mean age was 50 years (range 25-75) and 44 years (range 20-66) in the AZM and placebo group, respectively. In the AZM group 38% were male and in the placebo group 67% were male.

10

15

**Huang (2019)** performed a systematic review and meta-analysis to assess the safety and efficacy of oral clarithromycin for the treatment of chronic rhinosinusitis (CRS). The Cochrane Library, EMBASE, MEDLINE, PubMed, Condition Based Maintenance (CBM), China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Wanfang were systematically searched from their inception to December 30, 2017. The inclusion criteria were as follows: (1) adult patients (at least age 18 years) with CRSwNP or CRSsNP according to the definition from the latest 2013 Chinese CRS guideline or the EPOS2012; (2) an RCT as the study design; (3) comparisons included the combination of oral clarithromycin and nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation vs nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation alone, oral clarithromycin vs nasal glucocorticoid spray, or high-dose oral clarithromycin vs low-dose oral clarithromycin; and (4) publication in English or Chinese. Nonrandomized and quasi-randomized trials were excluded. In addition, RCTs with no clear description of randomization methods, or those assessing cost-effectiveness of relevant interventions only were also excluded. Seventeen studies with 1738 patients were included. Eleven studies evaluated whether adding oral clarithromycin to intranasal steroid spray with or without nasal saline irrigation was more effective than intranasal steroid spray alone. The sample size of these eleven included studies ranged from 44 to 120.

20

25

30

35

**Amali (2015)** performed a randomized controlled trial to evaluate the efficacy of long-term consumption of low-dose azithromycin after functional endoscopic sinus surgery. Patients who ranged in age from 15 to 62, suffering from chronic sinusitis were enrolled in the study. The subjects were randomized to receive for 12 weeks after the surgery daily 250 mg oral azithromycin or placebo. All the patients received a 12-week course of nasal saline solution irrigation, three times a day, and intranasal corticosteroid preparation (fluticasone, 2 puffs twice a day). Sixty-six patients with CRS were enrolled in the study. All the patients had been unresponsive to conventional medical treatment and were candidates for ESS. The patients who were randomized to receive azithromycin (n=22) or placebo (n=44) were later followed up for 12 weeks. The mean age was 34.9±9.2 years and 39.1±10.7 in the azithromycin and placebo group, respectively. In the azithromycin 63.6% were male and in the placebo group 72.7% were male.

40

45

**Peric (2014)** performed a randomized controlled trial to evaluate the clinical effects of preoperative long-term, low-dose clarithromycin administration in patients with nasal polyposis. Eighty patients with nasal polyposis (42 non-atopic and 38 atopic) were selected for participation in the study and were randomized equally into either the combined

50

clarithromycin surgical (n=40) or surgical group (n=40). The mean age was 44.28±13.05 years and 43.3±12.16 years in the combined and surgical group, respectively. The ratio male to female was 16/14 and 25/15 in the combined and surgery group, respectively.

5

Long-term antibiotics vs. topical corticosteroids

**Wu (2019)** performed a randomized controlled trial to investigate the effect of long-term, low-dose erythromycin on postoperative CRS patients with persistent rhinosinusitis. Patients with persistent rhinosinusitis for 3 months after Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) were recruited and randomly assigned to two groups. Patients in the erythromycin group took erythromycin (250mg twice a day) for 12 weeks, while those in the intranasal steroid group were administered mometasone furoate nasal spray for 12 weeks. One-hundred patients with persistent rhinosinusitis after FESS were included in the study. Seventy-two patients completed the study, with 35 in the erythromycin group, and 37 in the intranasal steroid group. In the erythromycin group, there were 15 males and 20 females aged 20 to 67 years, with a mean of 45.6 years. In the intranasal steroid group, there were 16 males and 21 females aged 24 to 67 years, with a mean of 49.4 years.

10

15

**Huang (2019):** in this systematic review four studies (Zeng, 2011; Deng, 2015; Shao, 2014; Yang, 2013) were included that evaluated oral clarithromycin alone vs nasal glucocorticoid spray alone. The sample size ranged from 43 to 153 patients (total number of patients 434). Follow-up in all studies was 12 weeks.

20

25

Long-term antibiotics vs. surgery

**Ragab (2004, 2010)** performed a randomized controlled trial to evaluate and compare surgical and medical treatment of CRS. The long-term antibiotic group received erythromycin for 12 weeks, in addition to nasal saline irrigations and intranasal corticosteroids. The surgical group underwent surgery followed by short-term postoperative antibiotics (erythromycin), nasal saline irrigations, Dexarhinospray (DRS) for two weeks, followed by intranasal corticosteroids. In addition, they received a 3-month course of twice daily 100 µg (2 sprays) of intranasal fluticasone propionate into each nostril and alkaline nasal douche. Ninety patients were included and randomized equally into either the medical (n=45) or surgical group (n=45). The study comprised of 45 males and 45 females, with a mean age of 43 years.

30

35

**Table 1. Main study characteristics**

Study	Population	Intervention	Control	Follow-up
Wallwork, 2006	64 patients with CRS	Roxithromycin 150 mg daily for 3 months (n=29)	Placebo for 3 months (n=35)	3 months
Videler, 2011	60 patients with recalcitrant CRS	Azithromycin 550 mg for 3 days in the first week, followed by 500 mg per week for the next 11 weeks. Intranasal or pulmonary steroids were allowed as long as the dosage was kept constant throughout study participation (a	Placebo for 12 weeks. Intranasal or pulmonary steroids were allowed as long as the dosage was kept constant throughout study participation (a maximum of two times the regular dose was accepted). (n=31)	24 weeks

		maximum of two times the regular dose was accepted). (n=29)		
Haxel, 2014	58 patients with CRS	Erythromycin 250-mg once a day for 3 months. All patients used nasal irrigation with saline at least twice a day and were treated with topical nasal steroid once a day (27.5 µg) (n=29)	Placebo for 3 months. All patients used nasal irrigation with saline at least twice a day and were treated with topical nasal steroid once a day (27.5 µg) (n=29)	24 weeks
Maniakas, 2021	48 patients with CRS	Azithromycin 250 mg 3 times per week (n=24)	Placebo (n=24)	4 months
Huang, 2019	1738 patients with CRS with or without nasal polyps	1. clarithromycin and nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation 2. oral clarithromycin 3. high-dose oral clarithromycin	1. nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation alone 2. nasal glucocorticoid spray 3. low-dose oral clarithromycin	Up to 24 weeks
Amali, 2015	66 patients with CRS	Daily 250 mg oral azithromycin for 12 weeks. All the patients received a 12-week course of nasal saline solution irrigation, three times a day, and intranasal corticosteroid preparation (fluticasone, 2 puffs twice a day). (n=22)	Placebo for 12 weeks. All the patients received a 12-week course of nasal saline solution irrigation, three times a day, and intranasal corticosteroid preparation (fluticasone, 2 puffs twice a day). (n=44)	12 weeks
Peric, 2014	80 patients with nasal polyposis	Clarithromycin 500mg daily x 8 weeks followed by surgery (n=40)	Surgery alone (n=40)	12 months
Wu, 2019	72 patients with persistent rhinosinusitis for 3 months after Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS)	Erythromycin (250mg twice a day) for 12 weeks (n=35)	Mometasone furoate nasal spray for 12 weeks (n=37)	3 months



Ragab, 2010	90 patients with CRS	Erythromycin 500mg bid x 2 weeks then 250mg bid + alkaline douche + intranasal corticosteroid x 10 weeks (n=45)	Surgery + erythromycin 250mg bid x 2 weeks + alkaline douche + intranasal corticosteroid (after 2 weeks) (n=45)	12 months
-------------	----------------------	---	---	-----------

## Results

### Long-term antibiotics vs. placebo or no antibiotics (with, in general, both groups receiving also topical corticosteroid).

5

#### *Quality of life*

Five RCTs reported quality of life with the sinonasal outcome test (SNOT) score (lower score corresponds with better QoL) for the comparison long-term antibiotics versus placebo or no antibiotics.

10 Videler (2011) reported a SNOT-22 score (mean±SD of 44.1±29.4 and 32.6±19.4 after 12 weeks of treatment for the AZM (n=27) and placebo group (n=29), respectively. A mean change from baseline at 12 weeks of -3.6±21.7 after AZM use and -8.1±16.8 after placebo use was reported. The calculated mean difference between the change from baseline was 4.5 (95%CI -5.72 to 14.72) in favor of placebo. This difference is not considered clinically

15 relevant.  
Wallwork (2006) reported SNOT20 (mean±SD) change from baseline at 12 weeks of 2.34±1.02 after macrolides (roxithromycin) (n=29) versus 2.88±0.71 in the control group (n=35). The calculated mean difference between the change from baseline was -0.54 (95%CI -0.98 to -0.10) in favor of macrolides. This difference is not considered clinically relevant.

20 Maniakas (2021) reported a mean posttreatment SNOT22 score at 16 weeks of 26.1 (range 3–78) and 29.7 (range 6–89) for the macrolides (azithromycin) and placebo group, respectively. This difference is not considered clinically relevant.

Amali (2017) reported (mean±SD) the SNOT22 score at 14 weeks of 5.85 ± 2.56 after azithromycin plus fluticasone (n=20) versus 10.07 ± 6.3 in the control group (n=40). A mean difference of 4.22 (95%CI 1.97 to 6.47) in favor of azithromycin plus fluticasone, was calculated. The difference is not considered clinically relevant.

25 Haxel (2014) reported (mean±SD) change from baseline at 24 weeks of -3.7 ± 10.4 in the erythromycin group (n=29) and -5.3 ± 12.6 in the control group (n=29). The difference is not considered clinically relevant.

#### 30 Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome quality of life was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 3 levels to very low because of study limitations (risk of bias due to infrequent lost to follow-up, -1), due to conflicting results (inconsistency) and due to the limited number of included patients (imprecision, -1).

35

#### *Total symptom score*

40 One SR (Huang 2019) and one RCT reported the total symptom score for the comparison long-term antibiotics versus topical corticosteroids.

The SR (Huang 2019) reported the improvement of clinical symptoms with a VAS score. Two RCTs included in the SR reported a mean difference in VAS score of -0.48 (95%CI -1.24 to 0.29, n=166) for short term improvement, favoring additional oral clarithromycin to nasal

glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation. The difference is not considered clinically relevant. Four RCTs in the SR reported a mean difference in VAS score of -0.85 (95% CI -1.42 to -0.29, n=284) for medium term improvement, favoring adding clarithromycin. The difference is not considered clinically relevant.

5

In addition, Peric (2014) reported a nasal symptom score of  $9.60 \pm 4.26$  in the group treated with clarithromycin prior to surgery. No results were reported for the surgery alone group.

Level of evidence of the literature

10 The level of evidence for the outcome total symptom score was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low due to conflicting results (inconsistency-1) and due to the limited number of included patients (imprecision, -1).

15 *Nasal polyp score*

None of the included studies reported the outcome measure “nasal polyp score” for the comparison long-term antibiotics versus placebo.

Level of evidence of the literature

20 The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus placebo or no antibiotics.

*Sense of smell/olfactory dysfunction*

25 Videler (2011) reported a mean smell reduction (mean±SD) at 12 weeks on the Visual Analogue Scale (VAS) of  $-0.4 \pm 3.5$  and  $-0.9 \pm 3.2$  for the AZM and placebo groups, respectively. A mean change of 0.5 (95%CI -1.26 to 2.26) in favor of AZM was calculated. The difference is not considered clinically relevant. (The VAS is expressed as a value between 0 and 10.)

30 Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome quality of life was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by two levels to low due to the limited number of included patients (imprecision -2).

35 *Adverse events*

Three RCTs and one SR reported adverse events. Videler (2011) reported 2 cases (7.4%) of mild gastrointestinal complaints and one case (3.7%) of headache in the macrolides (azithromycin) group versus two cases (6.9%) of mild gastrointestinal complaints and one case (3.44%) of headaches in the control group. The difference is not considered clinically relevant.

40

Huang (2019) described in 4 RCTs a pooled RR of 1.50 (95% CI 0.26 to 8.60) in favor of not adding clarithromycin, n= 350). The difference is considered clinically relevant.

Haxel (2014) reported two severe adverse events in each group. In addition, adverse events (AE) such as gastrointestinal disorders occurred only in the erythromycin group (6 events in 5 patients).

45

Amali (2015) reported no serious adverse events in both groups.

Level of evidence of the literature

50 The level of evidence for the outcome adverse events was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 3 levels to very low

due to conflicting results (inconsistency) and due to the limited number of included patients and events (imprecision, -2).

### Conclusions

5

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of macrolides on quality of life when compared with placebo or no antibiotics in patients with CRS.  <i>Sources: Wallwork, 2006; Videler, 2011; Haxel, 2014; Amali, 2017; Maniakas, 2021</i>
-----------------------	--

<b>Low GRADE</b>	Macrolides result in little to no difference in total symptom score when compared with placebo or no antibiotics in patients with CRS.  <i>Sources: Huang, 2019</i>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of macrolides on nasal polyp score when compared with placebo or no antibiotics in patients with CRS.  <i>Sources: -</i>
-----------------	---

<b>Low GRADE</b>	The use of macrolides may result in little to no difference in sense of smell (as determined by the visual analogue score) when compared with placebo or no antibiotics in patients with CRS.  <i>Sources: Videler, 2011</i>
------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of macrolides on adverse events when compared with placebo or no antibiotics in patients with CRS.  <i>Sources: Videler, 2011; Haxel, 2014; Amali, 2015; Huang, 2019</i>
-----------------------	--

10

### Long-term antibiotics vs. topical corticosteroids

#### Quality of life

One RCTs reported quality of life with the SNOT22 score (lower score corresponds with better QoL) for the comparison long-term antibiotics versus topical corticosteroids.

15

Wu (2019) reported (mean±SD) a posttreatment TWSNOT22 score of 27.6±22.9 for the erythromycin group (n=35) and 21.5±18.2 for the intranasal steroid group (n=37). A mean difference of 6.10 (95%CI -3.49 to 15.69) in favor of the intranasal steroid group, was calculated. The difference is not considered clinically relevant.

20

#### Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome quality of life was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1) and due to the limited number of included patients (imprecision, -1).

25

#### Total symptom score

Four studies included in the SR (Huang) reported the short-term and medium-term treatment efficacy of oral clarithromycin alone vs nasal glucocorticoid spray alone. One RCT

reported a mean difference in VAS of 0.22 (95%CI -2.08 to 2.52, n=43) for short term improvement, favoring glucocorticoid spray alone. Two studies reported a mean difference in VAS of 0.11 (95%CI -0.49 to 0.70, n=130) for medium term improvement, favoring glucocorticoid spray alone. These differences are not considered clinically relevant.

5

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome total symptom score was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding or incomplete outcome data, -1) and due to the limited number of included patients (imprecision, -1).

10

*Nasal polyp score*

None of the included studies reported the outcome measure “nasal polyp score” for the comparison long-term antibiotics versus corticosteroids.

15

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus topical corticosteroids.

20

*Sense of smell/olfactory dysfunction*

Wu (2019) reported a smell threshold of  $-5.06 \pm 3.50$  and  $-4.67 \pm 3.19$  posttreatment in the erythromycin and steroids group, respectively. The difference was not clinically relevant.

25

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome sense of smell/olfactory dysfunction was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 to low, due to the limited number of included patients and exceeding the limits of clinically relevance (imprecision, -2).

30

*Adverse events*

None of the included studies reported the outcome measure “adverse events” for the comparison long-term antibiotics versus corticosteroids.

35

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus topical corticosteroids.

40

**Conclusions**

<b>Low GRADE</b>	Antibiotics may result in little to no difference in quality of life when compared with topical corticosteroids in patients with CRS. <i>Sources: Wu, 2019</i>
------------------	---

<b>Low GRADE</b>	Antibiotics may result in little to no difference in total symptom score when compared with topical corticosteroids in patients with CRS. <i>Sources: Huang 2019</i>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of macrolides on nasal polyp score when compared with topical corticosteroids in patients with CRSwNP.  <i>Sources: -</i>
-----------------	--

<b>Low GRADE</b>	Antibiotics may result in little to no difference in sense of smell when compared with topical corticosteroids in patients with CRS.  <i>Sources: Wu, 2019</i>
------------------	--

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of macrolides on adverse events when compared with topical corticosteroids in patients with CRS.  <i>Sources: -</i>
-----------------	--

5 Long-term antibiotics vs. surgery

Quality of life

One RCT reported quality of life with the SNOT-20 score (lower score corresponds with better QoL) for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

10 Ragab (2010) reported a mean ( $\pm$ SD) symptom score in the SNOT-20 (i.e. the total SNOT-20 score divided by the 20 separate items) at 12 months of  $1.1\pm 1$  and  $1.1\pm 0.98$  in the erythromycin and surgery + erythromycin group, respectively. This was a significant decrease in mean symptom score for both groups, as it was 2.0 and 2.2 respectively at baseline. However, the difference between the two interventions is not considered clinically relevant.

15

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome quality of life was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding) and due to the limited number of included patients (imprecision).

20

Total symptom score

None of the included studies reported the outcome measure “total symptom score” for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

25

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome total symptom score could not be assessed.

Nasal polyp score

30 None of the included studies reported the outcome measure “nasal polyp score” for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

35

Sense of smell/olfactory dysfunction

None of the included studies reported the outcome measure “sense of smell/olfactory dysfunction” for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

Level of evidence of the literature

5 The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

*Adverse events*

10 None of the included studies reported the outcome measure “adverse events” for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

Level of evidence of the literature

15 The level of evidence could not be assessed, because none of the included studies reported this outcome measure for the comparison long-term antibiotics versus surgery.

**Conclusions**

<b>Low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of macrolides on quality of life when compared with surgery in patients with CRS. <i>Sources: Ragab, 2010</i>
------------------	--

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of macrolides on total symptom score, nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction and adverse events when compared with surgery in patients with CRS. <i>Sources: -</i>
-----------------	---

20 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek gedaan naar de (on)gunstige effecten van langdurige behandeling met antibiotica ten opzichte van placebo, corticosteroiden en chirurgie bij patiënten met chronische rhinosinusitis (CRS). Op basis van de geïncludeerde meta-analyse en aanvullende RCT's is er geen duidelijke voorkeur voor behandeling van CRS en worden er geen klinisch relevante verschillen gevonden wat betreft de cruciale uitkomstmaat, in dit geval kwaliteit van leven gemeten met de SNOT-score. Op het gebied van de uitkomsten total nasal symptom score (TNSS), nasal polyp score, reuk en bijwerkingen is er sprake van kennislacunes. De totale bewijskracht van het bewijs, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, is zeer laag.

In haar overweging laat de werkgroep zwaar wegen dat uit vijf gerandomiseerde en placebogecontroleerde RCTs geen overtuigend bewijs komt dat langdurig gebruik van antibiotica (i.e. macroliden) leidt tot een significante en klinisch relevante afname in klachten bij patiënten met CRS. Als een gunstig effect al zou bestaan, schat de werkgroep in dat het zeer klein zal zijn. Uit de verrichte studies blijken ook geen subgroepen voor wie langdurig antibioticagebruik mogelijk toch effect heeft. Daar tegenover staat een zeer beperkte kwaliteit van studies waardoor bovenstaande conclusies gebaseerd zijn op slechts matige onderzoeken. In andere, internationale richtlijnen is dezelfde onzekerheid te lezen (EPOS, 2020). Er zijn in de literatuur voorzichtige aanwijzingen dat bepaalde subgroepen wel zouden kunnen profiteren van langdurige behandeling met antibiotica. Zo lijkt het erop dat patiënten met een non-type2 CRS baat kunnen hebben van macroliden (Seresirikachorn,

2021). In de gevonden studies voor deze module is het onderscheid tussen type2 en non-type2 echter niet te maken. Bij CRS secundair aan immuunstoornissen kunnen er uiteraard andere overwegingen zijn om deze patiëntengroep langdurig met antibiotica te behandelen.

- 5 In de lagere luchtwegen is er bij patiënten met astma wel een duidelijk effect van macroliden te zien. In de AMAZES trial (Gibson, 2017) werd er aan astmapatiënten gerandomiseerd azitromycine of placebo gegeven gedurende 48 weken. De azitromycine groep deed het duidelijk beter wat betreft exacerbaties en kwaliteit van leven. Op nasaal vlak werd er een VAS afgenomen voor neusklachten en deze was na 48 weken behandeling significant lager in de behandelde groep (n=212) versus placebo (n=207): -0,87 op een schaal van 10, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -1,72 tot -0,03, waarbij de placebo gemiddeld op 3,46 zat en de behandelde groep op 2,95. Helaas werd er geen subgroepanalyse verricht naar de daadwerkelijke aanwezigheid van CRS in deze studie.
- 10
- 15 Tot slot dient nog opgemerkt te worden dat op het moment van schrijven van deze module de MACRO trial wordt verricht in het Verenigd Koninkrijk (protocol Philpott, 2019). Hierin wordt bij patiënten met CRS een gerandomiseerde vergelijking gemaakt tussen het gebruik van clarithromycine, neusbijholtenchirurgie, en placebo.
- 20 De mogelijke bijwerkingen van macroliden zijn reëel; deze omvatten onder andere verlenging van het QTc-interval (met mogelijk hartritmestoornissen tot gevolg), gastro-intestinale bijwerkingen en gehoorverlies (Grayson, 2010).

25 Gezien bovenstaande overwegingen is de werkgroep van oordeel dat langdurig gebruik van antibiotica bij voorkeur niet aangewend dient te worden in de behandeling van CRS.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Langdurig gebruik van antibiotica kent bijwerkingen. Verder wordt het gebruik gezien als een beperkte belasting, aangezien de doseringsfrequentie van de macroliden azitromycine en claritromycine de regel 1 tot 2 maal daags is. Wel is het voor patiënten een lastige afweging om een therapie te starten waarvan onduidelijk is of er effect te verwachten valt.

30

#### Kosten (middelenbeslag)

Macroliden zijn leverbaar als generieke middelen. De medicijnkosten van behandeling derhalve zeer beperkt en spelen daarom geen rol van betekenis in de besluitvorming.

35

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de dagelijkse praktijk van de afgelopen decennia is langdurige behandeling met antibiotica bij patiënten met CRS laagdrempelig ingezet. Het is een relatief eenvoudige, goedkope en non-invasieve methode om tot meer klachtencontrole te komen, of in ieder geval een poging daartoe te wagen. Nu steeds meer duidelijk wordt dat in grote groepen CRS patiënten deze behandeling niet werkt, is het beter deze 'gewoonte' om te buigen, zeker ook gezien de bijwerkingen van de behandeling. De uitdaging is om niet het kind met het badwater weg te gooien, en dus de patiëntengroep(en) waarin wel winst verwacht kan worden te identificeren. Helaas zijn er hiervoor weinig goede metingen / aanwijzingen. Al met al is het advies dus om zeer terughoudend te zijn met langdurige behandeling met antibiotica en eerst andere behandelopties te verkennen.

40

45

#### **Aanbeveling**

50 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Meerdere RCTs naar de effectiviteit van langdurige (langer dan 6 weken) antibiotische therapie met macroliden hebben geen relevant klinisch effect aannemelijk gemaakt op relevante ziekte-uitkomsten bij CRS. De lage kwaliteit van de studies geeft onzekerheid. De mogelijke bijwerkingen van macroliden omvatten onder andere verlenging van het QTc-interval (met mogelijk hartritmestoornissen tot gevolg), gastro-intestinale bijwerkingen en gehoorverlies. Er zijn in de literatuur op het moment van schrijven voorzichtige aanwijzingen dat bepaalde subgroepen wel zouden kunnen profiteren van langdurige behandeling met antibiotica. De werkgroep is daarom van oordeel dat langdurig gebruik van antibiotica bij voorkeur niet aangewend dient te worden in de behandeling van CRS.

Behandel patiënten met CRS bij voorkeur niet langdurig met antibiotica (macroliden).

## Literatuur

Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Nov-Dec;29(6):421-4. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4244. PMID: 26637580.

Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, Jenkins C, Peters MJ, Marks GB, Baraket M, Powell H, Taylor SL, Leong LEX, Rogers GB, Simpson JL. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Aug 12;390(10095):659-668. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687413.

Grayson ML, Crowe SM, McCarthy JS, Mills J, Mouton JW, Norrby SR, Paterson DL, Pfaller MA. *Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drugs*. CRC Press; 2010 Oct 29.

Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Ketterer L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1048-55. doi: 10.1002/lary.25052. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25425539.

Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 May;9(5):545-555. doi: 10.1002/alr.22281. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30629811.

Johnson AP. *Kucers' The Use of Antibiotics, Sixth Edition*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 67, Issue 2, February 2012, Page 517, <https://doi.org/10.1093/jac/dkr468>

Lechien JR, Debie G, Mahillon V, Thill MP, Rodriguez A, Horoi M, Kampouridis S, Muls V, Saussez S. A 10-Year Follow-Up of a Randomized Prospective Study of 2 Treatments for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps and Investigation of the Impact of Gastroesophageal Reflux Disease in the Resistance to Treatment. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep;100(5\_suppl):569S-577S. doi: 10.1177/0145561319892460. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31838920.

Maniakas A, Asmar MH, Renteria AE, Nayan S, Alromaih S, Endam LM, Sampalis JS, Desrosiers M. Azithromycin in high-risk, refractory chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and corticosteroid irrigations: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Apr;11(4):747-754. doi: 10.1002/alr.22691. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32929891.

Perić A, Baletić N, Milojević M, Sotirović J, Živić L, Perić AV, Vojvodić D. Effects of Preoperative Clarithromycin Administration in Patients with Nasal Polyposis. *West*



Indian Med J. 2014 Dec;63(7):721-7. doi: 10.7727/wimj.2013.313. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25867579; PMCID: PMC4668982.

- Philpott C, le Conte S, Beard D, Cook J, Sones W, Morris S, Clarke CS, Thomas M, Little P, Vennik J, Lund V, Blackshaw H, Schilder A, Durham S, Denaxas S, Carpenter J, Boardman J, Hopkins C; MACRO programme team. Clarithromycin and endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: study protocol for the MACRO randomised controlled trial. *Trials*. 2019 Apr 29;20(1):246. doi: 10.1186/s13063-019-3314-7. PMID: 31036048; PMCID: PMC6489242.
- 10 Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology*. 2010 Sep 1;48(3):305-11. doi: 10.4193/Rhin08.137. PMID: 21038021.
- 15 Seresirikachorn K, Kerr SJ, Aeumjaturapat S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Wongpiyabovorn J, Snidvongs K. Predictive factors for identifying macrolide responder in treating chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2021 Jun 1;59(3):284-291. doi: 10.4193/Rhin20.649. PMID: 33821291.
- 20 Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, Menger DJ, Lehtonen MT, Toppila-Salmi SK, Vento SI, Hytönen M, Hellings PW, Kalogjera L, Lund VJ, Scadding G, Mullol J, Fokkens WJ. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011 Nov;66(11):1457-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02693.x. Epub 2011 Sep 2. PMID: 21884529.
- 25 Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):189-93. doi: 10.1097/01.mlg.0000191560.53555.08. PMID: 16467702.
- 30 Wu SH, Hsu SH, Liang KL, Jiang RS. The effects of erythromycin towards the treatment of persistent rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: A randomized, active comparator-controlled study. *J Chin Med Assoc*. 2019 Apr;82(4):322-327. doi: 10.1097/JCMA.000000000000041. PMID: 30946210.

35

## Bijlagen bij hoofdstuk Langdurige behandeling met antibiotica

### Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison control (C) <sup>3</sup> /	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Wallwork, 2016	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: multicentre, Australia</p> <p>Funding and conflicts of interest: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> aged greater than 18 years with a history consistent with the diagnosis of chronic rhinosinusitis as outlined by the Rhinosinusitis Task Force</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> - a history of cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, immune deficiency, allergic fungal sinusitis, nasal polyposis, and impairment of liver or renal function. - Pregnant and breastfeeding women - those taking medications with a known adverse interaction with macrolides or with a history of macrolide hypersensitivity. - if topical or systemic corticosteroids within 4 weeks of entering the study.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Roxithromycin 150mg daily for 12 weeks</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Placebo daily for 12 weeks</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 3 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 2 (6.9%) Reasons Developed nausea and vomiting (n=1) Lost to follow-up (n=1)</p> <p>Control: 3 (8.6%) Reasons: Not reported Lost to follow-up (n=1) Developed a rash (n=1) Developed abdominal pain (n=1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. <u>SNOT score, mean ± SD:</u> I: 2.34 ± 1.02 C: 2.88 ± 0.71</p> <p>SMD: -0.62 (-1.12 to -0.11)</p> <p>2. <u>Total symptom score</u> Not reported</p> <p>3. <u>Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p>4. <u>Adverse events</u> Not reported</p>	<p>Authors conclusion: These findings suggest that macrolides may have a beneficial role in the treatment of chronic rhinosinusitis, particularly in patients with low levels of IgE, and supports the in vitro evidence of their anti-inflammatory activity. Additional studies are required to assess their place in clinical practice.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 29 Control: 35</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Not reported</i></p> <p>Groups comparable at baseline? Unknown</p>					
Videleir, 2011	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: multicentre, six different countries (the Netherlands, Finland, Belgium, United Kingdom, Sweden, Croatia)</p> <p>Funding and conflicts of interest: The Azitromycin and placebo used in this study was kindly provided by PLIVA HRVATSKA d.o.o., Zagreb, Croatia.</p> <p>No conflict of interest</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients between 18 and 70 years of age Met the CRS criteria outlined in the EPOS definition for moderate-to-severe CRS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with a known history of hypersensitivity to macrolides, or those using medication known to have had a reaction to members of the macrolide family</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 29 Control: 31</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Medium age, years:</i> I: 49 C: 49</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Azithromycin 500mg weekly for 12 weeks</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Placebo weekly for 12 weeks</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 24 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3 (10.3%) Reasons Stomach pain (n=1) Pregnancy (n=1) Did not attend follow-up at 14 weeks (n=1)</p> <p>Control: 4 (12.9%) Reasons Pneumonia treated with antibiotics (n=1) Did not attend follow-up at 12 weeks (n=1) ESS performed because</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. <u>SNOT score, mean ± SD:</u> I: 2 ± 1.34 C: 1.48 ± 0.88</p> <p>SMD: 0.46 (-0.08 to 0.99)</p> <p>2. <u>Total symptom score</u> Not reported</p> <p>3. <u>Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p>4. <u>Adverse events</u> I: mild gastrointestinal complaints (n=2) Headache (n=1) C:</p>	<p>Authors conclusion: At the investigated dose of AZM over 3 months, no significant benefit was found over placebo. Possible reasons could be disease severity in the investigated group, under-dosage of AZM and under-powering of the study. Therefore, more research is urgently required.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p>Ratio male to female: I: 17:12 C: 13:18</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p>of progress of the sinonasal complaints (n=1) Did not attend follow-up at 14 weeks (n=1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>mild gastrointestinal complaints (n=2) Headache (n=1)</p>	
Maniakas, 2021	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: single centre, Canada</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding sources for the study: Canadian Institutes of Health Research (to A.M.); Fonds de Recherche du Québec-Santé; Pfizer Canada (unrestricted investigator-initiated grant to A.M. and M.D.). Potential conflicts of</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> ≥18 years of age, had a diagnosis of CRS,25 and had at least 1 of the criteria used to qualify a patient at high risk of disease recurrence, including: history of sinus surgery; sinus surgery at ≤38 years of age; absolute eosinophilia ≥500 cells/mm; total serum IgE levels ≥150 kIU/L; sinus culture of a Gramnegative organism at any time-point; and intraoperative finding of eosinophilic mucin.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): 250 mg AZI, 3 times per week</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Placebo</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 4 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>1. SNOT-22 score, mean (range):</u> Visit 3 I: 26.1 (3–78) C: 29.7 (6-89)</p> <p>Improvement I:18 C: -0.9</p> <p><u>2. Total symptom score</u> Not reported</p> <p><u>3. Nasal polyp score</u> Not reported</p>	<p>Authors conclusion: Low-dose azithromycin is a therapeutic option with few side effects. Its use can show favourable clinical outcomes in this difficult-to-treat population, especially if patients are AERD-negative.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	<p>interest: M.D. has received research funding from GSK, AstraZeneca, and Sanofi/Regeneron; is on the speaker's bureau for AstraZeneca and MEDA; and is founder, owner, and president of ProBionase Therapies. The remaining authors declare no conflicts of interest.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients who had received topical or systemic antibiotics up to 4 weeks before ESS.</li> <li>- patients with immunodeficiencies, cystic fibrosis, inverted papilloma, osteoma, cystic masses, mucocoeles, or any other sinonasal tumors</li> <li>- Patients with any known level of cardiovascular disease</li> </ul> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 24 Control: 24</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Mean age (range), years:</i> I: 50 (25-75) C: 44 (20-66)</p> <p><i>Sex:</i> I: 38% M C: 67% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p><u>4. Adverse events, n:</u> I: 0 C: 0</p>	
Haxel, 2014	Type of study: Randomized controlled trial	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients of both genders over 18 years of age who had</p>	Describe intervention (treatment/procedure/test):	Describe control (treatment/procedure/test): Placebo +	<u>Length of follow-up:</u> 24 weeks	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-	<u>Authors conclusion:</u> A general recommendation for long-term, low-dose

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	<p>Setting and country: single centre, Germany</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.</p>	<p>underwent endonasal sinus surgery because of CRS 2 weeks earlier</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> single-sided CRS, cystic fibrosis, immunodeficiency, primary cilia dysfunction, hypersensitivity to macrolides, liver or renal deficiency, cardiac arrhythmia, QT-time elongation on electrocardiogram, pregnancy, and concomitant medication with drugs interacting with macrolides.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 29 Control: 29</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>age ± SD:</i> I: 45.7 (6 12.8) C: 47.7 (6 12.5)</p> <p><i>Sex:</i> I: 59% M C: 59% M</p> <p>Groups comparable at baseline? yes</p>	Erythromycin 250mg once daily for 12 weeks + fluticasone fuorate 27.5 mcg once daily	fluticasone fuorate 27.5 mcg once daily	<p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 8 (27.6%) Reasons (describe) Refuse participation (n=1) Lost to follow-up (n=6) Stop medication due to other diagnosis (n=1)</p> <p>Control: 2 (6.9%) Reasons (describe) Refuse participation (n=1) Lost to follow-up (n=1)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>value if available):</p> <p><u>1. SNOT score, mean ± SD:</u> I: 0.95 ± 0.13 C: 0.79 ± 0.14</p> <p>SMD: 1.17 (0.61 to 1.73)</p> <p><u>2. Total symptom score</u> Not reported</p> <p><u>3. Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p><u>4. Adverse events</u> Not reported</p>	erythromycin treatment after surgery for CRS cannot be given. In patients with CRS without nasal polyps, a tendency to improved parameters was detected.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Amali, 2015	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: single centre, Iran</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funding not reported</p> <p>The authors have no conflicts of interest to declare pertaining to this article</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with &gt;3 months of CRS symptoms and endoscopic signs and/or changes on computed tomography (CT) and who did not respond to the standard treatment regimens, including nasal saline solution irrigation combined with intranasal corticosteroids and antibiotics, and were candidates for ESS</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> previous sinus surgery, hypersensitivity to macrolides, use of drugs suspected of having interactions with macrolides, cystic fibrosis, congenital mucociliary problems, immune deficiency, systemic vasculitis, severe septal deviation, and craniofacial malformation. Patients who had used systemic</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Azithromycin 250 mg once daily for 12 weeks + All patients received fluticasone propionate 100 mcg twice daily</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Placebo All patients received +fluticasone propionate 100 mcg twice daily</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> I Intervention: 2 (9,1%) Reasons (describe) Not reported</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p>1. <u>SNOT score, mean ± SD:</u> I: 0.27 ± 0.12 C: 0.46 ± 0.29 SMD: -0.76 (-1.31 to -0.20)</p> <p>2. <u>Total symptom score</u> Not reported</p> <p>3. <u>Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p>4. <u>Adverse events</u> No serious adverse event, including angioedema, anaphylaxis, and cholestatic jaundice, was reported.</p>	<p><u>Authors conclusion:</u> Treatment with long-term low-dose azithromycin in combination with the conventional therapy could statistically reduce the recurrence rate of CRS symptoms after functional endoscopic sinus surgery, but there was not sufficient evidence to support clinical significance of azithromycin at the investigated dose. Further larger scale trials, along with a longer follow-up period, is needed to evaluate the effectiveness of the therapy.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		antibiotics and/or systemic corticosteroids within 4 weeks of the study or throughout the study were excluded.  <u>N total at baseline:</u> Intervention: 22 Control: 44  <u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>age ± SD:</i> I: 34.9 (9.2) C: 39.1 (10.7)  <i>Sex:</i> I: 63.6% M C: 72.7% M  Groups comparable at baseline? yes					
Wu, 2019	Type of study: Randomized controlled trial  Setting and country: single centre, Taiwan  Funding and conflicts of interest: Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest related to the subject matter or materials discussed in this article	<u>Inclusion criteria:</u> CRS patients who responded poorly to medical treatment, and subsequently underwent standard bilateral FESS  <u>Exclusion criteria:</u> Any patient who suffered from an acute flare of rhinosinusitis and needed other antibiotics for management  <u>N total at baseline:</u>	Describe intervention (treatment/procedure/test):  oral erythromycin (250mg, twice a day) for 12 weeks	Describe control (treatment/procedure/test):  intranasal steroid (mometasone furoate nasal spray, 4 puffs, once a day) for 12 weeks	<u>Length of follow-up:</u> 3 months  <u>Loss-to-follow-up:</u> None  <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):  <u>1. (TW)SNO T score, mean ± SD:</u> <u>Pretreatment</u> I: 27.8 ± 18.7 C: 23.3 ± 18.6  <u>Posttreatment:</u> I: 27.6 ± 22.9 C: 21.5 ± 18.2	<u>Authors conclusion:</u> Our study showed that long-term, low-dose erythromycin treatment improved the endoscopic score, smell threshold, and saccharine transit time in patients with persistent rhinosinusitis after FESS.



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	Funding not reported	Intervention: 35 Control: 37  <u>Important prognostic factors</u> <sup>2</sup> : <i>For example age ± SD:</i> I: 45.63 ± 13.22 C: 49.35 ± 12.24  Sex: I: 42.9% M C: 43.2% M  Groups comparable at baseline? Yes				2. <u>Total symptom score</u> Not reported  3. <u>Nasal polyp score</u> Not reported  4. <u>Adverse events</u>  5. <u>Smell threshold Pretreatment</u> I: -4.20 ± 3.44 C: -4.32 ± 3.19  <u>Posttreatment:</u> I: -5.06 ± 3.50 C: -4.67 ± 3.19	
Ragab, 2004, 2010	Type of study: Randomized controlled trial  Setting and country: single centre, United Kingdom  Funding and conflicts of interest: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> patients with CRS  <u>Exclusion criteria:</u> pregnancy, lactation, significant psychologic problems, inability to comply with study protocol, children under 18 years of age, systemic diseases affecting the nose (e.g., Wegener's granulomatosis, sarcoid, primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis, and acute	Describe intervention (treatment/procedure/test):  Erythromycin 500mg bid x 2 weeks then 250mg bid + alkaline douche + intranasal corticosteroid x 10 weeks	Describe control (treatment/procedure/test):  Surgery + erythromycin 250mg bid x 2 weeks + alkaline douche + intranasal corticosteroid (after 2 weeks)	<u>Length of follow-up:</u> 12 months  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 7 (15.6%) Reasons: Patients unavailable (n=7)  Control: 5 (11.1%) Reasons: Did not receive the treatment (n=1)	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):  1. <u>SNOT score at 12 months, mean ± SD:</u> I: 1.1 ± 1 C: 1.1 ± 0.98  2. <u>Total symptom score</u> Not reported  3. <u>Nasal polyp score</u> Not reported	<u>Authors conclusion:</u> Both maximal medical and surgical therapy of CRS improve the quality of life of CRS patients, providing further evidence that chronic rhinosinusitis should be targeted with maximal medical therapy in the first instance, with surgical

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p>upper or lower respiratory tract infections within 2 weeks before the inclusion visit), use of systemic corticosteroids within 4 weeks before the inclusion visit, systemic diseases preventing participation in the study, and medical or surgical treatments influencing the study.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 45 Control: 44</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>age ± SD:</i> 43 years</p> <p><i>Sex:</i> 50% M</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>			<p>Patients unavailable (n=4)</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p><u>4. Adverse events</u> I: 3 patients C: 4 patients</p>	<p>treatment being reserved for cases refractory to medical therapy. The presence of nasal polyps is not associated with any negative effect on the quality of life after CRS therapy, either medical or surgical.</p>
Peric, 2014	<p>Type of study: Randomized controlled trial</p> <p>Setting and country: single centre, Serbia</p> <p>Funding and conflicts of interest:</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with nasal polyposis</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> history of paranasal sinus surgery before enrolment</p> <p><u>N total at baseline:</u></p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Clarithromycin 500mg daily x 8 weeks followed by surgery</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Surgery alone</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> No lost to follow-up reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. SNOT score, mean ± SD:</u> Not reported</p>	<p><u>Authors conclusion:</u> Preoperative clarithromycin administration postponed nasal polyp relapse after FESS. Allergies have no influence on the</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	This investigation was supported by grants from the Military Medical Academy Research Fund. It was performed as part of a project of the Institute of Medical Research, Faculty of Medicine, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia (VMA/11-14/B-6). The authors declare no conflict of interests.	Intervention: 40 Control: 40  <u>Important prognostic factors</u> <sup>2</sup> : <i>age</i> ± SD: I: 44.28 ± 13.05 C: 43.30 ± 12.16  <i>Sex</i> : I: 65% M C: 63% M  Groups comparable at baseline? Yes			<u>Incomplete outcome data</u> : Not reported	<u>2. Total symptom score, NSSt12 minus NSSt6, mean ± SD</u> : I: 2.93 ± 2.63 C: 1.58 ± 3.66 P=0.069  <u>3. Nasal polyp score</u> Not reported  <u>4. Adverse events</u> I: 4 patients C: 7 patients	clinical efficacy of clarithromycin therapy and on the efficacy of FESS.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Huang, 2019  [individual study characteristics deduced from [Huang, 2019]]  PS., study character	SR and meta-analysis of RCTs  <u>Literature search up to December 30, 2017</u>  See table 1 for study characteristics included studies.  <u>Study design</u> : RCT  <u>Setting and</u>	Inclusion criteria SR: (1) adult patients (age >18 years old) with CRSwNP or CRSsNP according to the definition from the latest 2013 Chinese CRS guideline 15 or the EPOS201214; (2) the study	Describe intervention:  See table 1 for study characteristics included studies.	Describe control:  See table 1 for study characteristics included studies.	<u>End-point of follow-up</u> :  See table 1 for study characteristics included studies.  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):  <u>1. Quality of life</u> : Not reported  <u>2. Total symptom score, VAS score, mean difference (95% CI)</u> : adding oral clarithromycin to nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation <u>Short term</u>	<u>Authors conclusion</u> : For the treatment of CRS, adding oral clarithromycin to intranasal steroid spray with or without nasal saline irrigation may achieve better results than using intranasal steroid spray with or without nasal saline irrigation. There is insufficient evidence to confirm that oral clarithromycin

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
istics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	<p><u>Country:</u> China</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Potential conflict of interest: None provided.</p> <p>Funding not reported</p>	<p>design should be an RCT; (3) comparisons included the combination of oral clarithromycin and nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation vs nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation alone, oral clarithromycin vs nasal glucocorticoid spray, or high-dose oral clarithromycin vs low-dose oral clarithromycin; (4) studies were published in English or Chinese.</p> <p>Exclusion criteria SR: Nonrandomized and quasiran</p>				<p>–0.48; 95% CI, 1.24 to 0.29</p> <p><u>Medium term</u> –0.85; 95% CI, –1.42 to –0.29</p> <p>oral clarithromycin vs nasal glucocorticoid spray</p> <p><u>Short term</u> 0.22; 95% CI, –2.08 to 2.52</p> <p><u>Medium term</u> 0.11; 95% CI, –0.49 to 0.70</p> <p><u>3. Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p><u>4. Adverse events, RR (95% CI)</u> adding oral clarithromycin to nasal glucocorticoid spray with or without nasal saline irrigation (12 weeks or 3 months)</p> <p>1.50; 95% CI, 0.26 to 8.60</p>	<p>alone may have similar efficacy as nasal glucocorticoid spray alone. High-quality evidence in this area is needed.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>domized trials. no clear description of randomization methods, or those assessing cost-effectiveness of relevant interventions only</p> <p>17 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> See table 1 for study characteristics included studies.</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated? <sup>a</sup>	Was the allocation adequately concealed? <sup>b</sup>	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? <sup>c</sup>  Were patients blinded?  Were healthcare providers blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? <sup>d</sup>	Are reports of the study free of selective outcome reporting? <sup>e</sup>	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? <sup>f</sup>	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure <sup>g</sup>

			Were data collectors blinded?				
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Were outcome assessors blinded?	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	<b>LOW</b> Some concerns <b>HIGH</b>
Wallwork, 2016	Probably yes;  Reason: After recruitment into the study, subjects were randomized by the pharmacy department, using a random number table	Probably yes;  Reason: After recruitment into the study, subjects were randomized by the pharmacy department, using a random number table	Probably yes;  Reason: Patients and investigators were kept blinded to the randomization until the completion of the study. (blinding of data collectors and analysts not reported)	Probably yes;  Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes;  Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>
Videler, 2011	Probably yes;  Reason: The randomized, numbered study medication was kindly provided by the pharmaceutical company PLIVA (Zagreb, Croatia). Study medication was allocated per centre in two randomized blocks, containing six packs of treatments each.	Probably yes;  Reason: The randomized, numbered study medication was kindly provided by the pharmaceutical company PLIVA (Zagreb, Croatia). Study medication was allocated per centre in two randomized blocks, containing six packs of treatments each.	Probably yes;  Reason: Double-blind study design. (blinding of data collectors and analysts not reported)	Probably yes;  Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes  Reason: All relevant outcomes were reported;	Definitely yes;  Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>
Maniakas, 2021	Definitely yes  Reason: Block randomization	Probably yes  Reason: Block randomization	Definitely yes	Probably yes;	Definitely yes;	Definitely yes;	<b>LOW</b>

	n in groups of 4 was performed by the institution's research pharmacy.	n in groups of 4 was performed by the institution's research pharmacy.	Reason: Both patients and investigators were blinded to the assigned drug.	Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Reason: All relevant outcomes were reported	Reason: No other problems noted	
Haxel, 2014	Definitely yes Reason: A randomization list was generated by a computer program in the Interdisciplinary Center for Clinical Trials and was confidentially stored in this institution.	Probably yes Reason: A randomization list was generated by a computer program in the Interdisciplinary Center for Clinical Trials and was confidentially stored in this institution.	Probably yes Reason: Double-blind study design. (blinding of data collectors and analysts not reported)	Probably no; Reason: More lost to follow-up in intervention group, not specified	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	<b>SOME CONCERNS</b> Bias due to selective lost to follow-up
Ameli, 2015	Definitely yes Reason: The study medications were randomized through block randomization with 2:1 randomization design (block size of 6).	Probably yes Reason: The patients, investigators, and individuals who analyzed the outcomes were unaware of the randomization schedule.	Definitely yes Reason: The patients, investigators, and individuals who analyzed the outcomes were unaware of the randomization schedule.	Probably yes; Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>
Wu, 2019	Probably yes Reason: Randomization assignments were generated by an independent statistician.	Probably yes Reason: Randomization assignments were generated by an independent statistician.	Probably no Reason: Unclear if the study was blinded	Probably yes; Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	<b>SOME CONCERNS</b> No blinding
Ragab, 2004 Ragab, 2010	Probably no; Reason: Not specified how randomization took place. "Thus, 90 patients were randomized for inclusion	Probably no; Reason: Not specified how randomization took place. "Thus, 90 patients were randomized for inclusion	Definitely no; Reason: Not reported if there was blinding.	Probably yes; Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention	Definitely yes; Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes; Reason: No other problems noted	<b>HIGH</b> Unknown randomization No blinding

	in the study and were randomized equally into either the medical or surgical group. “	in the study and were randomized equally into either the medical or surgical group. “		n and control group.			
Peric, 2014	Probably no;  Reason: Not specified how randomization took place.	Probably no;  Reason: Not specified how randomization took place.	Definitely no;  Reason: Not reported if there was blinding.	Probably yes;  Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group.	Definitely yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes;  Reason: No other problems noted	<b>HIGH Unknown randomization No blinding</b>
Lechien, 2019	Definitely yes  Reason: Permuted block randomization method was applied to generate randomization codes. Consort guidelines for reporting randomized controlled trials (RCTs) were followed.	Probably yes  Reason: Permuted block randomization method was applied to generate randomization codes. Consort guidelines for reporting randomized controlled trials (RCTs) were followed.	Definitely no;  Reason: Not reported if there was blinding.	Probably no;  Reason: Reason for loss to follow-up was not stated	Definitely yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Definitely yes;  Reason: No other problems noted	<b>SOME CONCERNS No blinding Reasons lost to follow-up not stated</b>



**Table of excluded studies**

Author and year	Reason for exclusion
N/A	

5

**Literature search strategy**

**Embase**

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>5</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Huang, 2019	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	No	No
No.	Query								Results
#31	#29 NOT #28 RCT								25
#30	#24 AND #27								54
#29	#24 AND #26								33
#28	#24 AND #25 SR								16
#27	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)								6609 121

No.	Query	Results
#26	'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti	<b>3302394</b>
#25	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	<b>733409</b>
#24	#17 AND [1-1-2019]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	<b>128</b>
#23	#17 AND #22	<b>3</b>
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	<b>6</b>
#21	european AND position AND paper AND on AND rhinosinusitis AND nasal AND polyps AND fokkens AND 2020	<b>3</b>
#20	systemic AND topical AND antibiotics AND for AND chronic AND rhinosinusitis AND head AND 2016 AND chong	<b>1</b>
#19	a AND 'double blind,' AND randomized, AND 'placebo controlled' AND trial AND macrolide AND in AND the AND treatment AND of AND chronic AND rhinosinusitis AND wallwork	<b>1</b>
#18	lack AND efficacy AND of AND 'long term,' AND 'low dose' AND azithromycin AND in AND chronic AND rhinosinusitis AND a AND randomized AND controlled AND trial AND videler	<b>1</b>
#17	#13 AND #16	<b>1163</b>

No.	Query	Results
#16	#14 AND #15	23845
#15	'antibiotic agent'/exp OR (((antimicrobial OR antibacterial OR 'anti bacterial') NEAR/6 agent*):ti,ab,kw) OR antibiotic*:ti,ab,kw	1829339
#14	'chronic drug administration'/exp OR longterm:ti,ab,kw OR 'long term':ti,ab,kw OR ((chronic NEAR/3 (administration OR medication OR use)):ti,ab,kw)	1249965
#13	#11 OR #12	128039
#12	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	21507
#11	#6 OR #10	119380
#10	#7 OR #8 OR #9	15181
#9	ars:ti,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)	19
#8	((upper NEAR/4 (respiratory OR airway) NEAR/2 infection*):ti,kw) OR urti:ti,kw	2964
#7	'common cold'/de OR 'common cold':ti,ab,kw OR 'common colds':ti,ab,kw OR 'coryza':ti,ab,kw OR 'natural cold':ti,ab,kw OR 'natural colds':ti,ab,kw	12563
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	106083
#5	((inflamm* OR microb*) NEAR/5 (rhino* OR sinus OR sinuses OR sinusal)):ti,kw	865
#4	sinusit*:ti,kw OR rhinit*:ti,kw OR ozena*:ti,kw OR rhinosinusit*:ti,kw OR nasosinusit*:ti,kw OR pansinusit*:ti,kw OR ethmoidit*:ti,kw OR sphenoidit*:ti,kw	42052
#3	'paranasal sinus disease'/mj OR ('paranasal sinus'/de AND 'respiratory tract disease'/de)	2515
#2	'rhinitis'/de OR 'rhinitis':ti,ab,kw OR 'atrophic rhinitis'/de OR 'vasomotor rhinitis'/de	56313

No.	Query	Results
#1	'sinusitis'/exp OR 'pansinusitis':ti,ab,kw OR 'sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoid sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoidal sinusitis':ti,ab,kw OR 'rhinosinusitis':ti,ab,kw OR 'rhinosinusitis':ti,ab,kw	54567

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
37	32 and 36	10
36	Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or cohort.tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies]	3896731
35	34 not 33 <b>RCT</b>	4
34	17 and 32	6
33	16 and 32 <b>SR</b>	2
32	limit 31 to yr="2019 -Current"	23
31	27 and 30	289
30	28 and 29	17430
29	exp Anti-Bacterial Agents/ or ((antibacterial or anti bacterial or antimicrobial) adj2 agent*).ti,ab,kf.	774021
28	(long term or longterm or (chronic adj3 (administration or medication or "use"))).ti,ab,kf.	892632
27	15 or 26	87348
26	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	17196
25	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	1216
24	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	1060
23	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	2268

22	ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)	3760
21	CRSSNP*.tw,kf.	529
20	(rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.	1320
19	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	9408
18	nasal polyps/	6989
17	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2145668
16	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	509622
15	8 or 14	78853
14	or/9-13	17403
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	214
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	10481
11	coryza.tw,kf.	694

10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	4450
9	common cold/	4297
8	or/1-7	63365
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	620
6	nasal muc?us.tw,kf.	898
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2572
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	53157
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2869
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	14685
1	exp sinusitis/	21529

## Module Systemische corticosteroiden (herzien)

### Uitgangsvraag

Hoe vaak mag je systemische corticosteroiden voorschrijven per jaar?

5

### Inleiding

Op dit moment is er geen (inter)nationale consensus over de frequentie van behandeling met systemische corticosteroiden bij patiënten met chronische rhinosinusitis (CRS). Bewijs in de literatuur is laag en er is een grote praktijkvariatie. Afhankelijk van de klachten van de patiënt kan meerdere keren per jaar worden behandeld met systemische corticosteroiden.

10

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

P: patients with chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyps.

15

I: systemic corticosteroids.

C: placebo/usual care.

O: disease-related quality of life (SNOT-score), total symptom score, nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, (serious) adverse event (short and long term).

20

### Relevant outcomes

The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

25

A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 ("no problem") to 5 ("problem as bad as it can be"), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). The important outcomes nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori.

30

35

For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For adverse events (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

40

### Search and select (Methods)

The meta-analysis of the EPOS position paper (Fokkens, 2020) was followed, and updated with papers published more recently (2019 and later). The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until July 22, 2021. The detailed search strategy is depicted under the Methods tab. The systematic literature search resulted in 372 hits. Studies were eligible for inclusion if they were (1) randomized controlled trials (RCTs) or meta-analyses of RCTs, (2) comparing systemic corticosteroids (any dose or duration, but excluding postoperative therapy) with placebo, (3) in patients with chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyps. Based on title and abstract

45

50

screening, eleven studies were initially selected. After reading the full text, nine studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the Methods tab) and two were included.

5 **Results**

For analysis of the literature, five articles analysed by the EPOS position paper were included. Important study characteristics of all studies and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

10 **Summary of literature**

Description of studies

Main study characteristics are presented in table 1. Further details are summarized in the evidence tables.

15 **Table 1. Main study characteristics**

Study	Population	Intervention	Control	Follow-up
Ecevit, 2015	23 patients with nasal polyposis	Oral prednisolone in descending (60-10 mg) doses for 17 days (n=11)	Placebo for 17 days (n=12)	17 days
Kirtsreesakul, 2012	114 patients with CRSwNP	Oral prednisolone (50 mg/day) for 14 days followed by mometasone furoate nasal spray for 10 weeks (n=67)	Placebo for 14 days followed by mometasone furoate nasal spray for 10 weeks (n=47)	12 weeks
Vaidyanathan, 2011	51 patients with CRSwNP	Oral prednisolone (25 mg/day) for 2 weeks, followed by fluticasone propionate nasal drops for 8 weeks then fluticasone propionate nasal spray for a further 18 weeks (n=27)	Placebo tablets followed by fluticasone propionate identical to intervention group (n=24)	28 weeks
Van Zele, 2010	33 patients with CRSwNP	Oral methylprednisolone in descending (32-8 mg/day) doses for 20 days (n=14)	Placebo (n=19)	12 weeks
Hissaria, 2006	40 patients with CRSwNP	Oral prednisolone 50 mg/day for 14 days (n=20)	Placebo (n=20)	14 days

Results

*Patient reported outcomes (critical outcome)*

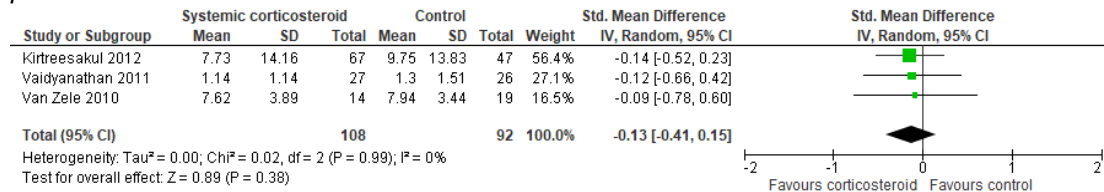
20 Quality of life as determined by the SNOT22 score was not reported in the included literature.

25 Three studies reported total symptom score at 10 to 12 weeks. Taken together, the standardized mean difference (SMD) between systemic corticosteroid therapy (n=108) and placebo (n=92) was -0.13 (95% CI -0.41 to 0.15) in favour of corticosteroid therapy, as



presented in figure 1. Xu (2020) reported total symptom score at day 7, and found  $-7.3 \pm 1.1$  ( $n=40$ ) in the intervention group versus  $-4.10 \pm 0.9$  ( $n=39$ ) in the control group ( $P=0.039$ ). The differences were not clinically relevant.

5 **Figure 1. Total symptom score at 10-12 weeks after systemic corticosteroid therapy versus placebo.**



Standardized mean difference, random effects model. Lower score is better. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

10

### Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome total symptom score was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low due to heterogeneity of the studies (variation in medication dose and the presence of adjuvant therapy) and the limited number of included patients (imprecision).

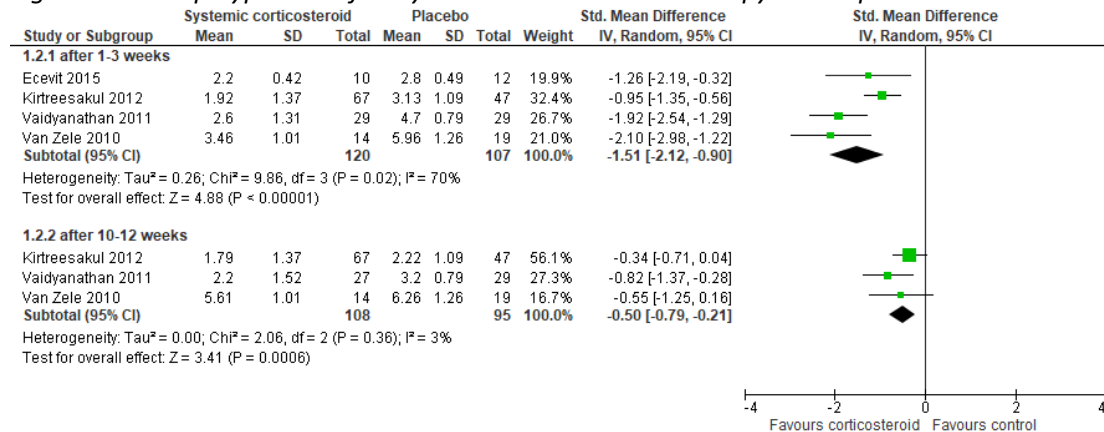
15

### Polyp score

Five studies reported nasal polyp score (figure 2). At 1 to 3 weeks, the SMD (95% CI) in 5 RCTs between systemic corticosteroid ( $n=120$ ) and control therapy ( $n=107$ ) was  $-1.51$  ( $-2.12$  to  $-0.90$ ) in favour of corticosteroid therapy. At 10 to 12 weeks, the SMD was  $-0.50$  ( $-0.79$  to  $-0.21$ ) in 108 versus 95 patients. These differences were considered clinically relevant.

20

Figure 2. Nasal polyp score after systemic corticosteroid therapy versus placebo.



25

Standardized mean difference, random effects model. Lower score is better. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

### Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome polyp score was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 level to low due to heterogeneity of the studies (variation in medication dose and presence of adjuvant therapy) and the limited number of included patients (imprecision).

30

### Olfactory function

Two studies reported olfactory scores. Ecevit (2015) reported a VAS score (0-10, lower is better) of 5.5±3.6 (n=10) after systemic corticosteroid therapy versus 8.5±2.2 (n=12) in the placebo group at day 17. Vaidyanathan (2011) reported a mean (95% CI) VAS score (0-100) of 1.03 (0.40 to 1.67) versus 3.22 (1.86 to 4.57) at 2 weeks, 27.24 (17.41 to 39.25) versus 38.12 (26.31 to 52.10) at 10 weeks, and 29.27 (19.84 to 40.53) versus 41.33 (28.96 to 55.92) at 28 weeks, in oral prednisolone group (n=27) and the placebo group (n=24), respectively. These differences are considered clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome olfactory function was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 3 levels to very low due to heterogeneity of the studies (variation in medication dose and presence of adjuvant therapy), the limited number of included patients and because the CI overlapped with the limit of clinical decision-making (both imprecision).

Adverse events

Only one study reported adverse events at patient level. Ecevit (2015) found no adverse events in either the prednisolone group (n=10) or the placebo group (n=12).

Level of evidence of the literature

The level of evidence for the outcome adverse events was based on randomized studies and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to low due to the very low number of events (imprecision).

**Conclusions**

<b>Low GRADE</b>	In patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, short courses (14-20 days) of systemic corticosteroid therapy may result in little to no difference in <b>total symptom score</b> at 10 to 12 weeks follow-up when compared with usual care.  <i>Sources: (Kirtreesakul, 2012; Vaidyanathan, 2011; Van Zele, 2010)</i>
------------------	---

<b>Low GRADE</b>	In patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, short courses (14-20 days) of systemic corticosteroid therapy may improve <b>nasal polyp score</b> at 1 to 3 weeks and at 10 to 12 weeks follow-up when compared with usual care.  <i>Sources: (Ecevit, 2015; Kirtreesakul, 2012; Vaidyanathan, 2011; Van Zele, 2010)</i>
------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	It is unclear whether short courses (14-20 days) of systemic corticosteroid therapy improve <b>olfactory function</b> at 1 to 2 weeks follow-up when compared with usual care in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps  <i>Sources: (Ecevit, 2015; Vaidyanathan, 2011)</i>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	In patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, short courses (14-20 days) of systemic corticosteroid therapy may not affect <b>adverse events</b> when compared with usual care on short term.
------------------	--

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

5 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de voor- en nadelen van behandeling met korte kuren van systemische corticosteroiden ten opzichte van standaardbehandeling bij patiënten met chronische rhinosinusitis (CRS). Er werden alleen studies gevonden over patiënten met CRSwNP. Op basis van de geïncludeerde RCT's geven systemische corticosteroiden mogelijk geen verbetering in patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) ten opzichte van placebo, in dit geval total nasal symptom score (TNSS) op middellange termijn (10-12

10 weken). Behandeling leek wel te resulteren in een lagere poliepscore op korte (1-3 weken) en middellange termijn. Door de zeer lage bewijskracht is het onduidelijk of er verbetering is in reukscore op korte of middellange termijn. Er leek geen verschil te zijn in neveneffecten (adverse events) tussen behandeling met corticosteroiden en placebo. De totale bewijskracht van het bewijs, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten, is laag.

15 Op het gebied van de uitkomst kwaliteit van leven is er sprake van een kennislacune. Op basis van de poliepscore is er een lichte voorkeur voor behandeling met systemische corticosteroiden ten opzichte van placebobehandeling.

20 Er is geen literatuur beschikbaar die de frequentie van systemische corticosteroiden bij patiënten met CRS onderzoekt. Er wordt gekeken naar het effect van een systemische corticosteroiden kuur van 14 tot 20 dagen bij patiënten met CRS met neuspoliepen. Hier worden geen neveneffecten van behandeling met systemische corticosteroiden gerapporteerd op korte termijn. Voor een overzicht van de bijwerkingen verwijst de werkgroep naar het farmacotherapeutisch kompas. Voor bijwerkingen op de (middel-)lange

25 termijn verwijst de werkgroep naar het overzicht van Hox (2020). Derhalve, op basis van expert opinion, wordt geadviseerd niet meer dan twee kuren systemische corticosteroiden per jaar voor te schrijven voor patiënten met chronische rhinosinusitis en neuspoliepen. Indien meer dan twee kuren per jaar noodzakelijk zijn, wordt geadviseerd naar verdere behandeling te kijken (zie stroomdiagram).

30 Er is geen literatuur beschikbaar over het effect van korte kuren (tot 14 dagen) van systemische corticosteroiden bij patiënten met CRS zonder neuspoliepen die voldeed aan de inclusiecriteria.

35 Sinds 2020 adviseert de EPOS een nieuwe indeling: type 2 en non type 2 chronische rhinosinusitis (Fokkens, 2020). Het is aannemelijk dat systemische corticosteroiden effectiever zijn bij patiënten met het primaire diffuse type 2 chronische rhinosinusitis. Westerse patiënten met neuspoliepen vallen overwegend in deze groep. De werkgroep adviseert maximaal twee kuren per jaar voor te schrijven bij deze patiënten.

40 Alvorens te behandelen met systemische corticosteroiden adviseert de werkgroep te starten met neusspoelen en/of topicale corticosteroiden. Indien dit geen of te weinig effect heeft kunnen systemische corticosteroiden voorgeschreven worden.

45 Er is beperkt bewijs dat een systemische corticosteroiden kuur voorafgaand aan endoscopische neusbijholtenchirurgie een gunstig effect heeft in termen van bloedverlies, kwaliteit van het chirurgisch veld en operatietijd (Hox, 2020; Pundir, 2016). Een eventuele kuur voorafgaand aan een chirurgische behandeling wordt door de werkgroep ter overweging gegeven. Voor behandeling met systemische corticosteroiden aansluitend aan

50 chirurgie is er beperkt en conflicterend bewijs t.a.v. een eventueel aanvullend effect (zeker

op de lange termijn) (Chang, 2021; Pundir, 2016). De werkgroep adviseert om dit niet routinematig in te zetten.

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- 5 Het belangrijkste doel van de interventie is om patiënten klachtenvrij of op een acceptabel klachtenniveau te krijgen. Het gebruik van systemische corticosteroiden kan hier aan bijdragen bij patiënten met CRS en neuspoliepen (primaire diffuse type2 CRS). Systemische corticosteroiden kunnen een gunstig effect op poliepen op de korte- en middellange termijn hebben. Het kan een tijdelijke verbetering van de reuk geven. Er worden geen  
10 neveneffecten gerapporteerd in de literatuur bij korte follow-up. Wel zijn er aanwijzingen dat cumulatieve doseringen over langere tijd relevante bijwerkingen kunnen hebben (Hox, 2020).

#### Kosten (middelenbeslag)

- 15 De directe kosten voor systemische corticosteroiden zijn laag en hebben geen invloed op het ziekenhuis en/of afdelingsbudget. De behandeling heeft een kortdurend effect op indirecte kosten. Er is geen uitspraak te doen over het exacte effect op deze kosten.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 20 Er zijn geen voorwaarden aan de haalbaarheid van de interventie. De verantwoordelijkheid voor het innemen van de medicatie ligt bij de patiënt. Iedereen in Nederland heeft toegang tot de medicatie, de zorg is verzekerd. Er zijn geen belemmerende factoren op het gebied van implementatie en er zal een hoge acceptatie en therapietrouw zijn bij patiënten die baat hebben bij de behandeling.

25

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- Het belangrijkste doel van de interventie is om patiënten klachtenvrij of op een acceptabel klachtenniveau te krijgen. De directe kosten van een kuur systemische corticosteroiden zijn laag en een kuur heeft een kortdurend effect op de indirecte kosten. Systemische  
30 corticosteroiden kunnen een gunstig effect op poliepen op de korte- en middellange termijn hebben en een tijdelijke verbetering van de reuk geven. In de literatuur worden geen bijwerkingen gerapporteerd op de korte termijn. Er is echter niet gekeken naar mogelijke effecten op de lange termijn. Ook is er geen literatuur beschikbaar voor patiënten met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen (primaire diffuse non-type2 CRS) die voldoet  
35 aan de inclusie criteria.

- Op basis van de beschikbare literatuur die aan de inclusiecriteria voldeed en expert opinion adviseert de werkgroep patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen/ primaire diffuse type2 CRS niet vaker dan twee keer per jaar te behandelen met een kuur systemische  
40 corticosteroiden.

#### **Aanbeveling(en)**

Behandel patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen / primaire diffuse type2 CRS bij voorkeur niet vaker dan twee keer per jaar met systemische corticosteroiden.

45

5 **Literatuur**

- Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2041-5. doi: 10.1002/lary.25352. Epub 2015 May 6. PMID: 25945691.
- 10 Chang MT, Noel J, Ayoub NF, Qian ZJ, Dholakia S, Nayak JV, Patel ZM, Hwang PH. Oral Corticosteroids Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 May 1;147(5):434-441. doi: 10.1001/jamaoto.2021.0011. PMID: 33662124; PMCID: PMC7934078.
- 15 Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS). *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
- 20 Hox V, Lourijzen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, Bachert C, Boussery K, Campo P, Fokkens W, Hellings P, Hopkins C, Klimek L, Mäkelä M, Mösges R, Mullol J, Pujols L, Rondon C, Rudenko M, Toppila-Salmi S, Scadding G, Scheire S, Tomazic PV, Van Zele T, Wagemann M, van Boven JFM, Gevaert P. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jan 3;10:1. doi: 10.1186/s13601-019-0303-6. Erratum in: *Clin Transl Allergy*. 2020 Sep 28;10:38. PMID: 31908763; PMCID: PMC6941282.
- 25 Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):128-33. doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.012. Epub 2006 May 19. PMID: 16815148.
- 30 Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? *Am J Rhinol Allergy*. 2012 Nov-Dec;26(6):455-62. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3820. PMID: 23232195; PMCID: PMC3903103.
- 35 Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Oct;43(5):1328-1334. doi: 10.1111/coa.13177. Epub 2018 Jul 26. PMID: 29953729.
- 40 Pundir V, Pundir J, Lancaster G, Baer S, Kirkland P, Cornet M, Lourijzen ES, Georgalas C, Fokkens WJ. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery--a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2016 Mar;54(1):3-19. doi: 10.4193/Rhino15.079. PMID: 26970247.
- Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1;154(5):293-302. doi: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003. PMID: 21357906.
- 45 Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, Hens G, Hellings P, Ebbens FA, Fokkens W, Van Cauwenberge P, Bachert C. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1069-1076.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.020. PMID: 20451040.

50

## 5 Bijlagen bij hoofdstuk Systemische corticosteroiden

### Evidence tables

#### 10 Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])<sup>1</sup>

*This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.*

#### 15 Research question: What are the favourable and unfavourable effects of systemic corticosteroid therapy compared with placebo/usual care in patients with chronic rhinosinusitis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Ecevit, 2015	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Single-centre, Turkey</p> <p>Funding and conflicts of interest: The authors have no funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Nasal polyposis; 18-65 years old; Endoscopic stage II or III nasal polyposis; no response to 6 weeks of fluticasone nasal drops.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Hypertension, type I or II diabetes mellitus, signs of systemic infection, pregnancy/lactation, any type of tuberculosis infection, peptic ulcer, viral infection, myasthenia gravis, stage I nasal polyposis, aspirin intolerance, previous major head trauma.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 10 Control: 12</p>	<p>Oral prednisolone, 60 mg for 7 days, followed by 10 mg every other day for 10 days.</p> <p>N=10</p>	<p>Oral placebo.</p> <p>N=12</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 17 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not specified.</p>	<p>Values are mean <math>\pm</math> SD after treatment</p> <p><u>Polyp score</u> (data taken from EPOS position paper): OCS: 2.2<math>\pm</math>0.42 (n=10) Placebo: 2.8<math>\pm</math>0.49 (n=12) Mean difference - 1.26 [95% CI -2.19, -0.32]</p> <p><u>Smell</u> (VAS, higher is worse) OCS: 5.5<math>\pm</math>3.6 Placebo: 8.5<math>\pm</math>2.2</p> <p><u>Adverse effects</u> were not observed in either group.</p>	<p>Authors' conclusions: Preoperative administration of systemic corticosteroids improves perioperative visibility by reducing blood loss and results in the shortening of the operation time. We advise utilization of preoperative corticosteroid for the safety of patients being treated for nasal polyposis. The optimal dose and duration of medication to use in</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p>Age, mean <math>\pm</math> SD: I: 45.6<math>\pm</math>11.5 C: 19.2<math>\pm</math>3.1</p> <p>Sex: I: 90% M C: 67% M</p> <p>Groups were comparable at baseline.</p>					these cases require additional study.
Kirtsreesakul, 2012	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Single-centre, Thailand</p> <p>Funding and conflicts of interest: Funded by the Faculty of Medicine, Prince of Songkla University. The authors have no conflicts of interest to declare pertaining to this article</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>: Patients with benign bilateral nasal polyps diagnosed clinically and confirmed by nasal endoscopy were included in the study.</p> <p><u>Exclusion criteria</u>: Patients with symptoms or physical signs suggestive of renal disease, hepatic disease, diabetes mellitus, cataract, glaucoma, cardiovascular disease, unstable asthma, cystic fibrosis, mucociliary disorders, immunocompromise, severe septal deviation, or acute infection within the previous 2 months; patients who had used nasal, inhaled, or systemic steroids within 2 months, an antihistamine within 2–7 days, and/or a</p>	Oral prednisolone, 50 mg daily for 14 days	Placebo for 14 days followed in both groups by administration of mometasone furoate nasal spray (MFNS) at 200 $\mu$ g twice daily for 10 weeks.	<p><u>Length of follow-up</u>: 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u>: Intervention: 2/69 (3%) Logistical reasons</p> <p>Control: 1/48 (2%) Logistical reasons</p> <p><u>Incomplete outcome data</u>: None</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Total symptom score</u> (data from EPOS position paper) mean<math>\pm</math>SD OCS: 7.73<math>\pm</math>14.16 (n=67) C: 9.75<math>\pm</math>13.83 (n=47) Mean difference - 2.02 [95% CI -7.23, 3.19]</p> <p><u>Polyp score</u> (data from EPOS position paper) mean<math>\pm</math>SD At 2 weeks OCS: 1.92<math>\pm</math>1.37 C: 3.13<math>\pm</math>1.09 Mean difference - 1.21 [95% CI -1.66, -0.76]</p> <p>At 12 weeks OCS: 1.79<math>\pm</math>1.37</p>	Authors' conclusions : Combined oral and nasal steroid therapy was more effective over 12 weeks than nasal steroid therapy alone in improving hyposmia, polyps size, and nasal airflow in nasal polyposis.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p>decongestant within 2 days or had had previous sinonasal surgery.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 69 Control: 48</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Age, mean (range):</i> I: 45.3 (18-65) C: 46.4 (18-65)</p> <p><i>Sex:</i> I: 64% male C: 62% male</p> <p><i>Mean duration of symptoms (yr):</i> I: 7.9 C: 7.7</p> <p><i>Total nasal polyp score, mean ± SD:</i> I: 3.37 ± 1.37 C: 3.13 ± 1.09</p> <p>Groups were comparable at baseline.</p>				<p>C: 2.22±1.09 Mean difference - 0.43 [95% CI -0.88, 0.02]</p> <p><u>Adverse effects</u> (specified per event, not per person) OCS vs C: Gastrointestinal disturbance : 11 vs 1 Dyspepsia: 5 vs 1 Throat irritation: 4 vs 3 Headache: 3 vs 3 Nasal irritation: 2 vs 2 Increased appetite: 1 vs 0 Fatigue: 1 vs 0 Acne: 1 vs 0 Insomnia: 1 vs 0</p>	
Vaidyanathan, 2011	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Single-centre, Scotland</p> <p>Funding and conflicts of interest: Chief Scientist Office, Scotland; National Health Service Tayside Small Grants Scheme;</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Nonsmoking adults who had CRS with nasal polyposis, with or without asthma, from a single-centre specialty clinic in Tayside, Scotland, to which patients were referred for assessment by their primary care physicians. Inclusion criteria were the presence on nasoendoscopy of bilateral moderate-sized to large nasal</p>	<p>Oral prednisolone 25mg/day for 2 weeks</p> <p>N=29</p>	<p>Placebo tablets for 2 weeks.</p> <p>N=29</p> <p>followed in both groups by fluticasone propionate nasal drops 400 µg twice daily, for 8 weeks and then fluticasone propionate nasal spray, 200 µg twice daily, for a</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 3/30 (10%) 1 withdrew for personal reasons, 2 did not receive follow-up medication (nasal spray) Control: 6/30 (20%)</p>	<p><u>Total symptom score</u> <i>mean (95% CI)</i> At 2 weeks I: 1.03 (0.40 to 1.67) C: 3.22 (1.86 to 4.57) Predicted Mean difference 0.15 (0.02 to 0.40) P=0.001 At 10 weeks I: 1.14 (0.69 to 1.59) C: 1.30 (0.69 to 1.91)</p>	<p>Authors' conclusions : Initial oral steroid therapy followed by topical steroid therapy seems to be more effective over 6 months than topical steroid therapy alone in decreasing polyp size and improving</p>



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	and an Anonymous Trust grant from University of Dundee.	<p>polyps (grade &gt;1) according to the Lildholdt scale and at least 2 of anterior or posterior nasal discharge, nasal obstruction, or decreased sense of smell for more than 12 weeks.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Treatment with an oral corticosteroid in the past 3 months, sinus surgery in the past year, recent upper respiratory tract infection, mechanical nasal airway obstruction of more than 50% due to septal deviation, or pregnancy or lactation.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 30 Control: 30</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <u>Age mean (range):</u> I: 49 (24–70) C: 52 (17–78)</p> <p><u>Sex:</u> I: 47% M C: 67% M</p> <p><u>Duration of CRS, mean±SD (years)</u> I: 11±11 C: 17±15</p> <p>Groups were comparable at baseline.</p>		further 18 weeks.	<p>1 withdrew for personal reasons, 1 was lost to follow-up, 2 discontinued placebo intervention due to nausea or asthma exacerbation, 2 did not receive follow-up medication (nasal spray).</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> I: 3% of the data for polyp grading were missing at 2 weeks, 7% at 10 weeks, and 4% at 28 weeks. C: 7% of the data were missing at 2 weeks, 7% at 10 weeks, and 4% at 28 weeks.</p>	<p>Predicted Mean difference 1.86 (0.85 to 3.98) P=0.07</p> <p><u>At 28 weeks</u> I: 1.00 (0.58 to 1.41) C: 1.54 (0.95 to 2.14) Predicted Mean difference 0.80 (0.26 to 2.15) P=0.81</p> <p><u>Polyp score mean (95% CI)</u> <u>At 2 weeks</u> I: 2.6 (2.1 to 3.1) C: 4.7 (4.4 to 5.0) Predicted Mean difference -1.8 (-2.4 to -1.2) P&lt;0.001</p> <p><u>At 10 weeks</u> I: 2.2 (1.6 to 2.8) C: 3.2 (2.8 to 3.5) Predicted Mean difference -1.1 (-1.7 to -0.4) P=0.110</p> <p><u>At 28 weeks, mean (95% CI)</u> I: 2.8 (2.2 to 3.4) C: 3.3 (2.8 to 3.7) Predicted Mean difference -0.8 (-1.8 to 0.2) P=0.11</p>	olfaction in patients referred for specialty care of CRS with at least moderate nasal polyposis.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
						<p>Hyposmia VAS (0–100 mm, lower score equals better smell)</p> <p><i>At 2 weeks</i> I: 27.52 (18.37 to 38.53) C: 54.55 (41.29 to 69.64) Predicted Mean difference - 28.33 (-42.71 to -13.96) P=0.002</p> <p><i>At 10 weeks</i> I: 27.24 (17.41 to 39.25) C: 38.12 (26.31 to 52.10) Predicted Mean difference - 16.06 (-30.99 to -1.13) P=0.03</p> <p><i>At 28 weeks</i> I: 29.27 (19.84 to 40.53) C: 41.33 (28.96 to 55.92) Predicted Mean difference - 12.13 (-30.55 to 6.29) P=0.19</p>	
Van Zele, 2010	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Multicentre, Belgium, Germany, Australia, the Netherlands</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with recurrent bilateral nasal polyps after surgery or massive bilateral nasal polyps (grade 3 or 4) in good health, and free</p>	<p>Group 1. Oral methylprednisolone (32 mg/d on days 1-5; 16 mg/d on days 6-10; and 8 mg/d on days 11-20).</p> <p>Group 2*. oral doxycycline</p>	Oral placebo	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 weeks</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0/14 Control: 7/19 (37%)</p>	<p><u>Total symptom score</u> (data from EPOS position paper) <i>Mean±SD at 12 weeks</i> I: 7.62±3.89 (n=14)</p>	<p>Authors' conclusions : This study highlights the need for long-term studies with doxycycline to establish</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	<p>Funding and conflicts of interest: Supported by a grant from the Flemish Scientific Research Board, FWO Nr. A12/5-HBKH 3 (holder of a Fundamenteel Klinisch Mandaat), by a postdoctoral grant from the Research Foundation Flanders (FWO), and by a postdoctoral mandate from the Research Foundation Flanders (FWO). Disclosure of potential conflict of interest: P. J. Wormald has received royalties from Medtronic ENT, is a consultant for NeilMed, and has received research support from the Garnett Passe and Rodney Williams Foundation. W. Fokkens has received research support from</p>	<p>of diseases that would interfere with the study.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Women must not be pregnant, breast-feeding, or premenarcheal. Subjects who have required a burst of oral corticosteroids within the 3 months before screening are excluded from the study. Subjects with systemic fungoid infections, known allergic reaction on methylprednisolone or tetracyclines, hypertension, diabetes (type 1 and 2), glaucoma, tuberculosis, herpes infection, or zona ophtalmica are excluded, and children are excluded. For all criteria see supplemental table E2 of the article.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 14 Control: 19</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>: <i>Age, mean (SEM):</i> I: 48.89 (3.23) C: 54.67 (3.07)</p> <p><i>Sex:</i> I: 85.7% M C: 78.9% M</p>	*group 2 was not considered in this analysis		<p>after week 4. Reasons for withdrawal included unsatisfactory therapeutic effects, withdrawal of consent, and serious adverse events</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not specified</p>	<p>C: 7.94±3.44 (n=9) Mean difference - 0.32 [95% CI -2.88, 2.24]</p> <p><u>Polyp score</u> (data from EPOS position paper) <i>Mean±SD</i> At 1 week I: 3.46±1.01 C: 5.96±1.26 Mean difference - 2.50 [95% CI -3.28, -1.72]</p> <p>At 12 weeks I: 5.61±1.01 C: 6.26±1.26 Mean difference - 0.65 [95% CI -1.43, 0.13]</p> <p>Adverse events: 48.5% of the subjects in the study reported at least 1 adverse event. There were no significant differences in the number or type of adverse events between treatment groups or between treatment and placebo groups.</p>	<p>their therapeutic role in the treatment of nasal polyposis and to improve treatment standards. Treatment of nasal polyps with oral corticosteroids is of limited value unless it is associated with surgery or therapy with intranasal corticosteroids.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	GlaxoSmith Kline and Stallergenes . A. Beule has received research support from the European Union. The rest of the authors have declared that they have no conflict of interest.	<i>Total polyp score, mean (SEM): I: 5.86 (0.27) C: 6.16 (0.29)</i>  Groups were comparable at baseline.					
Hissaria, 2006	Type of study: RCT  Setting and country: Single-centre, Australia  Funding and conflicts of interest: Funding not stated. P. Wormwald receives royalties from Medtronic Xomed for instruments designed. The rest of the authors have declared that they have no conflict of interest.	<u>Inclusion criteria:</u> Patients aged 18 to 65 years who had symptomatic polyp disease diagnosed on nasendoscopy.  <u>Exclusion criteria:</u> Previous use of oral steroids, unstable asthma, recent sinus surgery, acute infection within 1 month of recruitment, polyps caused by cystic fibrosis or mucociliary disorders, diabetes mellitus, cataract, glaucoma, fungal sinusitis, contraindications for MRI scanning, or any other significant comorbid condition that contraindicated the use of systemic corticosteroids.  <u>N total at baseline:</u> Intervention: 20 Control: 21	Oral prednisolone, 50 mg daily for 14 days	Oral placebo	<u>Length of follow-up:</u> 2 weeks  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0  Control: One subject (5%) (in the placebo group) withdrew within the first week because of a lack of efficacy  <u>Incomplete outcome data:</u> Not specified.	<u>Nasendoscopy polyp score at 14 days (%)</u> I: 52% C: 93%  <u>Adverse events</u> (specified per event, not per person) Events, I vs C: Insomnia, 8 vs 2 Mood disturbance, 5 vs 2 Headache, 2 vs 0 Dyspepsia, 3 vs 2 Increased appetite, 2 vs 0 Fatigue, 2 vs 0 Backache, 1 vs 0 Diarrhea/GI disturbance, 2 vs 1 Acne, 1 vs 0 Edema feet, 1 vs 0	Authors' conclusions : This trial clearly establishes clinically significant improvement in the symptoms and pathology of sinonasal polyposis with a short course of systemic corticosteroids.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<u>Important prognostic factors</u> <sup>2</sup> : <i>For example</i> Age, mean ± SD: I: 49±13 C: 48±12  Sex: I: 35% M C: 60% M  <i>Previous polyp operations</i> I: 8/20 C: 13/20  Groups were comparable at baseline.					

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

5

10

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials; based on Cochrane risk of bias tool and suggestions by the CLARITY Group at McMaster University)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated? <sup>a</sup>	Was the allocation adequately concealed? <sup>b</sup>	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? <sup>c</sup>  Were patients blinded?  Were healthcare providers blinded?  Were data collectors blinded?  Were outcome assessors blinded?  Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? <sup>d</sup>	Are reports of the study free of selective outcome reporting? <sup>e</sup>	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? <sup>f</sup>	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure <sup>g</sup>
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	<b>LOW</b> Some concerns <b>HIGH</b>
Ecevit, 2015	Probably yes;  Reason: The hospital pharmacy department performed the drug/placebo randomization, but the randomization method was not specified.	Definitely yes;  Reason: The hospital pharmacy department performed the drug/placebo randomization, and the identity of the contents in the boxes was not disclosed to any clinicians interacting with patients throughout the study.	Definitely yes;  Reason: The hospital pharmacy department performed the drug/placebo randomization, and the identity of the contents in the boxes was not disclosed to any clinicians interacting with patients throughout the study.	Definitely yes;  Reason: no loss to follow-up.	Probably yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>
Kirtsreesakul, 2012	Probably yes;	Probably yes;	Definitely yes;	Definitely yes;	Probably yes;	Probably yes;	<b>LOW</b>

	Reason: assumed but not specified.	Reason: assumed but not specified.	Patients and study personnel were not informed of the treatment modality of the patients until all assessments were completed.	Loss to follow-up was limited and similar between the groups.	Reason: All relevant outcomes were reported	Reason: No other problems noted	
Vaidyanathan, 2011	Definitely yes;  An independent, off-site clinical trials pharmacist used a computer-generated random allocation sequence to randomize the trial, using block randomization with a block size of 4.	Definitely yes;  Medication and placebo tablets were distributed in sealed opaque envelopes at the research unit, in sequential order, by a laboratory technician who was not directly involved with the study.	Definitely yes;  An independent, off-site clinical trials pharmacist masked and blinded the 25-mg prednisolone tablet and an identical placebo tablet to double-blind the study from the investigator and participants.	Probably no;  For the measurements at later time points, loss to follow-up was considerable and uneven between the study groups.	Probably yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted	<b>Some concerns for outcomes at longer follow-up.</b>
Van Zele, 2010	Probably yes;  Reason: assumed but not specified.	Probably yes;  Reason: Eligible patients were randomly assigned to 3 groups by individuals not involved in the study. Study medication was provided in in unlabeled capsules.	Definitely yes;  Study personnel and participants were blinded for the duration of the study.	Probably no;  For the measurements at later time points, loss to follow-up was considerable and uneven between the study groups.	Probably yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted	<b>Some concerns for outcomes at longer follow-up.</b>
Hissaria, 2006	Probably yes;  Reason: assumed but not specified.	Definitely yes;  Patients were randomized by the hospital pharmacy to receive the study medication, which consisted of prednisolone or placebo	Definitely yes;  Patients were blinded to their treatment status and observers of imaging were blinded to treatment status.	Definitely yes;  Loss to follow-up was limited and similar between the groups.	Probably yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>

		and were blinded to their treatment status.					
--	--	---	--	--	--	--	--

- a) Randomization: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 15 b) Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules..
- c) Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those
- 10 d) Assessing and collecting outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevents that knowledge of patient assignment influences data analysis.
- 15 e) If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.
- e) Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
- 20 f) Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body. Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.
- 25 g) Overall judgement of risk of bias per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.



### Table of excluded studies

Author and year	Reason for exclusion
Arancibia, 2020	Postoperative therapy
Chang, 2021	Postoperative therapy
Cherian, 2020	Not the PICO comparison
Lin, 2020	Postoperative therapy
Ma, 2021	Postoperative therapy
Papadakis, 2021	Not placebo-controlled
Shen, 2019	Already in EPOS
Xu, 2020	Not placebo-controlled
Yang, 2021	Postoperative therapy
Zhang, 2019	Meta-analysis, less recent than EPOS
Zhang, 2019 (2)	Not the PICO comparison

### Literature search strategy

#### 5 Algemene informatie

Richtlijn: NVKNO chronische rhinosinusitis en neuspoliepen	
Uitgangsvraag: Hoe vaak mag je systemische corticosteroiden voorschrijven per jaar?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase	Datum: 22-7-2021, 26-7-2021
Periode: 2019-	Talen: nvt
Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp	
BMI zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<b>Toelichting:</b>	
<b>26-7-2021</b>	
Geconstateerd dat het deel neuspoliepen ontbrak in de zoekstrategie. Dit deel is alsnog toegevoegd.	
Uiteindelijk is in deze vraag gezocht met de volgende elementen:	
Rhinosinusitis OF neuspoliepen EN corticosteroiden	
<b>22-7-2021</b>	
Voor deze vraag is gezocht met de volgende elementen:	
Chronische rhinosinusitis EN corticosteroiden	
Voor de chronische rhinosinusitis is de zoekstrategie van de positioneringspaper gebruikt:	
Fokkens WJ, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS). Rhinology. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450. Zoekstrategie vanaf p454	
Het sleutelartikel van Hox wordt niet gevonden vanwege het studiedesign. De positioneringspaper wordt niet gevonden omdat in title/abstract/keyword/trefwoord de corticosteroiden ontbreken.	

Vanwege de hoge aantallen in Embase is in deze database gebruik gemaakt van een specifiek RCT filter. In Ovid/Medline is gebruik gemaakt van het algemene RCT filter.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

In de databases Embase en Ovid/Medline is tm 26 juli 2021 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCTs over het gebruik van corticosteroïden bij chronische rhinosinusitis en neuspoliepen. De literatuurzoekactie leverde 372 unieke treffers op.

### **Zoekopbrengst**

	<b>EMBASE</b>	<b>OVID/MEDLINE</b>	<b>Ontdubbeld</b>
SRs	126	17	128
RCTs	250	66	236
Observationele studies			
SR neuspoliepen	1	0	1
RCTs neuspoliepen	6	2	7
Overig			372
<b>Totaal</b>			<b>364</b>

## **5 Zoekstrategie**

### **Embase 26-7-2021**

No.	Query	Result s
#2 7	#26 NOT #25	<b>6</b>
#2 6	#18 AND #24	<b>7</b>

No.	Query	Results
#25	#17 AND #24	1
#24	#15 AND #23	69
#23	#22 AND [1-1-2019]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	902
#22	#21 NOT #13	8554
#21	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	21498
#20	#16 AND #18	253
#19	#16 AND #17	126
#18	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab)) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	1198048
#17	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab	733409

No.	Query	Results
	OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	
#16	#14 AND #15	1295
#15	'corticosteroid'/exp AND 'oral drug administration'/exp OR 'glucocorticoid'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone derivative'/exp OR 'dexamethasone derivative'/exp OR 'betamethasone derivative'/exp OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR glucocorticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocortoid*:ti,ab,kw OR glycocorticoid*:ti,ab,kw OR glycocorticosteroid*:ti,ab,kw OR predniso*:ti,ab,kw OR dexamethason*:ti,ab,kw OR bethamethason*:ti,ab,kw OR celeston*:ti,ab,kw	847887
#14	#13 AND [1-1-2019]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	12263
#13	#8 OR #12	119380
#12	#9 OR #10 OR #11	15181
#11	ars:ti,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)	19
#10	((upper NEAR/4 (respiratory OR airway) NEAR/2 infection*):ti,kw) OR urti:ti,kw	2964
#9	'common cold'/de OR 'common cold':ti,ab,kw OR 'common colds':ti,ab,kw OR 'coryza':ti,ab,kw OR 'natural cold':ti,ab,kw OR 'natural colds':ti,ab,kw	12563
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	106083
#7	((inflamm* OR microb*) NEAR/5 (rhino* OR sinus OR sinuses OR sinusal)):ti,kw	865
#6	sinusit*:ti,kw OR rhinit*:ti,kw OR ozena*:ti,kw OR rhinosinusit*:ti,kw OR nasosinusit*:ti,kw OR pansinusit*:ti,kw OR ethmoidit*:ti,kw OR sphenoidit*:ti,kw	42052
#5	'paranasal sinus disease'/mj OR ('paranasal sinus'/de AND 'respiratory tract disease'/de)	2515
#4	'rhinitis'/de OR 'rhinitis':ti,ab,kw OR 'atrophic rhinitis'/de OR 'vasomotor rhinitis'/de	56313

No.	Query	Results
#3	'sinusitis'/exp OR 'pansinusitis':ti,ab,kw OR 'sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoid sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoidal sinusitis':ti,ab,kw OR 'rhinosinusitis':ti,ab,kw OR 'rhinosinusitis':ti,ab,kw	54567
#2	benefits AND harm AND of AND systemic AND steroids AND for AND short- AND 'long term' AND use AND in AND rhinitis AND rhinosinusitis AND hox	2
#1	european AND position AND paper AND on AND rhinosinusitis AND nasal AND polyps AND 2020	13

### Embase 22-7-2021

No.	Query	Results
#24	#20 AND #21	1
#23	#19 AND #21	0
#22	#16 AND #21	4
#21	#1 OR #2	15
#20	#16 AND #18	250
#19	#16 AND #17	126
#18	('randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab)) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	1198048
#17	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND	733409

No.	Query	Results
	(search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base':ti,ab) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#16	#14 AND #15	1295
#15	'corticosteroid'/exp AND 'oral drug administration'/exp OR 'glucocorticoid'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone derivative'/exp OR 'dexamethasone derivative'/exp OR 'betamethasone derivative'/exp OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR glucocorticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocortoid*:ti,ab,kw OR glycocorticoid*:ti,ab,kw OR glycocorticosteroid*:ti,ab,kw OR predniso*:ti,ab,kw OR dexamethason*:ti,ab,kw OR bethamethason*:ti,ab,kw OR celeston*:ti,ab,kw	847887
#14	#13 AND [1-1-2019]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	12222
#13	#8 OR #12	119380
#12	#9 OR #10 OR #11	15181
#11	ars:ti,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)	19
#10	((upper NEAR/4 (respiratory OR airway) NEAR/2 infection*):ti,kw) OR urti:ti,kw	2964
#9	'common cold'/de OR 'common cold':ti,ab,kw OR 'common colds':ti,ab,kw OR 'coryza':ti,ab,kw OR 'natural cold':ti,ab,kw OR 'natural colds':ti,ab,kw	12563
#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	106083
#7	((inflamm* OR microb*) NEAR/5 (rhino* OR sinus OR sinuses OR sinusal)):ti,kw	865
#6	sinusit*:ti,kw OR rhinit*:ti,kw OR ozena*:ti,kw OR rhinosinusit*:ti,kw OR nasosinusit*:ti,kw OR pansinusit*:ti,kw OR ethmoidit*:ti,kw OR sphenoidit*:ti,kw	42052

No.	Query	Results
#5	'paranasal sinus disease'/mj OR ('paranasal sinus'/de AND 'respiratory tract disease'/de)	2515
#4	'rhinitis'/de OR 'rhinitis':ti,ab,kw OR 'atrophic rhinitis'/de OR 'vasomotor rhinitis'/de	56313
#3	'sinusitis'/exp OR 'pansinusitis':ti,ab,kw OR 'sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoid sinusitis':ti,ab,kw OR 'sphenoidal sinusitis':ti,ab,kw OR 'rhino-sinusitis':ti,ab,kw OR 'rhinosinusitis':ti,ab,kw	54567
#2	benefits AND harm AND of AND systemic AND steroids AND for AND short- AND 'long term' AND use AND in AND rhinitis AND rhinosinusitis AND hox	2
#1	european AND position AND paper AND on AND rhinosinusitis AND nasal AND polyps AND 2020	13

### Ovid/Medline 26-7-2021

#	Searches	Results
39	21 and 37	2
38	20 and 37	0
37	18 and 36	11
36	35 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	841
35	limit 34 to yr="2019 -Current"	927
34	33 not 15	8486
33	25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	17179
32	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	1212
31	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	1060
30	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	2268
29	ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)	3754
28	CRSSNP*.tw,kf.	529
27	(rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.	1319
26	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	9400
25	nasal polyps/	6983

24	23 not 22	66
23	19 and 21	73
22	19 and 20	17
21	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2144182
20	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*" and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	508830
19	17 and 18	291
18	exp Prednisone/ or exp Prednisolone/ or exp Dexamethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Glucocorticoids/ or (exp Adrenal Cortex Hormones/ and exp Administration, Oral/) or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or glucocorticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocortoid*.ti,ab,kf. or glycocorticoid*.ti,ab,kf. or glycocorticosteroid*.ti,ab,kf. or predniso*.ti,ab,kf. or dexamethason*.ti,ab,kf. or bethamethason*.ti,ab,kf. or celeston*.ti,ab,kf.	280338
17	16 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	9040
16	limit 15 to yr="2019 -Current"	9725



15	8 or 14	78805
14	or/9-13	17389
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	214
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	10470
11	coryza.tw,kf.	694
10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	4448
9	common cold/	4294
8	or/1-7	63329
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	619
6	nasal muc?us.tw,kf.	898
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2572
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	53121
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2868
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	14672
1	exp sinusitis/	21518

### Ovid/Medline 22-7-2021

#### Search Strategy:

#	Searches	Results
25	Nasal Mucosa/	18563
24	23 not 22	66
23	19 and 21	73
22	19 and 20	17
21	(exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)	2143366

20	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*" and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	508472
19	17 and 18	291
18	exp Prednisone/ or exp Prednisolone/ or exp Dexamethasone/ or exp Betamethasone/ or exp Glucocorticoids/ or (exp Adrenal Cortex Hormones/ and exp Administration, Oral/) or glucocorticoid*.ti,ab,kf. or glucocorticosteroid*.ti,ab,kf. or glucocortoid*.ti,ab,kf. or glycocorticoid*.ti,ab,kf. or glycocorticosteroid*.ti,ab,kf. or predniso*.ti,ab,kf. or dexamethason*.ti,ab,kf. or bethamethason*.ti,ab,kf. or celeston*.ti,ab,kf.	280271
17	16 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	9040
16	limit 15 to yr="2019 -Current"	9716
15	8 or 14	78796
14	or/9-13	17388
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	214
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	10469
11	coryza.tw,kf.	694
10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	4448
9	common cold/	4294
8	or/1-7	63321
7	(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.	619

6	nasal muc?us.tw,kf.	898
5	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2572
4	(sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	53114
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2868
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	14668
1	exp sinusitis/	21511

## Module Biologicals (nieuw)

### Uitgangsvraag

5 Wat is de plaats van *biologicals* (monoclonale antilichamen) in de behandeling van patiënten met chronische rhinosinusitis?

### Inleiding

10 CRS is een heterogeen ziektebeeld waarbij CRS met neuspoliepen in Westerse landen met name is geassocieerd met type 2 inflammatie. Symptomen van CRS met neuspoliepen zijn vaak onvoldoende onder controle door huidige medicamenteuze behandeling (zoals intranasale en systemische corticosteroiden) en ook na chirurgie van de neusbijholten wordt in een groot aantal patiënten nog onvoldoende ziektecontrole bereikt (regelmatig uitmondend in revisiechirurgie). Dit leidt tot significante ziekte-gerelateerde beperking van kwaliteit van leven en hoge consumptie van medische zorg, met bijbehorende hoge kosten.

15 Biologicals (of “biologics”) is een wat algemene term voor medicijnen die zijn geproduceerd door een biologisch proces. Een specifiek type biological betreft de monoklonale antilichamen. Deze antilichamen richten zich op specifieke ontstekingsmediatoren of immuuncellen die betrokken zijn bij chronische inflammatoire ziekten.

20 Tot circa 2010 was het meeste onderzoek naar de rol van deze biologicals gericht op de behandeling van ziekten als allergie, astma en reumatologische/immunologische aandoeningen. In recente trials zijn biologicals onderzocht in patiënten met (matig-ernstig) CRS met neuspoliepen. Deze biologicals zijn gericht op ontstekingsfactoren en -receptoren die betrokken zijn bij type 2 inflammatie. Er is hierbij sprake van een verhoogd IL-4, IL-5, IL-13 of totaal IgE. Voor CRS met neuspoliepen (primaire diffuse type 2 chronische rhinosinusitis) zijn momenteel de volgende vier biologicals beschikbaar. Dupilumab is een monoclonaal antilichaam tegen IL-4R $\alpha$ ; mepolizumab en benralizumab zijn monoclonale antilichamen tegen IL-5 of tegen de IL-5 receptor; en ten slotte omalizumab, welke een antilichaam is tegen IgE.

30 In deze module wordt de werking, effectiviteit en veiligheidsaspecten/bijwerkingen van de verschillende biologicals voor de behandeling van CRS met neuspoliepen besproken. Aanbevelingen ten aanzien van patiëntselectie en de waarde van deze biologicals in het totale therapeutisch arsenaal voor patiënten met CRS met neuspoliepen worden gegeven.

35

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of biologicals (monoclonal antibodies) in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis?

40 P: patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps;

I: monoclonal antibody treatment plus intranasal steroids

C: placebo/no treatment plus intranasal steroids

45 O: PROMs (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, revision surgery, (serious) adverse events (short and long term).

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of

smell/olfactory dysfunction, revision surgery and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

5 A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 (“no problem”) to 5 (“problem as bad as it can be”), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). The important outcomes nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori.

15 For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For adverse events and revision surgery (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

#### 20 Search and select (Methods)

The databases Embase.com and Ovid/Medline were searched with relevant search terms until October 10, 2022, for systematic reviews and RCTs about the place of biologicals as treatment for patients with CRS. The search resulted in 260 unique hits. Studies were eligible for inclusion if they were (1) randomized controlled trials (RCTs) or meta-analyses of RCTs, 25 (2) comparing treatment with biologicals (monoclonal antibodies, any type, dose or duration) with placebo, (3) in patients with chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyps. Based on title and abstract screening, 22 studies were initially selected. After reading the full text, nineteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the Methods tab) and three were included.

30

#### Results

One systematic review and 2 RCTs were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

35

#### **Summary of literature**

##### Description of studies

40 **Chong (2021)** performed a Cochrane living review. The aim of the review is to see if any of the biologicals (monoclonal antibodies, mAb) are effective in treating people with chronic rhinosinusitis. In the 2021 edition of the review, the search was performed up to September 2020. The review included trials where patients with chronic rhinosinusitis were treated for at least three months with either one of the new biologic drugs or a placebo (dummy) treatment and that reported the effect of the drug on people's symptoms, their general health and any adverse effects. The review found 10 studies, looking at three different 45 drugs: dupilumab (anti-IL-4R $\alpha$  mAb, 3 RCTs with 784 participants in total), mepolizumab (anti-IL-5 mAb, 2 RCTs with 137 participants in total) and omalizumab (anti-IgE mAb, 5 RCTs with 329 participants in total). All the studies were sponsored or supported by industry. A total of 1262 participants were included. With the exception of two participants in one study (Pinto 2010), all the participants were adults with moderate to severe chronic rhinosinusitis 50 with nasal polyps and a significant number of participants (43% to 100%) also had asthma as

a co-morbidity. Overall, the risk of bias was low or unclear for most domains. Two studies were published after publication of the Cochrane review.

- 5 **Bachert (2022)** reported the results of the OSTRO trial, a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study, conducted at 102 sites in Europe and the United States from January 2018 to July 2020. The study enrolled patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps who were symptomatic despite treatment with intranasal corticosteroids and who had a history of systemic corticosteroid use and/or surgery for nasal polyps. The trial aimed to assess the efficacy and safety of benralizumab compared to placebo.
- 10 Coprimary end points were change from baseline to week 40 in nasal polyp score and patient-reported mean nasal blockage score reported once every 2 weeks. Follow-up was 56 weeks. Study sponsor AstraZeneca was involved in the study design; collection, analysis, and interpretation of data; and in the development and review of the report.
- 15 **Han (2021)** reported the results of the SYNAPSE trial, a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial studying treatment with mepolizumab. The multicentre trial (93 centres in 11 countries) included patients with recurrent, refractory, severe, bilateral nasal polyp symptoms (nasal obstruction symptom visual analogue scale [VAS] score of >5), were eligible for repeat nasal surgery (overall symptoms VAS score >7 and endoscopic nasal
- 20 polyps score of  $\geq 5$ , with a minimum score of 2 in each nasal cavity) despite standard of care treatment, and had to have at least one nasal surgery in the past 10 years. The coprimary endpoints were change from baseline in total endoscopic nasal polyp score at week 52 and in mean nasal obstruction VAS score during weeks 49–52, assessed in the intention-to-treat population (407 patients). The study was funded by GlaxoSmithKline, who also funded
- 25 editorial support of the manuscript.

### Results

30 Results are presented per outcome measure. The included studies compared dupilumab, mepolizumab, benralizumab or omalizumab with placebo, all in addition to standard of care, including topical steroid application.

#### *Health-related quality of life*

35 Six studies reported health-related quality of life assessed by SNOT-22 (0-110, lower is better) up to 25 weeks (figure 1), one study at 40 weeks and six studies at 52 to 56 weeks.

#### Anti-IL-4R $\alpha$ mAb (dupilumab)

40 For dupilumab, three trials with in total 784 patients found a pooled mean difference (MD) of -19.50 in favor of treatment up to 25 weeks, with a 95% confidence interval (CI) from -22.43 to -16.58. At 52 weeks, the LIBERTY SINUS 52 trial reported a MD of -22.38 (95% CI -27.10 to -17.66; N=303) in favor of treatment. These differences are considered clinically relevant.

#### Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)

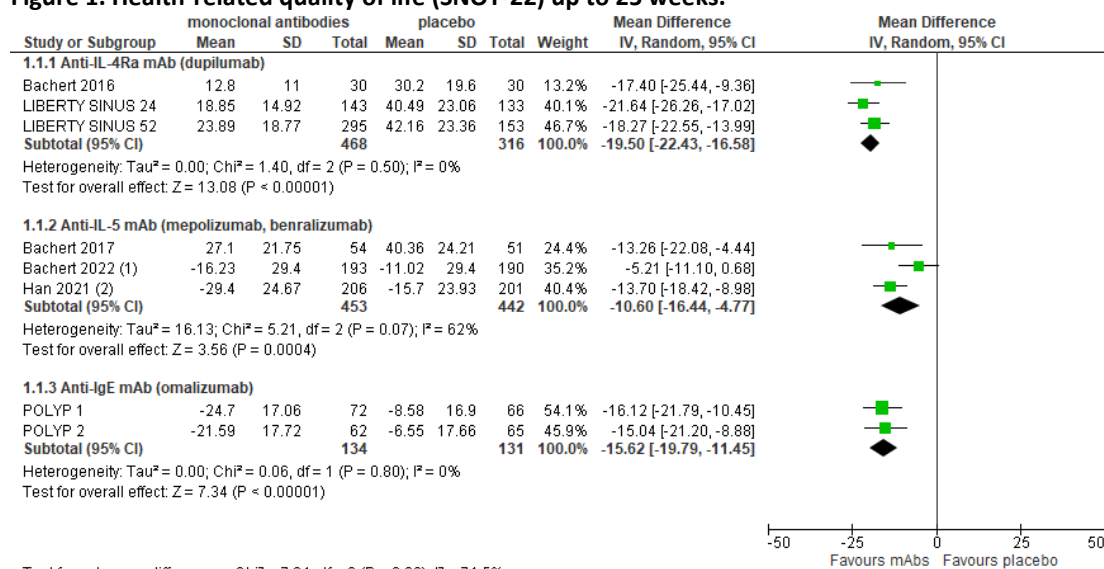
45 For anti-IL-5 antibody treatment, both mepoluzimab and benralizumab were studied. Bachert 2017 reported a MD of -13.26 (95% CI -22.08 to -4.44) in favor of mepoluzimab in 105 patients up to 25 weeks. Bachert (2022) reported a MD of -5.21 (95% CI -11.10 to 0.68) for benralizumab in 383 patients at 40 weeks. Han (2021) found a of -16.49 (95% CI -23.57 to 9.43) in favor of mepoluzimab in 407 patients at 52 weeks. Taken together (figure 1), the MD of -10.60 (95% CI -16.44 to -4.77) is not considered clinically relevant.

50

#### Anti-IgE mAb (omalizumab)

The POLYP1 and POLYP2 trial reported SNOT-22 in 265 patients and found a MD of -15.62 (95% CI -19.79 to -11.45) in favor of treatment. The difference is considered clinically relevant.

5 **Figure 1. Health-related quality of life (SNOT-22) up to 25 weeks.**



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 7.84, df = 2 (P = 0.02), I<sup>2</sup> = 74.5%

**Footnotes**

- (1) follow-up 40 weeks
- (2) follow-up 52 weeks

SNOT-22 score 0-110, lower is better. Follow-up up to 25 weeks unless stated otherwise. Random effects model. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

10

**Disease severity**

**Anti-IL-4Ra mAb (dupilumab)**

Based on 3 publications on dupilumab with 784 patients in total, the MD in disease severity (VAS 0-10, lower is better) was -3.00 (95% CI -3.47 to -2.53) in favor of treatment (figure 2).

15

This was considered clinically relevant.

**Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)**

Two mepolizumab trials reported disease severity and found MDs of -2.03 and -1.65 in 479 patients in favor of treatment (figure 2). The differences are considered clinically relevant.

20

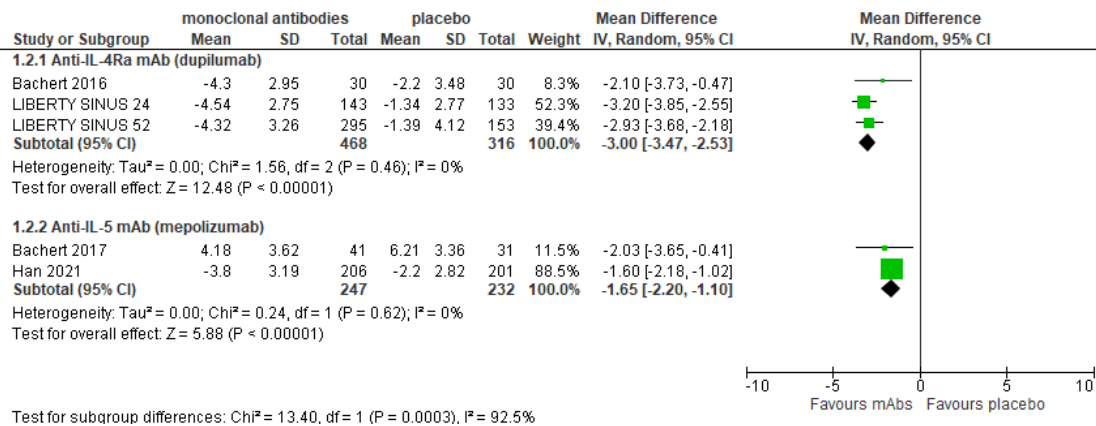
Disease severity was not reported for benralizumab.

**Anti-IgE mAb (omalizumab)**

Disease severity was not reported in an omalizumab trial.

25

**Figure 2. Disease severity (VAS).**



Visual analogue score 0-10, lower is better. Random effects model. Lower score is better. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5

### Nasal polyp score

#### Anti-IL-4Rα mAb (dupilumab)

10 Three studies reported nasal polyp score (0-8, lower score is better) after dupilumab treatment. Up to 24 weeks, MD was -1.80 (95% CI -2.25 to -1.35) based on 3 studies with 784 patients (figure 3). At 52 weeks, the LIBERTY SINUS 52 trial reported a MD of -2.34 (95% CI -2.77 to -1.91) in 303 patients. The differences are considered clinically relevant.

#### Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)

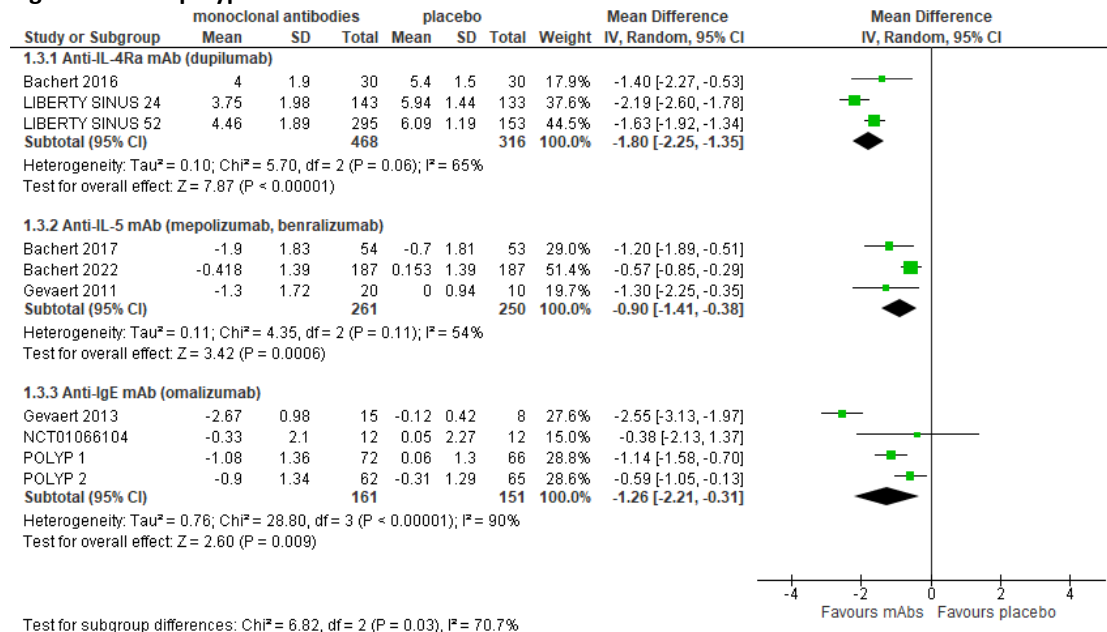
15 In three studies evaluating mepoluzimab and benralizumab in 511 patients (figure 3), improvement in nasal polyp score was more substantial in the experimental groups, with a MD of -0.90 (95% CI -1.41 to -0.38). The difference is not considered clinically relevant.

#### Anti-IgE mAb (omalizumab)

20 Four omalizumab trials reported nasal polyp score. The pooled MD for 312 patients was -1.26 (95% CI -2.21 to -0.31) in favor of omalizumab treatment (figure 3). The difference is not considered clinically relevant.



**Figure 3. Nasal polyp score.**



5 *Polyp score 0-8, lower is better. Random effects model. Lower score is better. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.*

**Sense of smell/olfactory dysfunction**

**Anti-IL-4Rα mAb (dupilumab)**

10 Chong (2021) did not report sense of smell or olfactory dysfunction for dupilumab.

**Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)**

15 Han (2021) reported loss of smell change from baseline (VAS 0-10, lower is better) at week 49 to 52 in 407 patients and found a MD of -0.37 (95% CI -0.65 to -0.08) in favor of mepolizumab, which is not considered clinically relevant. Bachert (2022) reported difficulty in sense of smell as DSS score, which was derived from daily Nasal Polyposis Symptom Diary entries in which patients rated their worst difficulty in sense of smell over the past 24 hours on a scale of 0 (none) to 3 (severe). The MD in 272 patients at week 40 was -0.218 (95% CI -0.361, -0.074) and -0.237 (95% CI -0.389, -0.084) at week 52, in favor of benralizumab, which was not considered clinically relevant.

**Anti-IgE mAb (omalizumab)**

20 Chong (2021) did not report sense of smell or olfactory dysfunction for omalizumab.

**Revision surgery**

**Anti-IL-4Rα mAb (dupilumab)**

25 Chong (2021) reported the number of patients who had revision surgery as a rescue treatment. Based on 2 dupilumab trials with 725 patients, the relative risk (RR) was 0.17 (95% CI 0.05 to 0.52) in favor of treatment (figure 4), a clinically relevant difference.

**Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)**

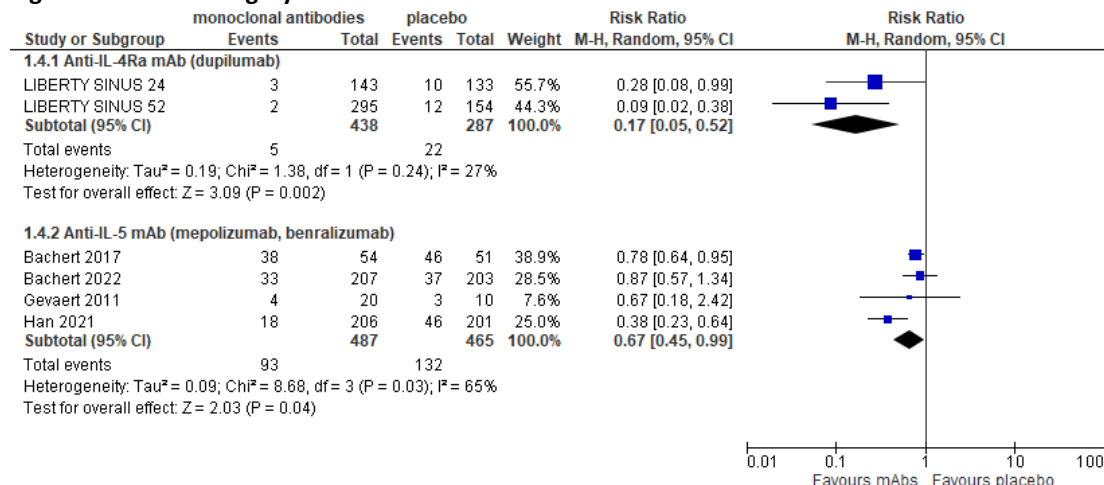
30 Chong (2021) reported one study (Bachert, 2017) with patients still meeting criteria for surgery at 24 weeks, and one study with patients requiring 'rescue' surgery during trial (Gevaert, 2011), as presented in figure 4. In addition, Han (2021) reported the proportion of patients having nasal surgery up to week 52 and Bachert (2022) reported the number of

patients with at least one nasal polyp surgery. Taken together, the RR was 0.67 (95% CI 0.45 to 0.99), which is considered a clinically relevant difference.

#### Anti-IgE mAb (omalizumab)

- 5 For omalizumab, Chong (2021) reported *avoidance* of surgery. Based on 2 studies with 265 patients the RR was 5.60 (95% CI 1.99 to 15.76) in favor of omalizumab. This is considered clinically relevant.

**Figure 4. Revision surgery**



- 10 Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 5.10, df = 1 (P = 0.02), I<sup>2</sup> = 80.4%  
Random effects model. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

#### Serious adverse events

- 15 Anti-IL-4Rα mAb (dupilumab)

Three studies reported serious adverse events for dupilumab and found a pooled RR of 0.47 (95% CI 0.29 to 0.76) in favor of treatment (782 patients), as presented in figure 5. This RR is considered clinically relevant.

- 20 Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)

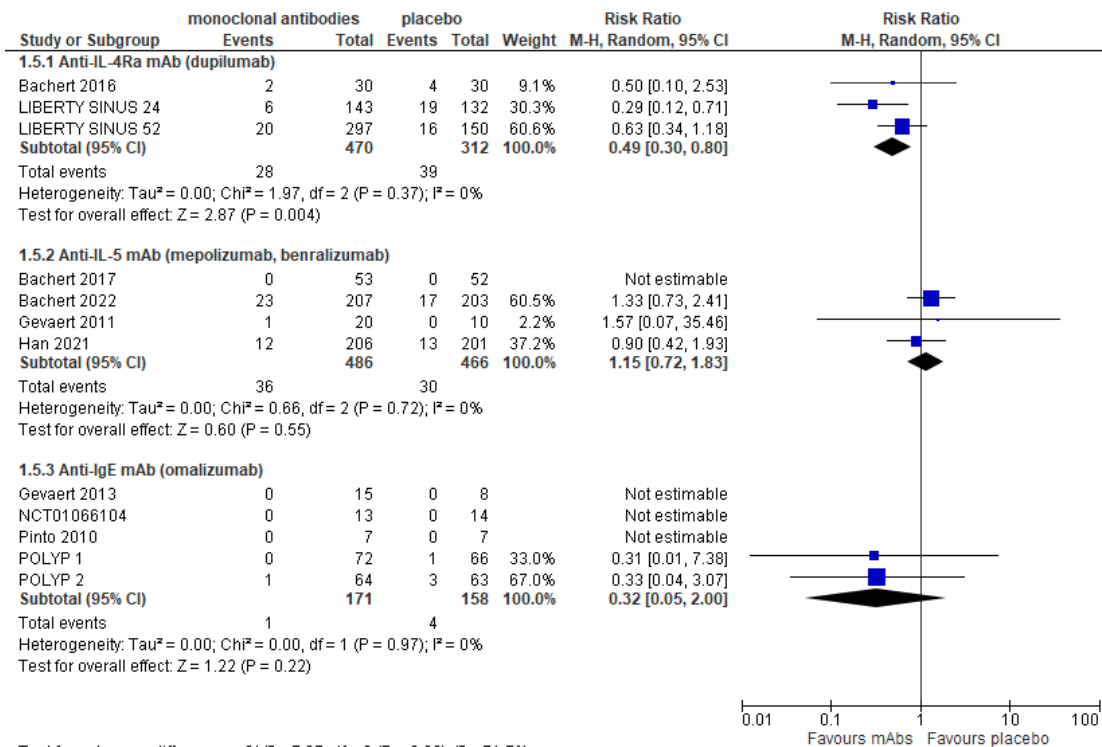
Based on four studies with 952 patients, the RR for serious adverse events was 1.15 (95% CI 0.72 to 1.83) in favor of placebo (figure 5). This is not considered clinically relevant.

#### Anti-IgE mAb (omalizumab)

- 25 For serious adverse events, Chong (2021) reported a RR of 0.32 (95% CI 0.05 to 2.00) in favor of omalizumab in five studies with 329 patients (figure 5), which is considered clinically relevant.

**Figure 5. Serious adverse events**

- 30



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 7.07, df = 2 (P = 0.03), I<sup>2</sup> = 71.7%  
*Random effects model. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.*

### Adverse events

#### 5 Anti-IL-4Rα mAb (dupilumab)

As adverse events, Chong (2020) reported nasopharyngitis, including sore throat (figure 6). Based on three trials with 783 patients, the RR was 0.95 (95% CI 0.72 to 1.25) in favor of treatment, which is not considered a clinically relevant finding.

#### 10 Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)

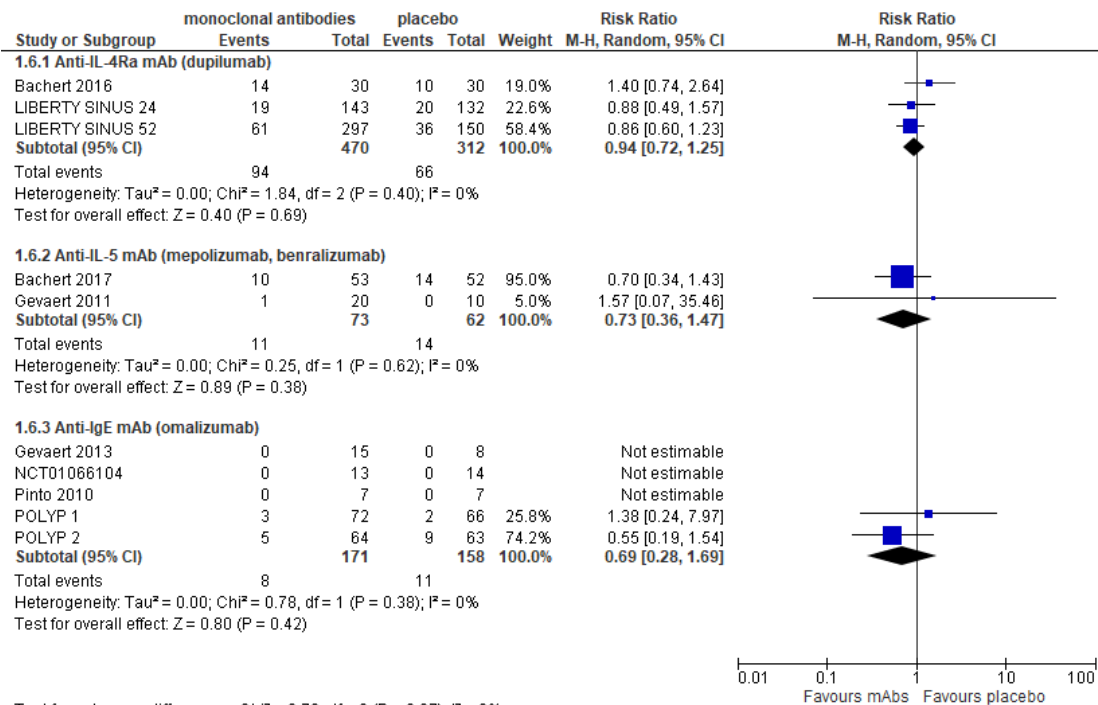
Two studies with 135 patients reported nasopharyngitis, including sore throat as adverse events. One study with 105 patients found a RR of 0.70 (95% CI 0.34 to 1.43) in favor of mepolizumab, whereas another study with 30 patients reported a RR of 1.57 (95% CI 0.36 to 1.47) in favor of placebo (figure 6). Han (2021) reported a RR of 0.98 (95% CI 0.90 to 1.07) on any on-treatment adverse event. Similarly, Bachert (2022) reported a RR of 0.98 (95% CI 0.89 to 1.09) for having at least one adverse event in favor of the benralizumab group. Adverse events reported by at least 5% of patients per group in this study were nasopharyngitis, asthma, headache and viral upper respiratory tract infection. Taken together, the difference in adverse events is not clinically relevant.

#### 20 Anti-IgE mAb (omalizumab)

As adverse events, nasopharyngitis including sore throat was reported (figure 6). Based on five studies with 329 patients, the RR was 0.71 (95% CI 0.29 to 1.73), which is considered clinically relevant.

25

**Figure 6. Adverse events - nasopharyngitis, including sore throat**



Test for subgroup differences: Chi<sup>2</sup> = 0.79, df = 2 (P = 0.67), I<sup>2</sup> = 0%

Random effects model. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

### Level of evidence of the literature

5 Evidence was graded separately for the different types of medication.

#### Anti-IL-4Ra mAb (dupilumab)

For anti-IL-4Ra mAb (dupilumab), the level of evidence for all outcome measures was based on randomized studies and therefore started at high.

10

For the outcome health-related quality of life up to week 25, the level of evidence was HIGH.

For the outcome disease severity, the level of evidence was downgraded with one level to MODERATE due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated).

15

For the outcome nasal polyp score, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

20

For the outcome sense of smell/olfactory dysfunction, the evidence could not be graded due to a lack of data.

25

For the outcome revision surgery, the level of evidence was downgraded with one level to MODERATE due to study limitations (it is unclear which criteria were used to determine the need for 'rescue surgery').

30

For the outcomes serious adverse events and adverse events, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW because of limited generalizability (more

heterogeneous population and/or longer periods of treatment and follow-up needed, indirectness, -1) and small sample size for the outcome (imprecision, -1).

*Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)*

5 For anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab), the level of evidence for all outcome measures was based on randomized studies and therefore started at high.

10 For the outcome health-related quality of life, the level of evidence was downgraded with one level to MODERATE because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

15 For the outcome disease severity, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

20 For the outcome nasal polyp score, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

25 For the outcome sense of smell/olfactory dysfunction, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

30 For the outcome revision surgery, the level of evidence was downgraded to LOW due to study limitations (it is unclear which criteria were used to determine the need for 'rescue surgery' -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

35 For the outcomes serious adverse events and adverse events, the level of evidence was downgraded to VERY LOW because of limited generalizability (more heterogeneous population and/or longer periods of treatment and follow-up needed, indirectness, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed both limits of clinical relevance (imprecision, -2).

*Anti-IgE mAb (omalizumab)*

40 For anti-IgE mAb (omalizumab), the level of evidence for all outcome measures was based on randomized studies and therefore started at high.

45 For the outcome health-related quality of life, the level of evidence was downgraded with one level to MODERATE because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

For the outcome disease severity, the evidence could not be graded due to a lack of data.

50 For the outcome nasal polyp score, the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (methods or criteria used in the measurement of the outcome were not validated, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed one limit of clinical relevance (imprecision, -1).

For the outcome sense of smell/olfactory dysfunction, the evidence could not be graded due to a lack of data.

- 5 For the outcome revision surgery (avoidance), the level of evidence was downgraded with two levels to LOW due to study limitations (criteria used for avoidance were not validated, -1) and limited sample size (imprecision, -1).

- 10 For the outcomes serious adverse events and adverse events, the level of evidence was downgraded to VERY LOW because of limited generalizability (more heterogeneous population and/or longer periods of treatment and follow-up needed, indirectness, -1) and because the confidence interval around the point estimate crossed both limits of clinical relevance (imprecision, -2).

15 **Conclusions**

*Anti-IL-4R $\alpha$  mAb (dupilumab)*

Critical outcomes

<b>High GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids improves <b>health-related quality of life</b> up to 24 weeks as determined by SNOT-22 in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
-------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids likely improves <b>disease severity</b> (VAS) in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
-----------------------	--

20 Important outcomes

<b>Low GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may improve <b>nasal polyp score</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of dupilumab on sense of smell/olfactory dysfunction when compared with placebo in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.
-----------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids likely reduces <b>need for revision surgery</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
-----------------------	--

<b>Low GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may reduce <b>serious adverse events</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
------------------	---

<b>Low GRADE</b>	Dupilumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may have little to no effect on <b>adverse events</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Source: Chong, 2021.</i>
------------------	--

5 *Anti-IL-5 mAb (mepolizumab and benralizumab)*

Critical outcomes

<b>Moderate GRADE</b>	Mepolizumab or benralizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids likely has no clinically relevant effect on <b>health-related quality of life</b> as determined by SNOT-22 in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Sources: Bachert, 2022; Chong, 2021; Han, 2021.</i>
-----------------------	--

<b>Low GRADE</b>	Mepolizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may improve <b>disease severity</b> (VAS) in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Sources: Chong, 2021; Han, 2021.</i>
------------------	--

Important outcomes

<b>Low GRADE</b>	Mepolizumab or benralizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may not improve <b>nasal polyp score</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Sources: Bachert, 2022; Chong, 2021.</i>
------------------	---

10

<b>Low GRADE</b>	Mepolizumab or benralizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may not improve <b>sense of smell</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.  <i>Sources: Bachert, 2022; Han, 2021.</i>
------------------	--

<b>Low GRADE</b>	<p>Mepolizumab or benralizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may reduce <b>the need for revision surgery</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.</p> <p>Sources: <i>Bachert, 2022; Chong, 2021; Han, 2021.</i></p>
------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of mepolizumab or benralizumab on <b>(serious) adverse events</b> when compared with placebo in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</p> <p>Sources: <i>Bachert, 2022; Chong, 2021; Han, 2021.</i></p>
-----------------------	---

5

*Anti-IgE mAb (omalizumab)*

Critical outcomes

<b>Moderate GRADE</b>	<p>Omalizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids likely improves <b>health-related quality of life</b> up to 25 weeks as determined by SNOT-22 in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.</p> <p>Sources: <i>Chong, 2021.</i></p>
-----------------------	---

<b>No GRADE</b>	<p>No evidence was found regarding the effect of omalizumab on <b>disease severity (VAS)</b> when compared with placebo in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</p>
-----------------	--

10

Important outcomes

<b>Low GRADE</b>	<p>Omalizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may not improve <b>nasal polyp score</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.</p> <p>Source: <i>Chong, 2021.</i></p>
------------------	---

<b>No GRADE</b>	<p>No evidence was found regarding the effect of omalizumab on <b>sense of smell/olfactory dysfunction</b> when compared with placebo in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</p>
-----------------	--

<b>Low GRADE</b>	<p>Omalizumab in addition to standard of care treatment including topical steroids may increase <b>avoidance of surgery</b> in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps, when compared with placebo in addition to standard of care treatment including topical steroids.</p> <p>Source: <i>Chong, 2021.</i></p>
------------------	---



<b>Very low GRADE</b>	<p>The evidence is very uncertain about the effect of omalizumab on <b>(serious) adverse events</b> when compared with placebo in patients with moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps.</p> <p>Sources: <i>Chong, 2021.</i></p>
-----------------------	--

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- 5 Er is literatuuronderzoek gedaan naar de gunstige en ongunstige effecten van behandeling met biologicals (monoclonale antilichamen) bij patiënten met CRS met neuspoliepen. Twaalf gerandomiseerde studies rapporteerden de effecten van vier verschillende biologicals: dupilumab, een monoclonaal antilichaam tegen IL-4R $\alpha$ , mepolizumab en benralizumab, monoclonale antilichamen tegen IL-5 of tegen de IL-5 receptor op eosinofiele leukocyten, en
- 10 ten slotte omalizumab een antilichaam tegen IgE. Patiëntgerapporteerde uitkomstmaten kwaliteit van leven, ernst van de ziekte en symptoomscore werden als cruciale uitkomstmaten gedefinieerd. Vrijwel alle studies includeerden patiënten met (matig-)ernstige CRS en neuspoliepen.
- 15 Behandeling met dupilumab als aanvulling op standaardbehandeling met lokale corticosteroïden verbeterde de kwaliteit van leven gemeten met SNOT-22, vergeleken met placebobehandeling in aanvulling op standaardbehandeling (GRADE hoog). Ook geeft dupilumab waarschijnlijk verbetering in de ervaren ernst van de ziekte gemeten met VAS. De totale bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten is hoog. Daarnaast wezen ook de
- 20 belangrijke uitkomstmaten in het voordeel van behandeling: dupilumab resulteert waarschijnlijk in minder revisiechirurgie, lijkt poliepscore te verbeteren en geeft mogelijk minder (ernstige) complicaties. Het effect op reuk werd niet beschreven in de in deze module geïnccludeerde studies en in de “living” Cochrane review van Chong et al 2021 (data tot september 2020). Post-hoc analyses van SINUS-24 en SINUS-52 studies laten echter wél een
- 25 klinisch relevante verbetering van reuk zien tijdens behandeling met dupilumab (gemeten d.m.v. patiënt gerapporteerde score (VAS) t.a.v. ernst van reukverlies, d.m.v. UPSIT reuktest en tenslotte d.m.v. SNOT-22 vragenlijst item “verminderde reuk/smaak”) (Mullol, 2022).
- Voor de andere middelen is het bewijs iets minder sterk. Behandeling met mepolizumab of
- 30 benralizumab als aanvulling op standaardbehandeling met lokale corticosteroïden verbetert waarschijnlijk de kwaliteit van leven gemeten met SNOT-22, vergeleken met placebobehandeling in aanvulling op standaardbehandeling (GRADE redelijk). Ook lijkt de behandeling de ervaren ernst van de ziekte gemeten met VAS te verbeteren. De totale bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten is redelijk. Behandeling met mepolizumab of
- 35 benralizumab lijkt geen klinisch relevante verbetering te geven in reuk en revisiechirurgie. Een recente studie van Barosso (2022) in patiënten met ernstig astma i.c.m. neuspoliepen laat overigens wel een verbetering van reuk zien in ca 35-39% van behandelde patiënten. Er is echter niet gebruik gemaakt van een objectieve test als de UPSIT reuktest; (verandering) van reuk werd gescoord door middel van patiënt gerapporteerde verandering t.o.v. de situatie
- 40 vóór start van de behandeling met biologicals (geen verbetering c.q. verslechtering reuk / deels verbetering reuk / volledige verbetering reuk). De bewijskracht is hierdoor zeer laag. Over het optreden van eventuele complicaties kunnen geen conclusies worden getrokken door de tevens zeer lage bewijskracht.
- 45 Behandeling met omalizumab als aanvulling op standaardbehandeling met lokale corticosteroïden verbetert waarschijnlijk de kwaliteit van leven gemeten met SNOT-22,

- vergeleken met placebobehandeling in aanvulling op standaardbehandeling (GRADE redelijk). Ervaren ernst van de ziekte werd niet beschreven. De totale bewijskracht van de cruciale uitkomstmaten is redelijk. Verder lijkt behandeling met omalizumab revisiechirurgie te verminderen, maar lijkt er geen relevante verbetering in poliepscore. Het effect op reuk werd niet beschreven. Ook hier is in later verschenen studie meer data beschikbaar gekomen. Gevaert (2020) beschrijft een klinisch relevante verbetering van de reuk op basis van zowel patiënt gerapporteerde scores als d.m.v. UPSIT reuktest. Over complicaties kunnen geen conclusies worden getrokken door de zeer lage bewijskracht.
- 5
- 10 Op basis van de literatuur verdient de behandeling met biologicals de voorkeur boven placebobehandeling bij patiënten met (vrij) ernstige CRS en neuspoliepen. Dupilumab komt het meest overtuigend naar voren, maar een directe vergelijking tussen de middelen is in de huidige analyse niet gemaakt.
- 15 **Patiëntselectie t/ keuze van biological:**
- De huidige onderzoeken richten zich op (matig-) ernstige CRS patiënten met type 2 inflammatie. De beoordeelde studies laten een response rate zien tussen de 50-70%; niet alle patiënten zullen dus even goed op deze medicatie reageren. Het is onbekend of (deze) biologicals (even) effectief zijn in patiënten met een lichte vorm van CRS met neuspoliepen en/of in patiënten met CRS zonder duidelijke type 2 inflammatie. Ook is niet duidelijk welke biological de voorkeur geniet. De huidige Cochrane review beschrijft studies waarin een biological wordt vergeleken met placebo of geen behandeling; er zijn dus geen conclusies te trekken ten aanzien van relatieve effectiviteit van de verschillende biologicals. Wel zijn 2 verschillende network meta-analyses (NMA) verricht om de relatieve effectiviteit van de verschillende biologicals te onderzoeken (Cai, 2021 en Wu, 2021). Hoewel er in een NMA geen directe vergelijking van verschillende behandelingen mogelijk is, kan indirecte vergelijking van resultaten van interventies wel enige richting geven in t.a.v. de relatieve effectiviteit van de verschillende middelen. Volgens Cai (2021) lijkt dupilimab een groter effect te hebben op reductie van neuspoliepscore in vergelijking met omalizumab en mepoluzimab. In patiënten met astma heeft dupilimab een groter effect op verbetering van neusverstoppingsklachten. Er zijn echter aanwijzingen dat deze beide effecten deels te wijten zijn aan de studie opzet; in de SINUS en POLYP studies werden respectievelijk dupilimab en omalizumab c.q. placebo vergeleken met een standaard dagelijkse dosis intranasaal mometason fuoraat neusspray, terwijl in de SYNAPSE trial mepoluzimab werd vergeleken met een controle groep waarin intranasaal mometason fuoraat neusspray en/of systemische corticosteroiden zo nodig werd gegeven. Daardoor zou het therapeutische effect van mepoluzimab onderschat kunnen worden, aangezien in de controle groep een cumulatief hogere dosis corticosteroiden gebruikt werd in vergelijking met de patiënten die werden behandeld met mepoluzimab.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40 Volgens Wu (2022) heeft dupilimab de beste effectiviteit en hoogste veiligheidskenmerken; omalizumab heeft een betere score dan mepoluzimab wanneer effectiviteit en veiligheidskenmerken worden gecombineerd, echter als specifiek gekeken worden naar effectiviteit dan zou mepoluzimab hierop in vergelijking met omalizumab hoger scoren.
- 45 Tenslotte dient bij de keuze welke de biological wordt voorgeschreven de co-morbiditeit van individuele patiënten worden meegenomen (in het bijzonder in het geval van eczeem, astma en/of urticaria). De scope van deze literatuursearch richt zich niet op de effectiviteit en veiligheid van de diverse biologicals bij astma, eczeem en urticaria. Indien sprake is van co-

morbiditeit dient de effectiviteit van de diverse biologicals op deze comorbiditeiten te worden gewogen.

**Risico's/adverse effects:**

- 5 In de grote meerderheid van de trials in de Cochrane review (Chong, 2021) zijn patiënten geselecteerd met (matig-)ernstige CRS (gedefinieerd op basis van hoge neuspoliepscore en op basis van de noodzaak tot frequent systemische corticosteroïden en/of chirurgische interventie). Zowel systemisch corticosteroïd gebruik als chirurgie geeft significante risico's op bijwerkingen en/of complicaties. In deze patiëntgroep, waarbij effectief sprake is van falen van overige behandelopties, wordt tijdens behandeling met biologicals een significante verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van ernst van ziekte aangetoond (op basis van afname van -endoscopische- neuspoliepscore en afname van -radiologische- Lund-Makay score). Daarbij lijkt geen sprake van verhoogd risico op bijwerkingen en/of complicaties ten opzichten van andere therapeutische opties (in ieder geval in de eerste 24-52 weken na start van de behandeling). In patiënten met (matig-)ernstige ziekteactiviteit kan door middel van biologicals mogelijk meer risicovolle interventies (revisiechirurgie) voorkomen kunnen worden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- 20 Het is belangrijk om de patiënt goed te informeren over de verschillende behandelopties. Biologicals lijken een veelbelovend middel in de behandeling van patiënten met (matig-) ernstig CRS met neuspoliepen (type 2 inflammatie) waarbij conventionele therapie (intranasale + systemische corticosteroïden en chirurgische behandeling in het verleden) onvoldoende effect heeft (gehad) op patiënt gerapporteerde ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en ziekte-activiteit. Goede patiëntselectie is noodzakelijk. Het is belangrijk om de indicaties voor biologicals met patiënten te bespreken, aangezien op dit moment nog niet elke patiënt in aanmerking komt voor behandeling met een biological. De werking van biologicals inclusief het te verwachten effect en mogelijke bijwerkingen/risico's/complicaties dienen te worden besproken. Er dient een afweging gemaakt te worden of een biological een aanvullend effect kan hebben boven conventionele therapie en of de hogere kosten van biologicals afwegen tegen (de vaak hogere) risico's en mogelijke complicaties van (vaak uitgebreidere) revisie chirurgie. Er dient een afweging per individuele patiënt te worden gemaakt met welk middel (biological) het best te kan worden gestart. Indicatiestelling en keuze welke biological wordt gestart dient te worden gemaakt samen met de longarts in multidisciplinaire setting.
- 35 Zie ook de richtlijn Biologicals (NVR, 2011) en kwaliteitscriteria (hieronder bij kopje "Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie" nader toegelicht.

Kosten (middelenbeslag)

- 40 Tot op heden zijn biologicals duur in vergelijking met conventionele behandeling met (lokale en systemische) corticosteroïden en chirurgie. Daarbij is het noodzakelijk om behandeling met biologicals te continueren ten einde het beoogde effect op ziekteactiviteit te behouden. Er zijn aanwijzingen dat dosisreductie en afname van dosisfrequentie mogelijk is bij goed effect (Van der Lans, 2021). Mogelijk dat hiermee de kosten per patiënt per jaar kunnen dalen. Verder onderzoek is nodig om optimale dosis en behandelingschema bij langduriger gebruik vast te stellen. Ook is aannemelijk dat de prijs van deze middelen per patiëntjaar zal dalen indien deze middelen meer geïmplementeerd zullen gaan worden in de dagelijkse praktijk. Een goede patiëntselectie is noodzakelijk. Er is behoefte aan zowel kosten-effectiviteit studies en lange termijn effectiviteitstudies naar de verschillende biologicals om (bij huidige prijsstelling van de middelen) richting te geven aan de nut en noodzaak van gebruik van biologicals in de individuele patiënt aan de ene kant en de kosten voor de maatschappij aan de andere kant. Vanwege de hoge kosten van deze middelen vallen deze

middelen op dit moment in het budget dure en weesgeneesmiddelen. Het is geadviseerd om jaarlijks de te verwachten aanspraak met het ziekenhuis te bespreken.

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

- 5 Biologicals zijn medicijnen welke tot recent niet tot het therapeutische arsenaal van de KNO-arts behoorden. Het voorschrijven van biologicals kwam in het verleden ook niet aan bod in de opleiding tot KNO-arts. Er is dus relatief weinig ervaring met deze middelen, dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld de longarts, dermatoloog en met name reumatoloog. Er zijn door Zorgkoepel NL in samenspraak met de Nederlandse Vereniging voor KNO-Heelkunde en
- 10 Hoofd-halschirurgie een aantal kwaliteitscriteria opgesteld waaraan dient te worden voldoen bij het voorschrijven van biologicals door de KNO-arts voor CRS met neuspoliepen (<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=7291633664&title=Mepolizumab>). Er zijn voorwaarden opgesteld t.a.v. indicatiestelling en institutionele voorwaarden. Biologicals zijn alleen weggelegd voor patiënten met ernstige,
- 15 ongecontroleerde CRS met neuspoliepen (primaire diffuse type 2 CRS) ondanks adequate standaardtherapie. De indicatiestelling gaat volgens criteria van de EPOS2020 position paper CRS met neuspoliepen (Fokkens, 2020). Het is van belang om vooraf de therapietrouw en comorbiditeiten van een patiënt goed beoordelen. Een patiënt dient niet te roken. Er dient al eens eerder adequate neusbijholtechirurgie te zijn verricht (FESS; in ieder geval
- 20 infundibulotomie met volledige ethmoidectomie). Ten aanzien van institutionele voorwaarden dient sprake te zijn van mogelijkheid tot vaststellen EPOS criteria (zoals afname SNOT-22 vragenlijst, reuktest, laboratorium onderzoek). Tevens is in de indicatiestelling en keuze van biological een multidisciplinaire patiëntbespreking met longarts vereist. Er dient binnen de instelling bij longarts, dermatoloog en/of reumatoloog
- 25 ervaring te zijn met het voorschrijven van biologicals en het behandelen van eventuele bijwerkingen als hypereosinofilie. Behandelend KNO-artsen (en andere bij de zorg betrokkenen hulpverleners zoals doktersassistenten/verpleegkundigen) dienen vooraf adequaat te zijn geschoold. Ook de patiënt dient goed te kunnen worden geïnstrueerd over toediening van de medicatie (o.a.
- 30 leren prikken). Dit zal in eerste instantie leiden tot hogere kosten door meer tijdsinspanning en cursussen/nascholing. Zie ook Competenties voor behandelaar biologicals (<https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=7291633664&title=Mepolizumab>). Zoals al is besproken onder kopje “Kosten” dienen deze middelen vooralsnog te worden bekostigd binnen het budget “Dure weesgeneesmiddelen” van elk ziekenhuis. Het
- 35 ziekenhuis kan de implementatie van deze middelen hierdoor beperken tot een maximum of implementatie vertragen. Tijdens het schrijven van de huidige module (januari 2023) vielen dupilumab, mepolizumab en omalizumab onder verzekerde zorg bij CRS met neuspoliepen, maar benralizumab niet. Lokale beschikbaarheid mag niet van invloed zijn op de beslissing wel of niet te starten met
- 40 biologicals; indien een patiënt in aanmerking komt maar dit (nog) niet mogelijk is in het eigen ziekenhuis dient met patiënt een eventuele verwijzing naar een ander ziekenhuis c.q. expertisecentrum te worden besproken.
- 45 Tenslotte is het van belang om na start met biologicals het effect en eventuele bijwerkingen goed te evalueren. De EPOS position paper raad aan om dit na 16 weken en na 1 jaar te doen (Fokkens, 2019; Fokkens, 2020).

#### **Aanbeveling(en)**

##### Aanbeveling-1

- 50 Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Overweeg om biologicals te starten bij patiënten met (matig-) ernstig CRS met neuspoliepen (type 2 inflammatie) waarbij conventionele therapie onvoldoende effect heeft (gehad) op ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en ziekte-activiteit. Biologicals zijn geen vervanging van adequate standaard therapie maar een aanvulling hierop. Een goede patiëntselectie is noodzakelijk. In deze patiëntgroep, waarbij effectief sprake is van falen van overige behandelopties, wordt tijdens behandeling met biologicals een significante verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van ernst van ziekte aangetoond. Daarbij lijkt geen sprake van verhoogd risico op bijwerkingen en/of complicaties ten opzichte van andere therapeutische opties in eerste behandeljaar. In patiënten met (matig-)ernstige ziekteactiviteit kan door middel van biologicals mogelijk meer risicovolle interventies (revisiechirurgie) voorkomen kunnen worden. De indicatiestelling gaat volgens EPOS 2020 position paper. Het is van belang om vooraf de therapietrouw en comorbiditeiten van een patiënt goed beoordelen. Een patiënt dient niet te roken. Er dient al eens eerder adequate neusbijholtechirurgie te zijn verricht. Er wordt geadviseerd biologicals voor CRS met neuspoliepen alleen voor te schrijven mits aan de institutionele voorwaarden is voldaan.

Overweeg om biologicals te starten bij patiënten met (matig-) ernstig CRS met neuspoliepen (type 2 inflammatie) waarbij conventionele therapie onvoldoende effect heeft (gehad) op ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en ziekte-activiteit (zie stroomdiagram [LINK])

Bespreek met patiënten de indicatie en werking van biologicals inclusief het te verwachten effect en mogelijke bijwerkingen/risico's/complicaties.

Volg de kwaliteitscriteria bij het voorschrijven van biologicals door de KNO-arts voor CRS met neuspoliepen (zie <https://www.znformulieren.nl/formulieren/documenten?folderid=7291633664&title=Me polizumab>)

20 **Kennislacunes**  
Niet van toepassing.

#### Literatuur

- 25 Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, Tversky JR, Barker P, Cohen D, Emson C, Martin UJ, Shih VH, Necander S, Kreindler JL, Jison M, Werkström V. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1309-1317.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34599979.
- 30 Barroso B, Valverde-Monge M, Alobid I, Olaguibel JM, Rial MJ, Quirce S, Arismendi E, Barranco P, Betancor D, Bobolea I, Cárđaba B, Cruz Carmona MJ, Curto E, Domínguez-Ortega J, González-Barcala FJ, Martínez-Rivera C, Mahílllo-Fernández I, Muñoz X, Picado C, Plaza V, Rodrigo Muñoz JM, Soto-Retes L, Valero A, Del Pozo V, Mullaol J, Sastre J. Smell improvement by anti-IgE and anti-IL 5 biologics in patients with CRSwNP and severe asthma. A real life study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2022 Apr 12:0. doi: 10.18176/jiaci.0812. Epub ahead of print. PMID: 35416154.
- 35 Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jul;10(7):1876-1886.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.034. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35272073. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Webster KE, Philpott C,

- Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Mar 12;3(3):CD013513. doi: 10.1002/14651858.CD013513.pub3. PMID: 33710614; PMCID: PMC8094915.
- 5 Fokkens WJ et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
- 10 Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31090937; PMCID: PMC6972984.
- 15 Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032. Epub 2020 Jun 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):416. PMID: 32524991.
- 20 Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C; SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587.
- 25 Mullol J, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Han JK, Jankowski R, Vodicka J, Gevaert P, Daizadeh N, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent LP. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Apr;10(4):1086-1095.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.037. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34628065
- 30 Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Minimal clinically important difference for the 22-item Sinonasal Outcome Test in medically managed patients with chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Oct;43(5):1328-1334. doi: 10.1111/coa.13177. Epub 2018 Jul 26. PMID: 29953729.
- Startpagina - Biologicals - Richtlijn - Richtlijndatabase.*  
(z.d.). [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/biologicals/biologicals\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/biologicals/biologicals_-_startpagina.html)
- 35 van der Lans RJL, Fokkens WJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):670-674. doi: 10.1111/all.15134. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34626497; PMCID: PMC9298295
- 40 Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R, Qiu H, Huang X, Yang Q. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279-288. doi: 10.1159/000519228. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34607329.

45

## Bijlagen bij hoofdstuk Biologicals

### Evidence tables

#### Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

5

#### Research question: What are the benefits and harms of biologicals (monoclonal antibodies) in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Chong, 2021  Living Cochrane review, version 2021  Study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Literature search up to September 2020</i>  A: Bachert, 2016 B: Bachert, 2017 C: Gevaert, 2011 D: Gevaert, 2013 E: Liberty Sinus 24 F: Liberty Sinus 52 G: NCT01066104 H: Pinto, 2010 I: POLYP 1 J: POLYP 2  <u>Study design:</u> RCTs and quasi-randomised trials, where trials were designed as RCTs but the sequence generation for	Inclusion criteria SR: Randomised controlled trials (RCTs) and quasi-randomised trials; Patients with chronic rhinosinusitis, whether with polyps (CRSsNP) or without polyps (CRSsNP); All monoclonal antibodies used for the treatment of chronic rhinosinusitis; all routes of administration, doses and duration of treatment were included. However, studies should have followed up	Monoclonal antibody treatment plus intranasal steroids  A: 600 mg loading dose of subcutaneous dupilumab, followed by 300 mg every week for 15 weeks B: 750 mg intravenous infusion of mepolizumab every 4 weeks for 24 weeks (6 doses in total) C: 2 doses of 750 mg dose of intravenous mepolizumab given 28 days apart D: Subcutaneous treatment with anti-IgE (omalizumab). The dose and dosing frequency (every 2 weeks/8 injections in total or every month/4 injections in total) of omalizumab were based on total serum IgE levels and body weight,	Placebo/no treatment plus intranasal steroids  A: Placebo given subcutaneously every week for 16 weeks B: Placebo given intravenously every 4 weeks for 24 weeks (6 doses in total) C: Placebo given IV 28 days apart in 2 doses D: Placebo injection, same schedule as intervention E: Placebo given subcutaneously every 2 weeks for 24 weeks F: Placebo given subcutaneously every 2 weeks for 52 weeks G: Xolair placebo 150 mg to 375 mg, administered like intervention H: Placebo subcutaneous injection, dosing as for omalizumab I: Subcutaneous	<u>End-point of follow-up:</u> A: 16 weeks B: 25 weeks C: 48 weeks D: 16 weeks E: 24 weeks F: 52 weeks G: 18 weeks H: 26 weeks I: 24 weeks J: POLYP 2  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: high dropout of 7/30 (23%) in placebo arm versus 2/30 (7%) in intervention arm B: high dropout (> 20%) in both arms, > 10% difference between the groups. There were high rates of discontinuation, with imbalance between arms (19 (37%) of placebo group and 12 (22%) of mepolizumab population discontinued), which may impact on results. C: high dropout (30%) in	<u>Disease-related quality of life</u> SNOT-22, 0 to 110, lower = better Mean difference [95% CI] <i>Up to 24 weeks</i>  dupilumab A: -17.40 [-25.44, -9.36] E: -21.91 [-26.53, -17.29] F: -18.27 [-22.55, -13.99] Pooled effect (random effects model): -19.61 [-22.54, -16.69] Favoring dupilumab. Heterogeneity (I <sup>2</sup> ): 0%  52 weeks F: -22.38 [-27.10, -17.66]  mepolizumab B: -13.26 [-22.08, -4.44] C: -  omalizumab D: - G: - H: - I: -16.12 [-21.79, -10.45] J: -15.04 [-21.19, -8.89]  <u>Disease severity</u> VAS (0 to 10, lower = better) Mean difference [95% CI]	<u>Included comparisons:</u> • anti-IL-4Rα mAb (dupilumab) plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids; • anti-IL-13 (lebrikizumab, tralokinumab) plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids; • anti-IL-5 mAb (reslizumab, benralizumab, mepolizumab) plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids; • anti-IgE mAb (omalizumab) plus intranasal steroids versus placebo/no treatment plus intranasal steroids.  <u>Author's conclusions:</u> Almost all of the participants in the included studies had nasal polyps (99.8%) and all were using topical nasal steroids for their chronic rhinosinusitis

135

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>allocation of treatment used methods such as alternate allocation, birth dates, alphabetical order etc.</p> <p><u>Setting and Country:</u> Cochrane intervention review, UK and Thailand</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> This project was supported by the National Institute for Health Research, via Cochrane Infrastructure, Cochrane Programme Grant or Cochrane Incentive funding to Cochrane ENT. The views and opinions expressed therein are those of the authors and do</p>	<p>participants for three months or more; comparison: placebo or no treatment.</p> <p>Exclusion criteria SR: Treatment less than 3 months. We excluded studies that had included a majority of patients with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cystic fibrosis;</li> <li>allergic fungal sinusitis/eosinophilic fungal/mucinous rhinosinusitis;</li> <li>antrochoanal polyps (benign polyps originating from the mucosa of the maxillary sinus);</li> <li>malignant polyps;</li> <li>primary ciliary dyskinesia;</li> <li>a history of</li> </ul>	<p>with a maximum dose of 375 mg. After screening, 10 visits were scheduled every 2 weeks over 20 weeks.</p> <p>E: 300 mg subcutaneous dupilumab every 2 weeks for 24 weeks</p> <p>F: Arm A: 300 mg subcutaneous dupilumab every 2 weeks for 24 weeks, followed by every 4 weeks until a total of 52 weeks (n = 145); or Arm B: 300 mg subcutaneous dupilumab every 2 weeks for 52 weeks (n = 150)</p> <p>G: Xolair (omalizumab), administered subcutaneously, every 2 to 4 weeks depending on the patient's baseline serum total IgE level (IU/mL) and body weight (kg). Doses &gt; 150 mg are divided among more than one injection site to limit injections to not more than 150 mg per site. Treatment is for 5 months.</p> <p>H: Omalizumab administered subcutaneous</p>	<p>placebo every 2 to 4 weeks (with dose and frequency determined by serum total IgE level and body weight using a dosing table) for 24 weeks</p> <p>J: Subcutaneous placebo every 2 to 4 weeks (with dose and frequency determined by serum total IgE level and body weight using a dosing table) for 24 weeks</p>	<p>placebo arm versus 10% in intervention arm by week 8</p> <p>D: 1 dropout prior to medication being given (omalizumab group). All other participants completed follow-up (although some discontinued medication - ITT analysis).</p> <p>E: Although similar numbers of participants discontinued due to adverse effects before week 24, 25/133 (18.8%) placebo group had systemic corticosteroid or surgery before week 24, compared with 10/143 (7%) dupilumab group, resulting in imbalance between the groups in follow-up data.</p> <p>F: there were disproportionately more discontinuations in the placebo arm (19/148 (13%) versus 3/145 (2%) and 7/150 (5.6%) for placebo versus dupilumab groups) at week 24.</p> <p>G: similar between groups: 1/13 in omalizumab group and 1/14 in placebo group withdrew due to adverse</p>	<p>dupilumab</p> <p>A: -2.10 [-3.73, -0.47]</p> <p>E: -3.20 [-3.85, -2.55]</p> <p>F: -2.93 [-3.68, -2.18]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -3.00 [-3.47, -2.53] favoring dupilumab.</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p>mepolizumab</p> <p>B: -2.03 [-3.65, -0.41]</p> <p>C: -</p> <p>omalizumab</p> <p>D: -</p> <p>G: -</p> <p>H: -</p> <p>I: -</p> <p>J: -</p> <p><u>Nasal polyps score</u></p> <p>0 to 8, higher = worse</p> <p>Mean difference [95% CI] <i>Up to 24 weeks</i></p> <p>dupilumab</p> <p>A: -1.40 [-2.27, -0.53]</p> <p>E: -2.19 [-2.60, -1.78]</p> <p>F: -1.63 [-1.92, -1.34]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -1.80 [-2.25, -1.35] favoring dupilumab.</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 65%</p> <p><i>Up to 52 weeks</i></p> <p>F: -2.34 [-2.77, -1.91]</p> <p>Mepolizumab (endoscopic score)</p> <p>B: -1.20 [-1.89, -0.51]</p>	<p>symptoms. In these patients, dupilumab improves disease-specific HRQL compared to placebo. It probably also results in a reduction in disease severity, and may result in a reduction in the number of serious adverse events. Mepolizumab may improve disease-specific HRQL. It is very uncertain if there is a difference in disease severity or the number of serious adverse events. Omalizumab probably improves disease-specific HRQL compared to placebo. It is very uncertain if there is a difference in the number of serious adverse events. There was no evidence regarding the effect of omalizumab on disease severity (using global scores that address all symptoms of chronic rhinosinusitis).</p> <p>All of the studies were sponsored or supported by industry.</p>



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>not necessarily reflect those of the Systematic Reviews Programme, NIHR, NHS or the Department of Health.</p> <p>Declaration of interest: Lee-Yee Chong: none known. Patorn Pirocha: none known. Steve Sharp: Steve Sharp's employer, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), has produced guidance on related topics such as sinusitis, which he has not contributed to. Kornkiat Snidvongs: none known. Katie Webster: none known. Carl Philpott: Carl</p>	<p>surgery for nasal polyps within three months of entry to the study.</p> <p>10 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline (I, C):</u></p> <p><u>N, mean age</u></p> <p>A: 60; 47.4, 49.3 y B: 107; 51, 50 y C: 30; 50.0, 45.9 y D: 24; 50, 45 y E: 276; 52, 50 y F: 484; 53, 51 G: 27; 18-65 y H: 14; 43, 49 y I: 138; 50, 52 y J: 127; 49, 51</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: 60, 53.3% male B: 76, 67% male C: 70, 80% male D: 80, 50% male E: 62, 63% male</p>	<p>ly, once or twice monthly (dose dependent on participant weight and serum IgE level), for 6 months</p> <p>I: 75 mg to 600 mg subcutaneous omalizumab every 2 to 4 weeks (with dose and frequency determined by serum total IgE level and body weight using a dosing table) for 24 weeks</p> <p>J: 75 to 600 mg subcutaneous omalizumab every 2 to 4 weeks (with dose and frequency determined by serum total IgE level and body weight using a dosing table) for 24 weeks</p>		<p>effects, and one person in placebo group withdrew due to a protocol violation.</p> <p>H: 0 withdrawals, but 1/7 placebo participant's CT scans could not be analysed for technical reasons. Given the low number of participants, this could introduce bias for the primary outcome.</p> <p>I: dropouts were &lt; 10% and balanced between groups</p> <p>J: dropouts &lt; 10% and balanced between groups.</p>	<p>C: -1.30 [-2.25, -0.35]</p> <p>omalizumab</p> <p>D: -2.55 [-3.13, -1.97]</p> <p>G: -0.38 [-2.13, 1.37]</p> <p>H: -</p> <p>I: -1.14 [-1.58, -0.70]</p> <p>J: -0.59 [-1.05, -0.13]</p> <p>Pooled effect (random effects model):- 1.26 [-2.20, -0.31]</p> <p>Favoring omalizumab.</p> <p>Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 90%</p> <p><u>Sense of smell/olfactory dysfunction</u></p> <p>Not reported in SR</p> <p><u>(revision) surgery</u></p> <p>Relative risk [95% CI]</p> <p>dupilumab</p> <p><i>Avoidance of surgery - number of patients who had surgery as rescue treatment</i></p> <p>A: -</p> <p>E: 0.28 [0.08, 0.99]</p> <p>F: 0.09 [0.02, 0.38]</p> <p>In favour of treatment</p> <p>mepolizumab</p> <p><i>Avoidance of surgery - patients still meeting criteria for surgery at 24 weeks</i></p> <p>B: 0.78 [0.64, 0.95]</p> <p>Patients requiring</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Philpott has previously received consultancy fees for GSK, Sanofi, Acclarent, Navigant, Aerin Medical and Entellus, and is a trustee of the patient charity FiOh Sense. He is an investigator on a clinical trial that may be included in this review, but will have no role in the data extraction, risk of bias assessment or data analysis for this study. Claire Hopkins: has participated in advisory boards for Olympus, Chordate, Smith & Nephew and Sanofi to provide expertise with regards	F: 60, 65, 62% male G: 29, 71% male H: 43, 100% male I: 65, 62% male J: 63, 68%  <u>Polyps status bilateral nasal polyp score (range 0 to 8, higher = worse):</u> A: 5.9, 5.7 B: 6.28, 6.31 C: 5.2, 5.5 D: 6, 6 E: 5.64, 5.86 F: 6.29, 5.96 G: No information H: 7/7 in omalizumab and 5/7 in placebo had nasal polyposis I: 6.2, 6.3 J: 6.4, 6.1  <u>Previous sinus surgery:</u> A: 53.3, 63.3% B: 100% C: 100% D: 87, 75% E: 69, 74% F: 59, 59, 58				'rescue' surgery during trial C: 0.78 [0.64, 0.95] In favour of treatment  Omalizumab Avoidance of surgery D: - G: - H: - I: 5.96 [1.40, 25.42] J: 5.24 [1.20, 22.98] In favour of treatment  <u>Serious adverse events</u> Relative risk [95% CI]  dupilumab A: 0.50 [0.10, 2.53] E: 0.29 [0.12, 0.71] F: 0.63 [0.34, 1.18] Pooled effect (random effects model): 0.47 [0.29, 0.76] favoring dupilumab. Heterogeneity (I <sup>2</sup> ): 0%  mepolizumab B: 1.57 [0.07, 35.46] C: Not estimable (no events)  omalizumab D: no events 0/15, 0/8 G: no events, 0/13, 0/14 H: no events, 0/7, 0/7 I: 0.31 [0.01, 7.38] J: 0.33 [0.04, 3.07] Pooled effect (random effects model): 0.32 [0.05,	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	to study design and outcome assessment, and interpretation of trial data. She is an investigator or on a clinical trial that is included in this review, but had no role in the data extraction, risk of bias assessment or data analysis for this study (LIBERTY SINUS 24; LIBERTY SINUS 52). Martin J Burton: Professor Martin Burton is joint Coordinating Editor of Cochrane ENT, but had no role in the editorial process for this review.	<p><b>G:</b> no information <b>H:</b> 100% <b>I:</b> 54, 61% <b>J:</b> 63, 62%</p> <p><u>Presence of asthma:</u> <b>A:</b> 53.3, 63.3% <b>B:</b> 81, 75% <b>C:</b> 50, 30% <b>D:</b> 100% <b>E:</b> 57, 59% <b>F:</b> 63, 57, 59% <b>G:</b> no information <b>H:</b> 72, 43% inhaled asthma therapy <b>I:</b> 58, 49% <b>J:</b> 61, 60%</p> <p>Groups were comparable at baseline.</p>				<p>2.00] favoring omalizumab. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p><u>Adverse events</u> nasopharyngitis, including sore throat (longest available data) Relative risk [95% CI]</p> <p>dupilumab <b>A:</b> 1.40 [0.74, 2.64] <b>E:</b> 0.88 [0.49, 1.58] <b>F:</b> 0.86 [0.60, 1.23] Pooled effect (random effects model): 0.95 [0.72, 1.25] favoring dupilumab. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p> <p>mepolizumab <b>B:</b> 0.70 [0.34, 1.43] <b>C:</b> 1.57 [0.07, 35.46]</p> <p>omalizumab <b>D:</b> no events 0/15, 0/8 <b>G:</b> no events, 0/13, 0/14 <b>H:</b> no events, 0/7, 0/7 <b>I:</b> 1.38 [0.24, 7.97] <b>J:</b> 0.56 [0.20, 1.59] Pooled effect (random effects model): 0.71 [0.29, 1.73] favoring omalizumab. Heterogeneity (I<sup>2</sup>): 0%</p>	

**Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies [cohort studies, case-control studies, case series])<sup>1</sup>**

*This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.*

5

**Research question: What are the benefits and harms of biologicals (monoclonal antibodies) in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis?**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Han, 2021  SYNAPSE	Type of study: randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial  Setting and country: Multicenter trial in 93 centres in 11 countries (Argentina, Australia, Canada, Germany, the Netherlands, South Korea, Romania, Russia, Sweden, the UK, and the USA).  Funding and conflicts of interest: This study was funded by GlaxoSmithKline (GSK ID: 205687; NCT03085797).  JKH has received consultancy fees from Sanofi, Genzyme, Regeneron, Genentech, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, and Gossamer Bio. CB has participated in advisory boards and received speaker fees from Sanofi, Novartis,	<u>Inclusion criteria:</u> Eligible patients were aged 18 years or older with recurrent, refractory, severe, bilateral nasal polyp symptoms (nasal obstruction symptom visual analogue scale [VAS] score of >5 [maximum 10]) and were eligible for repeat nasal surgery (overall symptoms VAS score >7 and endoscopic nasal polyps score of ≥5 [maximum 8], with a minimum score of 2 in each nasal cavity), despite standard of care treatment. Patients had to have at least one nasal surgery (defined as any incision [cutting open] of the paranasal	Mepolizumab, 100 mg subcutaneously once every 4 weeks (using a safety syringe), in addition to standard of care for 52 weeks.  N=206	Placebo once every 4 weeks (using a safety syringe), in addition to standard of care for 52 weeks.  In line with the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020,2 standard of care consisted of daily mometasone furoate intranasal spray throughout the study period, in addition to saline nasal irrigations, and courses of systemic corticosteroids or antibiotics, or both, as required.  N=201	<u>Length of follow-up:</u> 52 weeks  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 23 withdrew early from study treatment (8 withdrew from study and 15 continued being assessed)  Control: 34 withdrew early from study treatment (7 withdrew from study and 27 continued being assessed), 1 was lost to follow-up  <u>Incomplete outcome data:</u> Not specified.	<u>Health-related quality of life</u> Change from baseline in SNOT-22 total score at week 52 I: -29.4±24.67 C: -15.7±23.93 MD -16.49 [-23.57, 9.43] P=0.0032  <u>Disease severity</u> Change from baseline in composite VAS score during weeks 49–52 I: -3.8±3.19 C: -2.2±2.82 MD -2.68 [-3.44, -1.91] P=0.020  <u>Nasal polyps score</u> Change from baseline in total endoscopic nasal polyp score at week 52 (primary endpoint) mean difference [95% CI] I: -0.9±1.90 C: -0.1±1.46 MD -0.73 [-1.11, 0.34] P<0.0001  <u>Sense of smell/olfactory dysfunction</u>	Authors' conclusions: This phase 3 study showed the efficacy of mepolizumab with an acceptable safety profile in adults with severe chronic rhinosinusitis with nasal poly-3.8ps.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	<p>AstraZeneca, GlaxoSmithKline, ALK-Abelló, and Meda Pharmaceuticals. WF has received clinical trial funding from Sanofi, Mylan, ALK-Abelló, Allergy Therapeutics, Novartis, and Chordate; and personal fees from Sanofi. MD has received clinical trial funding from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, ProBionase Therapies, and Sanofi; is an advisory board member for Regeneron Pharmaceuticals and Sanofi; and has equity in ProBionase Therapies. MW has received advisory board fees or speaker fees from ALK-Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard Allergie, Genzyme, HAL Allergie, InfectoPharm, LETIPharma, Meda Pharmaceuticals, Novartis, Sanofi, Stallergenes Greer, and Teva. SEL has participated in advisory boards and received clinical trial funding from Sanofi Genzyme, Regeneron, Genentech, AstraZeneca, and</p>	<p>sinuses and removal of polyp tissue from the nasal cavity [polypectomy] and the sinuses) in the past 10 years. In addition, patients required stable maintenance therapy with intranasal spray medication (mometasone furoate) for at least 8 weeks before screening, and displayed two or more different symptoms for at least 12 weeks before screening (nasal blockage, obstruction, and congestion, or nasal discharge [anterior or posterior nasal drip]), with one or more of the following symptoms: nasal discharge, facial pain or pressure, and reduction or loss of smell.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Full inclusion</p>				<p>Change from baseline in loss of smell VAS symptom score during weeks 49–52 I: -2.8±3.61 C: -1.4±2.65 MD -0.37 [-0.65, -0.08] P=0.020</p> <p><u>Proportion of patients having nasal surgery up to week 52</u> I: 18/206 (9%) C: 46/201 (23%) RR 0.43 (0.25 to 0.76) p=0.0032</p> <p><u>Adverse events</u> Any on-treatment event I: 169/206 (82%) C: 168/201 (84%)</p> <p>Treatment-related event I: 30/206 (15%) C: 19/201 (9%)</p> <p>Any on-treatment serious adverse event I: 12/206 (6%) C: 13/201 (6%)</p> <p>Treatment-related serious adverse event I: 0/206 (0%) C: 1/201 (1%)</p> <p><u>Change from baseline in nasal obstruction VAS score</u></p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	GlaxoSmithKline. SGS, NM, BM, SWY, ARS, and RC are employees of GlaxoSmithKline and own company stocks and shares. CH has received advisory board fees from Sanofi, AstraZeneca, Olympus, and Smith and Nephew.	<p>and exclusion criteria are provided in the appendix.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 206 Control: 201</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>For example</i> <i>Age, mean ± SD:</i> I: 48.6±13.6 C: 48.9±12.5</p> <p><i>Sex, % female:</i> I: 67 C: 76</p> <p><i>Total endoscopic score (scale 0–8)</i> I: 5.4±1.2 C: 5.6±1.4</p> <p><i>Overall VAS symptom scale</i> I: 9.0±0.8 C: 9.1±0.7</p> <p><i>Loss of smell VAS score (scale 0–10)</i> I: 9.6±0.8 C: 9.7±0.6</p> <p><i>SNOT-22 total score</i> I: 63.7±17.6 C: 64.4±19.0</p> <p><i>Patients with asthma</i> I: 68% C: 74%</p> <p>Groups were</p>				<p>During weeks 49–52 (primary endpoint) I: -4.2±3.42 C: -2.5±3.15 MD -3.14 [-4.09, 2.18] P&lt;0.0001</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		comparable at baseline.					
Bachert, 2022 NCT 03401229 OSTRO trial	Type of study: Phase 3 placebo-controlled RCT  Setting and country: Multicentre (102 sites) in Europe and USA  Funding and conflicts of interest: This work was supported by AstraZeneca. AstraZeneca was involved in the study design; collection, analysis, and interpretation of data; and in the development and review of the report. The decision to submit the report for publication was made by the authors. Many authors disclosed potential conflict of interest. See article for the complete list.	<u>Inclusion criteria:</u> 18 to 75 years of age with bilateral NP and a total NPS of ≥5 (with unilateral scores of ≥2) despite maintenance treatment with INCS for at least 4 weeks before enrollment and a history of SCS use and/or surgery for NP. In addition, patients were required to have ongoing NP symptoms for ≥12 weeks, moderate to severe nasal blockage (nasal blockage score [NBS] ≥2, captured electronically in the Nasal Polyposis Symptom Diary), and Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22) total score ≥30 at enrollment.  <u>Exclusion criteria:</u> Patients were	Benralizumab 30 mg administered subcutaneously every 4 weeks for the first 3 doses and every 8 weeks thereafter, in addition to mometasone furoate nasal spray (total daily dose, 400 mg), which was maintained throughout the study.  N=207	Placebo administered subcutaneously every 4 weeks for the first 3 doses and every 8 weeks thereafter, in addition to mometasone furoate nasal spray (total daily dose, 400 mg), which was maintained throughout the study.  N=206	<u>Length of follow-up:</u> 40 weeks: The study protocol was amended in August 2020 to change the primary assessment time point from week 56 to week 40 due to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) global pandemic.  <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: Discontinued study treatment (n = 40; 19.3%) • Withdrawal by patient (n = 29; 14.0%) • Adverse event (n = 8; 3.9%) • Lost to follow-up (n = 2; 1.0%) • Other (n = 1; 0.5%)  Control: Discontinued study treatment (n = 37; 18.0%) • Withdrawal by patient (n = 26; 12.6%)	Data reported as LS mean change (baseline to week 40), and between group comparison [95% CI]  <u>Health-related quality of life</u> SNOT-22 (0-110), week 40 I: -16.23, N=193 C: -11.02, N=190 -5.21 [-11.09, 0.66] P=0.08  <u>Week 56</u> I: -16.25, N=190 C: -8.75, N=184 -7.49 [-13.74, -1.24] P= 0.02  <u>Nasal blockage score</u> Biweekly mean, scale 0-3, <i>week 40</i> I: -0.711, N=191 C: -0.441, N=181 -0.270 [-0.458, -0.083] P=0.005  <u>Week 56</u> I: -0.703, N=179 C: -0.416, N=175 -0.287 [-0.477, -0.096] P=0.003  <u>Nasal polyp score</u> Scale 0-8 <i>week 40</i>	<u>Authors' conclusions:</u> In conclusion, this study supports the hypothesis that adding benralizumab to standard-of-care therapy to primarily target eosinophils, and to a lesser extent basophils and IL-5 signaling, is beneficial in CRSwNP. Benralizumab significantly reduced NPS and nasal blockage compared with placebo. Enhanced treatment effects in subgroups including patients with comorbid asthma and/or higher baseline blood eosinophil counts highlight the varying degree to which eosinophils are associated with ongoing disease manifestati

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		<p>excluded if they had nasal/sinus surgery in the previous 3 months, had an asthma exacerbation within 4 weeks of enrollment, or were deemed ineligible because of clinically significant concurrent disease.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 207 Control: 206</p> <p><u>Important prognostic factors<sup>2</sup>:</u> <i>Age, mean ± SD:</i> I: 50.1 ± 12.4 C: 50.2 ± 13.9</p> <p><i>Sex % male):</i> I: 68.6 C: 59.6</p> <p><i>Comorbid asthma (%):</i> I: 68.6 C: 67</p> <p><i>Prior NP surgery:</i> I: 72.9 C: 73.4</p> <p><i>SNOT-22 total score:</i> I: 69.3 ± 19.77 C: 69.0 ± 19.03</p> <p>Groups were</p>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adverse event (n = 6; 2.9%)</li> <li>• Lost to follow-up (n = 1; 0.5%)</li> <li>• COVID-19 (n = 1; 0.5%)</li> <li>• Other (n = 3; 1.5%)</li> </ul> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: N (%) Reasons (describe)</p> <p>Control: N (%) Reasons (describe)</p>	<p>I: -0.418, N=187 C: 0.153, N=187 -0.570 [-0.852, -0.289] P&lt;0.001</p> <p><i>Week 56</i> I: -0.361, N=161 C: 0.114, N=171 -0.475 [-0.810, -0.141] P=0.005</p> <p><u>Difficulty in sense of smell</u> DSS score was derived from daily Nasal Polyposis Symptom Diary entries in which patients rated their worst difficulty in sense of smell over the past 24 hours on a scale of 0 (none) to 3 (severe). <i>Week 40</i> I: -0.383, N=191 C: -0.165, N=181 -0.218 [-0.361, -0.074] P=0.003</p> <p><i>Week 56</i> I: -0.423, N=179 C: -0.187, N=175 -0.237 [-0.389, -0.084] P=0.002</p> <p><u>NP surgery</u> No. (%) of patients with ≥1 NP surgery I: 33 (15.9%), N=207 C: 37 (18.2%), N=203</p>	<p>ons in CRSwNP, even among patients with features traditionally associated with eosinophilic disease.</p>



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
		comparable at baseline.				0.85 [0.53, 1.36] P=0.50  <u>Adverse events</u> Patients with at least 1 AE I: 160/207 (77.3%) C: 160/203 (78.8%)  Adverse events reported by at least 5% of patients per group: Nasopharyngitis, asthma, headache, viral upper respiratory tract infection.  <u>Serious adverse events</u> Patients with at least 1 AE I: 23/207 (11.1%) C: 17/203 (8.4%)	

Notes:

5

5. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
6. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
7. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
8. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

10

## Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Chong, 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	N/A	Yes	Yes	Yes	Yes

5

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I<sup>2</sup>)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

10

15

20

25

**Research question: What are the benefits and harms of biologicals (monoclonal antibodies) in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis?**

5

Study reference  (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?  Were patients blinded?  Were healthcare providers blinded?  Were data collectors blinded?  Were outcome assessors blinded?  Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no  Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	<b>LOW</b> Some concerns <b>HIGH</b>
Han, 2021	Definitely yes;  Reason: Randomisation was done using an interactive response system. The randomisation sequence was computer generated by sponsor validated software (RandALL NG; version 1.3.3), done separately for each country, using permuted block design of block size 6.	Definitely yes;  Reason: The allocation sequence was computer generated and investigators were informed of patients' treatment assignment via an interactive response technology system.	Definitely yes;  Reason: Mepolizumab and placebo were identical in appearance. Site staff, the central study team, and patients were masked to study treatment and absolute eosinophil counts (including	Definitely yes;  Reason: Loss to follow-up was limited.	Probably yes;  Reason: All relevant outcomes were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted	<b>LOW</b>

			white blood cell differentials); masking was maintained for the duration of the trial.				
Bachert, 2022	Definitely yes  Reason: All patients were centrally assigned to randomized study treatment using an Interactive Web Response System/Interactive Voice Response System. Randomization codes were assigned strictly sequentially in each stratum as patients became eligible for randomization.	Definitely yes  Clinical trial staff involved in the study, the patients, and the investigators involved in the treatment of patients or in their clinical evaluation were not aware of treatment allocation until after the study was completed.	Definitely yes  Reason: The placebo solution was visually matched with benralizumab solution. Both benralizumab and placebo were provided in accessorized prefilled syringes.	Definitely yes  Reason: Loss to follow-up was infrequent in intervention and control group. Withdrawal by patient was similar between groups.	Definitely yes  Reason: All relevant outcomes were reported.	Probably no;  Reason: Study sponsor AstraZeneca was involved in the study design; collection, analysis, and interpretation of data; and in the development and review of the report.	Some concerns due to the role of the study sponsor in the analysis and interpretation of the data.

**Randomization:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.

**Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomization process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomization (performed at a site remote from trial location). Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomization procedures or open allocation schedules..

**Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments, but this should not affect the risk of bias judgement. Blinding of those

10 **Assessing and collecting outcomes** prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment or data collection (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is usually not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary. Finally, data analysts should be blinded to patient assignment to prevent that knowledge of patient assignment influences data analysis.

15 **Lost to follow-up:** If the percentage of patients lost to follow-up or the percentage of missing outcome data is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up or missing outcome data differ between treatment groups, bias is likely unless the proportion of missing outcomes compared with observed event risk is not enough to have an important impact on the intervention effect estimate or appropriate imputation methods have been used.

20 **Selective outcome reporting:** Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available (in publication or trial registry), then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

25 **Other biases:** Problems may include: a potential source of bias related to the specific study design used (e.g. lead-time bias or survivor bias); trial stopped early due to some data-dependent process (including formal stopping rules); relevant baseline imbalance between intervention groups; claims of fraudulent behavior; deviations from intention-to-treat (ITT) analysis; (the role of the) funding body (see also downgrading due to industry funding <https://kennisinstituut.viadesk.com/do/document?id=1607796-646f63756d656e74>). Note: The principles of an ITT analysis implies that (a) participants

are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

**Overall judgement of risk of bias** per study and per outcome measure, including predicted direction of bias (e.g. favors experimental, or favors comparator). Note: the decision to downgrade the certainty of the evidence for a particular outcome measure is taken based on the body of evidence, i.e. considering potential bias and its impact on the certainty of the evidence in all included studies reporting on the outcome.

30

**Table of excluded studies**

Reference	Reason for exclusion
<p>Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Solà I, Santero M, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Chivato T, Del Giacco S, Eiwegger T, Fokkens W, Georgalas C, Gevaert P, Hopkins C, Klimek L, Lund V, Naclerio R, O'Mahony L, Palkonen S, Pfaar O, Schwarze J, Soyka MB, Wang Y, Zhang L, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. <i>Allergy</i>. 2021 Aug;76(8):2337-2353. doi: 10.1111/all.14809. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33683704.</p>	<p>More recent review used</p>
<p>Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S, Aloulah MO, Alsaleh S. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. <i>Am J Otolaryngol</i>. 2022 Nov-Dec;43(6):103615. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103615. Epub 2022 Aug 28. PMID: 36057193.</p>	<p>More complete review used</p>
<p>Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, Joish VN, Chao J, Mannent LP, Amin N, Abbe A, Taniou C, Fan C, Pirozzi G, Graham NMH, Mahajan P, Staudinger H, Khan A. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>Allergy</i>. 2020 Jan;75(1):148-157. doi: 10.1111/all.13984. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31306495.</p>	<p>Article included in Cochrane review</p>
<p>Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, Maspero JF, Smith SG, Kante O, Karidi-Andriotti DE, Mayer B, Chan RH, Yancey SW, Chaker AM. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. <i>J Allergy Clin Immunol</i>. 2022 May;149(5):1711-1721.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.10.040. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35007624.</p>	<p>Post-hoc analysis of SYNAPSE trial</p>
<p>Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, Amin N, Joish VN, Fan C, Zhang D, Staudinger H, Pirozzi G, Graham NMH, Khan A, Mannent LP. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. <i>Rhinology</i>. 2020 Feb 1;58(1):10-17. doi: 10.4193/Rhin18.282. PMID: 31671432.</p>	<p>Pre-defined outcomes not reported</p>
<p>Borish L, Cohen NA, Chupp G, Hopkins C, Wagenmann M, Sousa AR, Smith SG, Silver J, Yang S, Mayer B, Yancey SW, Chan RH, Fokkens W. Evaluating enrollment and outcome criteria in trials of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i>. 2022 Aug;129(2):160-168.</p>	<p>Wrong study design</p>

doi: 10.1016/j.anai.2022.04.004. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35398492.	
Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Feb 27;2(2):CD013513. doi: 10.1002/14651858.CD013513.pub2. Update in: <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 Mar 12;3:CD013513. PMID: 32102112; PMCID: PMC7043934.	More recent review used
Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2022 Jan;36(1):135-141. doi: 10.1177/19458924211030486. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34382434.	Wrong study design
Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Asako M, Takeuchi M, Fujita H, Takahashi Y, Amin N, Deniz Y, Rowe P, Mannent L. The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. <i>Laryngoscope.</i> 2021 Jun;131(6):E1770-E1777. doi: 10.1002/lary.29230. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33226139; PMCID: PMC8247406.	post-hoc analysis of SINUS-52
Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. <i>Allergy.</i> 2022 Jan;77(1):186-196. doi: 10.1111/all.14906. Epub 2021 Jun 4. PMID: 33993501; PMCID: PMC9290136.	Post-hoc analysis of SINUS-52 trial
Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2020 Sep;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032. Epub 2020 Jun 7. Erratum in: <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2021 Jan;147(1):416. PMID: 32524991.	More complete review used
Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, Lee SE, Msihid J, Radwan A, Rowe P, Amin N, Deniz Y, Ortiz B, Mannent LP, Rout R. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2021 Jul;11(7):1087-1101. doi: 10.1002/alr.22780. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611847; PMCID: PMC8359289.	post-hoc analysis of SINUS-24/SINUS-52
Iqbal IZ, Kao SS, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2020 Feb;10(2):165-174. doi:	More recent review used

10.1002/alr.22473. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31869863.	
Shen Y, Ke X, Hong S, Yang Y. Adverse events for biologics in patients with CRSwNP: A meta-analysis. Clin Transl Allergy. 2022 Jun 15;12(6):e12169. doi: 10.1002/ct2.12169. PMID: 35734272; PMCID: PMC9198683.	More complete review used
Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y, Himi T, Haruna S, Yoshida N, Kondo K, Yoshikawa M, Sakuma Y, Shibata K, Suzuki M, Kobayashi M, Kawata R, Tsuzuki K, Okano M, Higaki T, Takeno S, Kodama S, Yonekura S, Saito H, Nozaki A, Otori N, Fujieda S. A Phase II, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Benralizumab, a Humanized Anti-IL-5R Alpha Monoclonal Antibody, in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2021 Nov;35(6):861-870. doi: 10.1177/19458924211009429. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33840229.	Article included in Cochrane review
Tsetsos N, Markou K, Konstantinidis I. Effect of monoclonal antibodies on olfactory dysfunction caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Jul;10(7):893-900. doi: 10.1002/alr.22576. Epub 2020 May 29. PMID: 32250544.	More complete review used
Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. Clin Exp Allergy. 2021 Jun;51(6):836-844. doi: 10.1111/cea.13852. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33595845.	Article included in Cochrane review
Wang Q, Sun Q, Chen Q, Li H, Liu D, Wu Q. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapies in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Int Arch Allergy Immunol. 2022;183(7):732-743. doi: 10.1159/000521859. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35108711.	More complete review used
Wu Q, Yuan L, Qiu H, Wang X, Huang X, Zheng R, Yang Q. Efficacy and safety of omalizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2021 Sep 3;11(9):e047344. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047344. PMID: 34479933; PMCID: PMC8420736.	More recent review used

**Literature search strategy**  
**Zoekverantwoording**

**Algemene informatie**

Cluster/richtlijn: Chronische rhinosinusitis en neuspoliepen	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de plaats van biologicals in de behandeling van patiënten met CRS?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 10-10-2022
Periode: 2020 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	
BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <a href="https://blocks.bmi-online.nl/">https://blocks.bmi-online.nl/</a> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.	
<p><b>Toelichting:</b>          Voor deze vraag is gezocht op de elementen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten met CRS met/zonder neuspoliepen (zoals ook gebruikt bij de eerdere vragen voor de richtlijn en gebaseerd op de zoekterminologie van de EPOS)</li> <li>• Biologicals; terminologie deels gebaseerd op Cochrane review van Chong (2021).</li> </ul>	

5 **Zoekopbrengst**

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	137	56	149
RCT	95	61	111
<b>Totaal</b>	<b>232</b>	<b>117</b>	<b>260</b>

**Zoekstrategie**

**Embase.com**

No.	Query	Results
#10	#8 OR #9	232
#9	#5 AND #7 NOT #8 = <b>RCT</b>	95
#8	#5 AND #6 = <b>SR</b>	137
#7	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1968123
#6	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR	865124



	scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab	
#5	#3 AND #4 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2020-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	1492
#4	'biological factor'/exp OR 'biological product'/exp OR 'monoclonal antibody'/exp OR 'antiidiotypic antibody'/exp OR 'immunoglobulin e'/exp OR 'interleukin derivative'/exp OR 'interleukin receptor'/exp OR 'chemokine receptor ccr4 antagonist'/exp OR 'cytokine'/exp OR 'cytokine receptor antagonist'/exp OR biologicals:ti,ab,kw OR biologics:ti,ab,kw OR ((biologic* NEAR/3 (process* OR product* OR factor* OR treatment* OR therap*)):ti,ab,kw) OR 'monoclonal antibod*':ti,ab,kw OR 'dupilumab'/exp OR 'dupilumab':ti,ab,kw OR 'dupixent':ti,ab,kw OR 'regn 668':ti,ab,kw OR 'regn668':ti,ab,kw OR 'sar 231893':ti,ab,kw OR 'sar231893':ti,ab,kw OR 'mepolizumab'/exp OR 'bosatria':ti,ab,kw OR 'mepolizumab':ti,ab,kw OR 'nucala':ti,ab,kw OR 'sb 240563':ti,ab,kw OR 'sb-240563':ti,ab,kw OR 'sb240563':ti,ab,kw OR 'omalizumab'/exp OR 'fb 317':ti,ab,kw OR 'fb317':ti,ab,kw OR 'gbr 310':ti,ab,kw OR 'gbr310':ti,ab,kw OR 'hu 901':ti,ab,kw OR 'hu901':ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody e 25':ti,ab,kw OR 'monoclonal antibody e25':ti,ab,kw OR 'olizumab':ti,ab,kw OR 'omalizumab':ti,ab,kw OR 'rg 3648':ti,ab,kw OR 'rg3648':ti,ab,kw OR 'rhumab 25':ti,ab,kw OR 'rhumab e25':ti,ab,kw OR 'sti 004':ti,ab,kw OR 'sti004':ti,ab,kw OR 'syn 008':ti,ab,kw OR 'syn008':ti,ab,kw OR 'xolair':ti,ab,kw	4791211
#3	#1 OR #2	35900
#2	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	22444
#1	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*)):ti,ab,kw) OR	23660

	'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	
--	--	--

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	9 or 10	117
10	(6 and 8) not 9 = <b>RCT</b>	61
9	6 and 7 = <b>SR</b>	56
8	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1551473
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	622036
6	limit 5 to yr="2020 -Current"	749
5	3 and 4	3109
4	exp Antibodies, Monoclonal/ or exp Immunoglobulin E/ or exp INTERLEUKINS/ or exp Receptors, Interleukin/ or exp Biological Therapy/ or exp Cytokines/ or biologicals.ti,ab,kf. or biologics.ti,ab,kf. or (biologic* adj3 (process* or product* or factor* or treatment* or therap*).ti,ab,kf. or 'monoclonal antibod*.ti,ab,kf. or 'dupilumab'.ti,ab,kf. or 'dupixent'.ti,ab,kf. or 'regn 668'.ti,ab,kf. or 'regn668'.ti,ab,kf. or 'sar 231893'.ti,ab,kf. or 'sar231893'.ti,ab,kf. or 'bosatria'.ti,ab,kf. or 'mepolizumab'.ti,ab,kf. or 'nucala'.ti,ab,kf. or 'sb 240563'.ti,ab,kf. or 'sb-240563'.ti,ab,kf. or 'sb240563'.ti,ab,kf. or exp Omalizumab/ or 'fb 317'.ti,ab,kf. or 'fb317'.ti,ab,kf. or 'gbr 310'.ti,ab,kf. or 'gbr310'.ti,ab,kf. or 'hu 901'.ti,ab,kf. or 'hu901'.ti,ab,kf. or 'monoclonal antibody e 25'.ti,ab,kf. or 'monoclonal antibody e25'.ti,ab,kf. or 'olizumab'.ti,ab,kf. or 'omalizumab'.ti,ab,kf. or 'rg 3648'.ti,ab,kf. or 'rg3648'.ti,ab,kf. or 'rhumab 25'.ti,ab,kf. or 'rhumab e25'.ti,ab,kf. or 'sti 004'.ti,ab,kf. or 'sti004'.ti,ab,kf. or 'syn 008'.ti,ab,kf. or 'syn008'.ti,ab,kf. or 'xolair'.ti,ab,kf.	1917700
3	1 or 2	25784
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or	18480

	bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit*)).ti,ab,kf.	14530

5

## Module Chirurgie bij CRS (herzien)

### Uitgangsvraag

Wat is de plaats van chirurgische behandeling bij patiënten met CRS?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van chirurgische behandeling van patiënten met CRS?
2. Wat is de optimale uitgebreidheid van neusbijholtenchirurgie als behandeling bij patiënten met CRS?
- 10 3. Wat is de plaats van chirurgische behandeling van patiënten met CRS die al eerder geopereerd zijn?

### Inleiding

15 Patiënten met chronische rhinosinusitis die onvoldoende klachtencontrole hebben met een behandeling met medicatie alleen kunnen in aanmerking komen voor neusbijholtenchirurgie. Hiervoor wordt vaak de term “(F)ESS” gebruikt: (functional) endoscopic sinus surgery. De term FESS is een paraplu-begrip en zegt niet precies wat er aan chirurgische handelingen wordt verricht, oftewel welke neusbijholten worden geopereerd en op welke wijze. Vaak bestaat  
20 een eerste FESS uit een infundibulotomie en een anterieure ethmoidectomie. Dit kan echter worden uitgebreid met een posterieure ethmoidectomie, sphenotomie en/of frontalschirurgie in de vorm van een draf IIa, draf IIb of zelfs een draf III.

Voor de plaatsbepaling van FESS in de behandeling van CRS is een aantal deelvragen van  
25 belang. Allereerst dient de winst in ziektecontrole ten opzichte van conservatieve (dat is: medicamenteuze) behandeling te worden afgewogen: voegt een FESS eigenlijk wel iets toe in de behandeling van CRS?

Daarnaast geldt de vraag hoe uitgebreid een FESS bij CRS dient te zijn. Voor gelokaliseerde  
30 ziekte is een gerichte benadering van de aangedane neusbijholte(n) vaak afdoende, maar bij een (primaire) diffuse CRS is het onduidelijk wat de rol van uitgebreidere chirurgie is, zeker wanneer er een type2 endotype aan ten grondslag ligt. Immers, de operatie zal de onderliggende mucosale pathologie niet verhelpen. Wel kan het beter openleggen van de neusbijholten bijdragen aan een betere lokale medicatiedepositie postoperatief. Dit zou een rationale kunnen zijn voor een uitgebreide FESS in dergelijke gevallen.

35 Tot slot dient zich in de praktijk van het dilemma aan van slechte ziektecontrole bij patiënten die al eerder geopereerd zijn: is er dan plek voor revisiechirurgie? En waaruit dient deze te bestaan?

40

## Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

- 5 1. What are the benefits and harms of surgical treatment compared with non-surgical treatment in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps?

P: patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps

I: endoscopic sinus surgery

C: non-surgical treatment/placebo/usual care

- 10 O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, (serious) adverse events (short and long term).

- 15 2. What are the benefits and harms of an extensive surgical approach compared with a less extensive surgical approach in endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps?

P: patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

I: endoscopic sinus surgery with extensive surgical approach

- 20 C: endoscopic sinus surgery with less extensive surgical approach

O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, revision surgery, (serious) adverse events (short and long term).

- 25 3. What are the benefits and harms of revision surgery compared with non-surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment?

- 30 P: patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment

I: revision surgery

C: non-surgical treatment/usual care

- 35 O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, revision surgery, (serious) adverse events (short and long term).

### Relevant outcome measures

- 40 The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

- 45 A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 ("no problem") to 5 ("problem as bad as it can be"), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score (TNSS) was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). The important outcomes nasal polyp score and sense of  
50 smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori.

For the SNOT22 score the working group defined 9.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for surgical treatment of CRS, as described in literature (Chowdhury, 2017). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For adverse events and revision surgery (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

#### Search and select (Methods)

One search was performed for the three questions concerning surgical treatment. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 15-3-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 904 hits.

Systematic reviews were screened first. Having identified systematic reviews with searches until 2014 addressing the questions, only RCTs published from 2014 and onwards were screened. Studies were selected based on the following criteria: (systematic review of) RCTs in patients with CRS comparing surgical with non-surgical treatment (PICO 1), comparing extensive with less extensive surgical approach (PICO 2), and comparing revision surgery with non-surgical treatment (PICO 3).

Based on title and abstract screening, 17 studies were initially selected for PICOs 1 and 3. After reading the full text, 15 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included for PICO 1. For PICO 3, all studies were excluded after consulting the full text. For PICO 2, 15 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 13 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and 2 studies were included.

#### Results

For the comparison of surgical and non-surgical treatment and the comparison of extensive and less extensive surgical approach, two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

For revision surgery, no studies were included in the analysis of the literature. No randomized studies or subgroups within studies were identified that compared revision surgery with other treatment. The working group decided not to include observational studies in the analysis, because based on the other surgical questions it was considered highly unlikely to reach an acceptable level of evidence (higher than very low). Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### **Summary of literature**

#### Description of studies

##### *1. Surgical versus non-surgical treatment*

Rimmer (2014) published a Cochrane review comparing the effectiveness of endonasal/endoscopic surgery versus medical treatment in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The date of search was 20 February 2014. Randomised controlled trials of any surgical intervention (e.g. polypectomy, endoscopic sinus surgery) versus any medical treatment (e.g.

intranasal and/or systemic steroids), including placebo, in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps were considered. There were four studies (231 patients) identified. It was unclear if the population had previous surgery.

- 5      Lourijzen (2022) assessed the efficacy of ESS plus medical therapy versus medical therapy in patients with CRSwNP. Adult patients (aged  $\geq 18$  years) visiting the outpatient clinic for CRSwNP were approached by their otorhinolaryngologist for trial participation if they had an indication for ESS (ie, failure of appropriate medical treatment; both primary and revision ESS were acceptable). This Dutch open-label, multicenter, pragmatic RCT randomized 238 patients to ESS plus medical therapy (n=121) or medical therapy (n=117) and 234 were included in the baseline ITT population (n=118 ESS plus medical therapy; n=116 medical therapy).  
10     Baseline and 1-year follow-up data were compared among the groups. The primary outcome was disease-specific health-related quality of life (HRQoL) at 12 months of follow up, measured with the validated Sinonasal Outcome Test 22 (SNOT-22).  
15     Secondary outcomes were general HRQoL (measured with the EQ-5D-5L), nasal polyp scores, Modified Lund-Kennedy endoscopy score, nasal symptoms of chronic rhinosinusitis (measured using a visual analogue scale [VAS] of 0–100), chronic rhinosinusitis control (measured with the EPOS control test) and asthma control (measured with the Asthma Control Test), olfactory performance (using the Sniffin' Sticks identification test), nasal airway patency (measured using peaknasal inspiratory flow [PNIF]), exacerbations of chronic rhinosinusitis or asthma (defined as episodes of increased symptoms warranting additional treatment with antibiotics or systemic steroids), and adverse events.

## 2. Surgical approach

- 25     Sharma (2014) published a Cochrane review comparing the effectiveness of simple polyp surgery versus more extensive surgical approaches in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The date of the search was 20 February 2014. Randomised and quasi-randomised controlled trials in patients over 16 years of age with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, who have failed a course of medical management and who have not previously undergone any previous  
30     surgical intervention for their nasal disease were considered. Studies compared nasal polypectomy with more extensive sinus surgery in this patient cohort. Sharma identified no trials meeting the inclusion criteria.

- 35     Zhang (2020) investigated the long-term clinical outcomes of extended surgical strategies for patients with recurrent CRSwNP and asthma. This Chinese single-center open-label RCT randomized 81 patients to functional endoscopic sinus surgery (FESS), radical endoscopic sinus surgery (RESS), or RESS+draf3 (N=27 each). Baseline, 1-year, 3-year, and 5-year follow-up data were compared among the groups. The primary outcome was recurrence. Secondary outcomes included Visual analogue scale of symptoms, sinus-specific quality of life and  
40     postoperative endoscopic results.

## 3. Revision surgery

No studies were included in the analysis of the literature.

45

## Results

### 1. Surgical versus non-surgical treatment

Results are presented per outcome measure. Data are presented as mean (SD).

50

*Quality of life (critical outcome)*

Disease-related quality of life was assessed with the SNOT22 score by Lourijsen (2022). At 12 months, a SNOT22- score of 27.9 (20.2) in the ESS plus medical therapy group and 31.1 (20.4) in the medical therapy only group was reported. The mean difference of -4.9 (95% confidence interval (CI) -9.4 to 0.4) was not considered clinically relevant.

5

Rimmer (2014) did not report a disease-related quality of life outcome measure but did report the general quality of life score 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). Two RCTs reported this outcome measure. Alobid (2015) reported at 12 months a mean difference of -1.4 (95% CI -5.0 to 2.2) for the physical component summary score, and 0.6 (95% CI -2.9 to 4.1) for the mental component scores. Effect sizes are negligible and correspond to a SMD of 0.07 and -0.15 respectively. Ragab (2004) reported no exact data but stated that the scores improved with surgical and medical treatment (P value < 0.01), except for the physical domain (P value > 0.05).

10

### 15 *Polyp score*

Polyp score was assessed by the polyp size score (0 to 3; 0= no polyps, 3= severe polyposis). In the systematic review by Rimmer (2014), two RCTs reported the outcome measure polyp score. Alobid (2015) reported a mean difference of -1.5 (95% CI -1.8 to -1.2) favoring ESS over systemic steroids. In addition, Ragab (2004) reported a mean difference of -2.3% (95% CI -17.4 to 12.8), favoring ESS plus topical steroid over antibiotics plus high-dose topical steroid. Clinical relevance could not be assessed, and results could not be pooled due to the heterogeneity of the studies.

20

Lourijsen (2022) assessed the outcome measure polyp score with the nasal polyp size scores (nasal polyp size is scored on a range of 0–8; each nasal cavity can be given a score of 0–4, where 0 is no polyps, 1 is polyps confined to the middle meatus, 2 is multiple polyps occupying the middle meatus, 3 is polyps extending beyond middle meatus, and 4 is polyps completely obstructing the nasal cavity) at baseline and at 12 months. At 1 year, a nasal polyp size score of 2.20 (2.04) for the ESS plus medical therapy group and 3.83 (2.52) for the medical therapy group was reported. The mean difference of -1.7 (95% CI -2.4 to -1.1) was considered clinically relevant.

25

30

### *Sense of smell/olfactory dysfunction*

Lourijsen (2022) reported olfactory performance using the Sniffin' Sticks identification test at baseline and at 12 months. At baseline and at 1 year approximately 70% en 50% of patients classified as anosmic, respectively.

35

In addition, sense of smell was reported as a VAS score (0-100) at baseline and at 12 months. At 1 year, a VAS score of 56.9 (38.2) for the ESS plus medical therapy group and 63.8 (36.6) for the medical therapy group was reported. The mean difference of -7.7 (95% CI -16.9 to 1.6) was not considered clinically relevant.

40

### *Adverse events*

Adverse events were reported by one study in the review by Rimmer (2014).

Lidlholdt (1997) reported five serious adverse events (4%), one of which was a peptic ulcer, but do not state which treatment group the patients were in.

In addition, Lourijsen (2014) reported three serious adverse events in the ESS plus medical therapy group and one in the medical therapy only group.

45

### 50 Level of evidence of the literature



5 The level of evidence regarding the outcome measure quality of life was based on a randomized controlled trial and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to LOW because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1) and because the confidence interval around the effect estimate crossed the lower limit of clinical relevance (imprecision, -1).

10 The level of evidence regarding the outcome measure polyp score was based on a randomized controlled trial and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to LOW because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding and incomplete outcome data, -2).

15 The level of evidence regarding the outcome measure sense of smell was based on a randomized controlled trial and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 2 levels to LOW because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); and because the confidence interval around the effect estimate crossed the lower limit of clinical relevance (imprecision, -1).

20 The level of evidence regarding the outcome measure adverse events was based on a randomized controlled trial and therefore started at high. The quality of evidence was downgraded by 3 levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, incomplete outcome data and selective reporting, -2) and due to the limited study population (imprecision, -1).

25 2. Surgical approach

Results are presented per outcome measure. Data are presented as median (IQR).

*Quality of life (critical outcome)*

30 Disease-related quality of life was assessed with the SNOT22 score. At 1 year, Zhang (2020) reported SNOT22 scores of 20 (15-25) in the RESS + draf3 group, 21 (18-24) in the RESS group and 30 (28-32) in the FESS group. The differences between FESS and the other approaches was considered clinically relevant, unlike the difference between RESS with or without draf3. At 3 years, the study reported 30 (25-35) in the RESS + draf3 group, 35 (27-43) in the RESS group and 33 (29-37) in the FESS group. Finally, at 5 years, SNOT22 scores were 40 (33-47) in the RESS + draf3 group, 46 (37-55) in the RESS group and 43 (39-47) in the FESS group. The differences in scores between the groups at 3 and 5 year follow-up were not considered clinically relevant.

*Polyp score*

40 The included study did not report polyp score, but did report the Lund-Kennedy nasal endoscopy score. At 1 year, Zhang (2020) reported scores of 6 (4-8) in the RESS + draf3 group, 6 (4-8) in the RESS group and 7 (6-8) in the FESS group. At 3 years, Lund-Kennedy scores were 11 (10-12) in the RESS + draf3 group, 10 (8-12) in the RESS group and 11 (9.5-12.5) in the FESS group. At 5 years finally, endoscopic scores were 14 (14-14) in the RESS + draf3 group, 14 (13-15) in the RESS group and 12 (10-14) in the FESS group. At all time points, the differences were not considered clinically relevant.

*Sense of smell/olfactory dysfunction*

50 Zhang (2020) reported sense of smell as a VAS score (0-10) before and after the operation. At 1 year, VAS scores were 3 (2-4) in the RESS + draf3 group, 3 (2-4) in the RESS group and 4 (2-6) in the FESS group. At 3 years, the scores were 6 (5-7) in the RESS + draf3 group, 5 (3-7) in the RESS group and 6 (5-7) in the FESS group. At 5 years follow-up, the study reported a VAS

of 7 (6-8) in the RESS + draf3 group, 7 (5-9) in the RESS group and 7 (6.8-7.2) in the FESS group. At all time points, the differences were not considered clinically relevant.

#### Revision surgery

5 Zhang (2020) stated that in cases where more than two courses of oral methylprednisolone combined with 3 months Clarithromycin usage did not control mucosal edema and inflammation (polyp score $\geq$ 2) and nasal symptoms (at least one symptom score $\geq$ 7, i.e. severe symptom), the decision for renewed surgery was made. The publication reported no revision surgery in any group within the first year. At 3 years, revision surgery had been performed in 10  
2/25 (8.0%) in the RESS + draf3 group, 0/23 (0%) in the RESS group and 10/26 (38.5%) in the FESS group. The differences between all procedures are considered clinically relevant. At 5 years follow-up, the study reported revision surgery in 4/25 (16.0%) patients in the RESS + draf3 group, 4/23 (17.4%) in the RESS group and 12/26 (45.2%) in the FESS group. The differences between FESS and the other approaches were considered clinically relevant

15

#### Adverse events

Zhang (2020) did not report adverse events.

#### Level of evidence of the literature

20 The level of evidence for all outcome measures was based on a randomized study and therefore started at high. For all outcomes, the quality of evidence was downgraded by 3 levels to VERY LOW because of study limitations (risk of bias due to lack of blinding, -1); because it was a single study and because of the limited study population (both imprecision, -2).

25

#### 3. Revision surgery

No studies were included in the analysis of the literature.

#### Level of evidence of the literature

30 Due to a lack of data, the evidence could not be graded.

### Conclusions

#### 1. Surgical versus non-surgical treatment

Critical outcome measure

<b>Low GRADE</b>	Surgery may result in little to no difference in <b>disease-related or general quality of life</b> on the short term (12 months) when compared with medical therapy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.  <i>Source: Rimmer, 2014; Lourijsen, 2022</i>
------------------	--

35

Important outcome measures

<b>Low GRADE</b>	Surgey may reduce the <b>polyp size score</b> when compared with medical therapy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.  <i>Source: Rimmer, 2014; Lourijsen, 2022</i>
------------------	---

<b>Low GRADE</b>	Surgery may result in little to no difference in <b>sense of smell</b> when compared with medical therapy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.  <i>Source: Lourijsen, 2022</i>
------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of surgery on <b>adverse events</b> when compared with medical therapy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.  <i>Source: Rimmer, 2014; Lourijsen, 2022</i>
-----------------------	---

## 2. Surgical approach

Critical outcome measure

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of extensive endoscopic sinus surgery on <b>disease-related quality of life</b> when compared with less extensive surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps <i>and asthma</i> undergoing repeated sinus surgery.  <i>Source: Zhang, 2020.</i>
-----------------------	---

## 5 Important outcome measures

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of extensive endoscopic sinus surgery on <b>Lund-Kennedy nasal endoscopy score</b> when compared with less extensive surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps <i>and asthma</i> undergoing repeated sinus surgery.  <i>Source: Zhang, 2020.</i>
-----------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of extensive endoscopic sinus surgery on <b>sense of smell</b> when compared with less extensive surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps <i>and asthma</i> undergoing repeated sinus surgery.  <i>Source: Zhang, 2020.</i>
-----------------------	--

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of extensive endoscopic sinus surgery on <b>revision surgery</b> when compared with less extensive surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps <i>and asthma</i> undergoing repeated sinus surgery.  <i>Source: Zhang, 2020.</i>
-----------------------	--

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of extensive endoscopic sinus surgery on <b>adverse events</b> when compared with less extensive surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps <i>and asthma</i> undergoing repeated sinus surgery.
-----------------	--

## 10 3. Revision surgery

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of revision surgery on <b>disease-related or general quality of life, nasal endoscopy score, sense of smell and adverse events</b> when compared with other treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment.
-----------------	--

## **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

#### *Chirurgie versus medicamenteus*

5 Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in uitkomsten tussen chirurgie en  
standaard zorg of placebo. Alle vergelijkingen uit gerandomiseerde studies tussen  
chirurgie en andere therapieën zijn meegenomen. Er werd een systematische review  
gevonden waarin vier gerandomiseerde studies werden beschreven en een  
gerandomiseerde studie die na de zoekdatum van het review was gepubliceerd (Rimmer,  
10 2014; Lourijsen, 2022). De studies konden niet worden gepoold door de heterogeniteit.  
Lourijsen (2022) beschreef de cruciale uitkomstmaat ziektegerelateerde kwaliteit van  
leven en de belangrijke uitkomstmaten reuk en poliepscore. De belangrijke uitkomstmaat  
complicaties werd door beide artikelen beschreven. Door beperkingen in de  
onderzoeksopzet (o.a. gebrek aan blinding, onvolledige uitkomstgegevens en selectieve  
15 rapportage) en de beperkte populatieomvang is de bewijskracht van het bewijs zeer laag.  
De literatuur kan daarom geen richting geven aan de besluitvorming. De aanbevelingen  
worden daarom gebaseerd op andere argumenten waaronder expert opinie, waar  
mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.

20 Indien adequate conservatieve behandeling onvoldoende effect heeft is FESS de volgende  
stap in behandeling (zie stroomdiagram). Het doel van chirurgie is zorgen voor een betere  
beluchting van de neusbijholten om zo de normale fysiologische mechanismen te  
herstellen. Daarnaast kan lokale therapie na chirurgisch ingrijpen beter op de juiste plek  
komen. De PolypESS trial (Lourijsen, 2022) heeft aangetoond dat er met chirurgie een  
25 grote winst kan worden behaald in de ziektecontrole bij primaire diffuse CRS met  
neuspoliepen. Tegelijkertijd werd ook de ziektecontrole in de medicamenteuze groep  
duidelijk beter. Dit is onder andere toe te schrijven aan het intensiveren van de  
medicamenteuze therapie, de effecten van inclusie in een trial (o.a. betere  
therapietrouw), en een hoger prednisongebruik in de medicamenteuze groep. Bovendien  
30 moet worden aangemerkt dat de resultaten op langere termijn (het protocol voorziet in  
een 2-jaars-analyse) nog niet bekend zijn. Op basis van deze bevindingen is de werkgroep  
van mening dat er een duidelijk plaats is voor chirurgie bij primaire diffuse CRS, als een  
periode van adequate medicamenteuze therapie, inclusief aandacht voor comorbiditeiten  
en therapietrouw, niet geleid heeft tot afdoende klachtencontrole.

35

#### *Uitgebreidheid van chirurgie*

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in uitkomsten tussen uitgebreide en  
beperkte neusbijholtechirurgie. Alle vergelijkingen uit gerandomiseerde studies tussen  
meer en minder uitgebreide operaties die relevant zijn voor de Nederlandse situatie zijn  
40 meegenomen. Er werd slechts één onderzoek gevonden met een beperkte relevantie voor  
de Nederlandse praktijk; immers het geheel verwijderen van sinusmucosa ('reboot'  
chirurgie of 'radicale chirurgie') is geen gangbare werkwijze. Dit onderzoek beschreef de  
cruciale uitkomstmaat ziektegerelateerde kwaliteit van leven en de belangrijke  
uitkomstmaten nasendoscopiescore, reuk en heroperatie. Complicaties werden niet  
45 gerapporteerd. Door beperkingen in de onderzoeksopzet (o.a. gebrek aan blinding) en  
de beperkte populatieomvang is de bewijskracht van het bewijs zeer laag. Bovendien  
bestaat de onderzochte populatie uit patiënten die allen al eerder geopereerd werden.  
De studie kan daarom geen richting geven aan de besluitvorming. De aanbevelingen

worden daarom gebaseerd op andere argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.

5 De werkgroep is van mening dat de uitgebreidheid van chirurgie gestuurd moet worden door de uitgebreidheid van ziekte. Het doel van neusbijholtenchirurgie is tweeledig:

- 1) Het verwijderen van (te) zieke mucosa (in het bijzonder poliepen).
- 2) Het toegankelijk maken van aangedane neusbijholten voor postoperatieve medicamenteuze behandeling (neusspoelen en intranasale corticosteroiden).

10 Voor de ziektecontrole op langere termijn is vooral doel 2) bepalend. Dientengevolge is het aannemelijk dat in het bijzonder bij primaire diffuse type 2 CRS, meestal fenotypisch geduid als CRSwNP, uitgebreidere chirurgie zou kunnen bijdragen aan een beter dan wel langduriger effect van een operatie. Het is in de klinische praktijk verdedigbaar om bij een

15 primaire FESS een infundibulotomie en anterieure ethmoidectomie te verrichten mits deze dan ook volledig worden uitgevoerd. Het ‘prikken’ van enkele ‘gaatjes’ in de processus uncinatus en bulla ethmoidalis volstaan hier niet bij, zeker omdat ze niet bijdragen aan een beter bereikbare/ spoelbare holte. Hetzelfde geldt voor enkel een poliepectomie. Derhalve is het – geleid door de uitgebreidheid van ziekte – evenzo

20 verdedigbaar om primair ook het posterieure ethmoid open te leggen, het sphenoid indien aangedaan en de sinus frontalis middels een draf IIa. Uitgebreidere frontalisbenaderingen zijn niet snel geïndiceerd en zouden alleen in centra uitgevoerd moeten worden waar er daarmee ook ervaring is.

Op het moment van schrijven van deze module loopt er een RCT waarin een beperkte en meer uitgebreide FESS voor patiënten met CRSwNP vergeleken worden (protocol Lilja, 25 2021). De resultaten van deze studie zullen zeker verder licht werpen op bovenstaande.

Tot slot is de werkgroep van mening dat er momenteel te weinig bewijs is voor ‘agressieve’ chirurgie/ ‘reboot’ chirurgie. De werkgroep maakt zich zorgen over de 30 bijkomende littekenvorming, synechievorming, en functionele schade aan de neus/reuk. Dit wordt dan ook afgeraden.

#### *Revisiechirurgie*

Er is literatuuronderzoek verricht naar de gunstige en ongunstige effecten van chirurgie ten opzichte van standaardzorg, uitgebreide versus beperkte chirurgie en revisiechirurgie 35 versus medicamenteuze behandeling. Voor deze laatste vraag zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden. Gezien de beperkte opbrengst bij de andere deelvragen is besloten niet systematisch verder te zoeken naar observationele data. De literatuur kan daardoor geen richting geven aan de besluitvorming. De aanbevelingen worden daarom gebaseerd op andere argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd 40 met (indirecte) literatuur.

Zoals hierboven beschreven is de werkgroep van mening dat neusbijholtenchirurgie bij CRS:

- 45 1) Ingezet kan worden als adequate medicamenteuze therapie onvoldoende klachtencontrole geeft
- 2) Ingezet kan worden als comorbiditeiten behandeld worden en therapietrouw is geoptimaliseerd
- 3) Qua uitgebreidheid de uitgebreidheid van de ziekte zou moeten volgen

Precies deze gedachtegang kan ook voor revisiechirurgie worden gevolgd. Natuurlijk rijst wel de vraag waarom de eerdere chirurgische behandeling niet geleid heeft tot afdoende ziektecontrole en of dit bij hernieuwde (uitgebreidere) chirurgie wel te verwachten is. Bij

5 de indicatiestelling tot revisiechirurgie moet er voor dit onderwerp expliciet aandacht zijn. Mogelijk is de eerdere chirurgische interventie niet uitgebreid genoeg geweest. Indien dan uitgebreidere chirurgie aangewezen lijkt, maar niet voldoende beheerst wordt, kan dit ook een verwijzing naar een meer ervaren collega of centrum rechtvaardigen.

#### 10 Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Het is belangrijk om de patiënt goed te informeren over de behandelopties en de bijbehorende risico's van chirurgie te bespreken. Het doel van chirurgie is klachtenreductie voor de patiënt. Ook moet de patiënt geïnformeerd worden over het te verwachten resultaat en de herstelperiode. Niet opereren is altijd een valide optie bij

15 (ongecomplieerde) CRS.

Voor patiënten is het ondergaan van meer uitgebreide neusbijholtenchirurgie (afgezien van uitgebreide frontalisbenaderingen) niet van invloed op de postoperatieve belasting. Ook de toename in snijtijd is relatief beperkt. De rationale van "uitgebreidheid van ziekte bepaalt uitgebreidheid van chirurgie" is goed uit te leggen aan patiënten en de kans dat

20 hiermee de ziekte beter onder controle kan komen is een plausibel argument voor uitgebreidere dan wel revisiechirurgie waar nodig.

#### Kosten (middelenbeslag)

De kosten van chirurgische behandeling zijn hoger dan de standaard conservatieve therapie, maar deze zijn gerechtvaardigd voor patiënten bij wie eerdere behandelingen onvoldoende tot aanvaardbare reductie van klachten leiden. Bovendien is de winst voor de patiënt en de samenleving potentieel hoog aangezien de maatschappelijke kosten van (ongecontroleerde) CRS hoog zijn. Uitgebreider opereren in de neusbijholten is alleen van invloed op langere snijtijd. Dit heeft een beperkte invloed op de kosten.

30

#### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De haalbaarheid van de adviezen wordt beïnvloed door het gebrek aan goede literatuur en de neiging om de gangbare praktijk als 'normaal' en 'afdoende' te beschouwen (algemene weerstand tegen verandering). Tegelijkertijd zijn er geen hoge praktische drempels om de adviezen in de praktijk te brengen.

35

De aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de adviezen zijn ook sterk afhankelijk van goede voorlichting en samen beslissen. De patiënt moet goed geïnformeerd worden over de risico's van chirurgisch ingrijpen en het te verwachte resultaat. Daarnaast moet de

40 patiënt geïnformeerd worden over het bewijs en de afwegingen voor chirurgisch ingrijpen. Het is belangrijk om in deze overweging de verschillende typen chronische rhinosinusitis en eventuele anatomische varianten in overweging te nemen. Het is belangrijk dat patiënten therapietrouw zijn in de nabehandeling om het maximale resultaat van de chirurgie te hebben. Goede voorlichting is hierbij essentieel. Ook de

45 afweging voor meer of minder uitgebreide chirurgie dient met de patiënt besproken te worden.

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

5 Bij overwegend gebrek aan bewijs is het moeilijk om een krachtige aanbeveling te schrijven. De rol van chirurgie staat voor de werkgroep vast, maar een vast moment of gouden standaard is moeilijk te geven. Wel is duidelijk, met het oog op kosten en risico's, dat een adequate medicamenteuze behandeling altijd eerst geprobeerd moet zijn (zie stroomdiagram). Daarnaast kan ten aanzien van uitgebreidheid van chirurgie en eventuele revisiechirurgie het adagium van "uitgebreidheid van ziekte bepaalt uitgebreidheid van chirurgie" toch op rationele grond sterk worden geponeerd.

### Aanbevelingen

#### 10 *Chirurgie versus medicamenteus*

Overweeg chirurgie bij patiënten met CRS met onvoldoende ziektecontrole ondanks adequate medicamenteuze therapie (zie stroomdiagram).

Bespreek preoperatief het belang van postoperatieve medicamenteuze behandeling en therapietrouw.

#### *Uitgebreidheid van chirurgie*

Bepaal bij de indicatiestelling voor neusbijholtenchirurgie de uitgebreidheid van de voorgenomen operatie aan de hand van de uitgebreidheid van ziekte:

- behandel bij lokale CRS enkel de aangedane neusbijholte;
- kies bij diffuse CRS een benadering die ervoor zorgt dat er nadien een goed spoelbare holte ontstaat;
- verricht bij een eerste operatie voor diffuse CRS op zijn minst een infundibulotomie en anterieure ethmoidectomie, al of niet aangevuld met een posterieure ethmoidectomie, sphenotomie of draf IIa op geleide van de uitgebreidheid van ziekte.

Verricht geen 'agressieve' chirurgie waarbij alle slijmvlies verwijderd wordt ('reboot').

#### *Revisie chirurgie*

Controleer bij de indicatiestelling voor revisiechirurgie:

- de behandeling van eventuele comorbiditeiten;
- de therapietrouw van patiënt;
- de uitgebreidheid van de voorgenomen revisieoperatie in relatie tot de uitgebreidheid van de ziekte;
- of (postoperatief veranderde) anatomie een risico vormt op complicaties;
- of de benodigde operatie een verwijzing naar een meer ervaren collega of centrum vereist.

15

### Literatuur

Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, Smith TL. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Dec;7(12):1149-1155. doi: 10.1002/alr.22028. Epub 2017 Oct 20. PMID: 29053911; PMCID: PMC5716928.

20

Lilja MJ, Virkkula P, Hammarén-Malmi S, Laulajainen-Hongisto A, Hafrén L, Kauppi P, Sahlman J, Fokkens WJ, Reitsma S, Toppila-Salmi SK. The extent of endoscopic sinus surgery in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (AirGOs Operative). *Rhinol Online.* 2021 Jun 23;4:154-60.

- 5      Lourijssen ES, Reitsma S, Vleming M, Hannink G, Adriaansen GFJPM, Cornet ME, Hoven DR, Videler WJM, Bretschneider JH, Reinartz SM, Rovers MM, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Apr;10(4):337-346. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35012708.
- 10     Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD006991. doi: 10.1002/14651858.CD006991.pub2. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25437000.
- 10     Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;(11):CD006990. doi: 10.1002/14651858.CD006990.pub2. PMID: 25410644.
- 15     Zhang L, Zhang Y, Gao Y, Wang K, Lou H, Meng Y, Wang C. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):126-135. doi: 10.4193/Rhin19.184. PMID: 31904028.



## Bijlagen bij hoofdstuk Chirurgie bij CRS

### Evidence tables

5

Research question: 1. What are the benefits and harms of surgical treatment compared with no non-surgical treatment in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps?

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rimmer, 2014  [individuele studie karakteristieken deduced from Rimmer, 2014]  PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Literature search up to February 2014</i>  A: Alobid, 2005 B: Lildholdt, 1988 C: Lildholdt, 1997 D: Ragab, 2004  <u>Study design:</u> RCT  <u>Setting and Country:</u> A: university hospital otorhinolaryngology clinic (Barcelona, Spain) B: 4 otorhinolaryngology clinics (Denmark) C: hospital otorhinolaryngology outpatient clinic or specialty private practice (Sweden) D: rhinology clinics at	Inclusion criteria SR: -RCTs -Patients over 16 year with bilateral nasal polyps confirmed by direct visualisation (preferably, but not exclusively, with an endoscope).  Exclusion criteria SR: - 'split-nose' studies - patients under 16 and patients undergoing revision surgery. - patients with known malignancy and those unilateral polyps shown to be inverting papillomas.  <i>4 studies included</i>	Describe intervention:  A: endoscopic polypectomy and ESS followed by topical steroid spray for 1 year B: removal of visible polyps under local anaesthesia then topical beclomethasone dipropionate spray 100 µg twice daily for 1 year C: snare polypectomy under local anaesthetic in addition to 400 µg topical budesonide daily D: n = 45 CRS participants of which 19 had nasal polyps: ESS then a 2-week course of twice daily erythromycin 500 mg, Dexamethasone (DRS) and alkaline nasal douche, followed by a 3-month course of twice daily 100 µg fluticasone propionate intranasal spray into each nostril and alkaline nasal douche. After that, the	Describe control:  A: tapering dose of oral prednisolone for 14 days followed by topical steroid spray for 1 year B: single dose of 2 ml suspension of beclomethasone dipropionate and intramuscular dose of beclomethasone disodium phosphate (Diprosan) then topical beclomethasone dipropionate spray 100 µg twice daily for 1 year C: single intramuscular injection of betamethasone in addition to 400 µg topical budesonide daily D: n = 45 CRS participants of which 16 had nasal polyps: 12-week course of erythromycin (500 mg twice daily for 2 weeks, then 250 mg twice daily for 10 weeks), alkaline nasal douche and intranasal corticosteroid;	<u>End-point of follow-up:</u>  A: 12 months B: 12 months C: 12 months D: 12 months  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control)  A: 14 patients, unclear which groups B: Not reported C: Not reported D: 11 patients (4/7)	<u>PROMs</u> SF-36, mean difference (95% CI) A: -1.4 (-5.0 to 2.2) for physical and 0.3 (-2.9 to 4.1) for the mental component scores B: Not reported C: Not reported D: Actual results not reported; only stated that there were no statistically significant differences between group  <u>Polyp score</u> Polyp size score and endoscopic score (0 to 3), mean difference (95% CI) A: -1.5 (-1.8 to -1.2) B: Not reported C: Not reported D: -2.3 (-17.4 to 12.8)  <u>(Loss of) smell</u> Proportion of patients "expressing intact smell", risk ratio (95% CI) A: Not reported B: 0.96 (0.71 to 1.31) C: Not reported D: Not reported  Semi-quantitative smell test A: Not reported B: Not reported	<u>Author's conclusion:</u> The evidence relating to the effectiveness of different types of surgery versus medical treatment for adults with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is of very low quality. The evidence does not show that one treatment is better than another in terms of patient-reported symptom scores and quality of life measurements. The one positive finding from amongst the several studies examining a number of different comparisons must be treated with appropriate caution, in particular when the clinical significance of the measure is uncertain. As the overall evidence is of very low quality (serious methodological limitations, reporting bias, indirectness and imprecision) and insufficient

single hospital (London, UK)	<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p> <p>non-commercial</p>	<p><u>Importan t patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u></p> <p>A: 109 patients, 50.1 ± 1.4 years</p> <p>B: 53 patients, age unclear</p> <p>C: 34 patients, &gt;18 years</p> <p>D: 90 patients, 43 years</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: 74 M/35 F</p> <p>B: 40 M/13 F</p> <p>C: not indicated</p> <p>D: 45 M/45 F</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>medical treatment was tailored to the symptoms, which comprised a topical corticosteroid spray in most instances</p>	<p>participants with nasal polyps received a 12-week course of fluticasone propionate drops (400 µg twice daily into each nostril). In addition, 3 participants with polyps were prescribed a 9-day course of oral prednisolone tablets (30 mg for 3 days, 20 mg for 3 days, and 10 mg for 3 days) after failure of the above regimen to control their manifestations. After that, medical treatment was tailored to the symptoms</p>	<p>C: surgical versus medical groups not reported separately, exact data not given</p> <p>D: Not reported</p> <p><u>Adverse events</u></p> <p>Effect measure: RR, RD, mean difference [95% CI]:</p> <p>A: Not reported</p> <p>B: Not reported</p> <p>C: 5 patients (4%), not stated which group</p> <p>D: Not reported</p>	<p>to draw firm conclusions, further research to investigate this problem, which has significant implications for quality of life and healthcare service usage, is justified.</p>
------------------------------	---	--	---	---	--	---

**Research question: 2. What are the benefits and harms of an extensive surgical approach compared with a less extensive surgical approach in endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps?**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zhang, 2020  NCT 03878355	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting and country: Single center, China</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was supported by grants from the program for National Key R&amp;D Program of China (2016YFC090520, 0,</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <p>patients with bilateral CRSwNP scheduled to undergo endoscopic sinus surgery between January 1, 2010 and October 31, 2013. Having had at least 1 previous sinus surgery (FESS, full maxillary antrostomy, ethmoidectomy</p>	<p>1. Radical endoscopic sinus Surgery (RESS) + endoscopic modified Lothrop procedure (Draf 3)</p> <p>2. RESS</p> <p>RESS was undertaken using "full-house FESS (FHF)" approach, and involved</p>	<p>Functional endoscopic sinus surgery (FESS)</p> <p>FESS was performed using the Messerklinger technique, and involved full maxillary antrostomy, ethmoidectomy, sphenoidotomy and frontal sinusotomy,</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 5 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> RESS+Draf3: 2/27 (7%) RESS: 4/27 (15%) FESS: 1/27 (4%) "Due to nonadherence"</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u></p>	<p>Values are median (IQR)</p> <p>Reported P-value is between I and C</p> <p><u>PROMs</u></p> <p>SNOT-22, median (IQR)</p> <p>1 year RESS+Draf3: 20 (15-25)</p> <p>P&lt;0.001</p>	<p>Authors' conclusions: We concluded that on the premise of continuous medication, radical surgery could prolong time to recurrence,</p>

	<p>2018YFC0116801), the National Natural Science Foundation of China (81570895, 81420108009, 81400444, 81870698, and 81630023), Changjiang Scholars and Innovative Research Team (IRT13082), the Special Fund of Capital Health Development (2011-1017-06,2011-1017-02), the Special Fund of Sanitation Elite Reconstruction of Beijing (2009-2-007), Beijing Municipal Administration of Hospitals' Mission Plan (SML20150203), Capital Citizenry Health Program (z161100000116062), and Beijing Municipal Administration of Hospitals' Yangfan Plan (XMLX201816). The authors state that they have no conflict of interest.</p>	<p>my, sphenoidotomy and frontal sinusotomy, but with the middle turbinate [MT] preservation), "good gasification" of the frontal sinus (i.e a developed frontal ostium with anterior posterior diameter <math>\geq 10</math> mm,) with concomitant asthma</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Complicated frontal sinus mucocele or tumor to warrant a successful Draf 3, unilateral disease, allergic fungal rhinosinusitis, antrochoanal polyps, or cysts, and treated with antibiotics or corticosteroids within a 4-week period before enrollment.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention RESS+Draf3: 27 Intervention RESS: 27 Control FESS: 27</p> <p><u>Important prognostic factors:</u> <i>Age, mean <math>\pm</math> SD:</i> RESS+Draf3: <math>47.30 \pm 11.03</math> RESS: <math>41.37 \pm 12.76</math> FESS: <math>44.56 \pm 11.23</math></p>	<p>complete removal of all NPs along with full maxillary antrostomy, total ethmoidectomy, wide sphenoidotomy, and a Draf 2A frontal sinusotomy. Moreover, the bilateral inferior two-thirds of MTs were resected. The Draf 3 frontal drillout procedure was performed with resection of the superior nasal septum, central frontal sinus floor, and frontal beak region, resulting in a wide, patent, oval-shaped, common frontal sinus neo-ostium. The unaffected mucosa-sparing approach was adopted for all 3 surgical procedures.</p>	<p>but with MT preservation.</p>	<p>Not specified</p>	<p>RESS: 21 (18-24) P=0.002 FESS: 30 (28-32)</p> <p><i>3 year</i> RESS+Draf3: 30 (25-35) P=NS RESS: 35 (27-43) P=NS FESS: 33 (29-37)</p> <p><i>5 year</i> RESS+Draf3: 40 (33-47) P=NS RESS: 46 (37-55) P=NS FESS: 43 (39-47)</p> <p><u>Polyp score</u> Lund-Kennedy endoscopic score, median (IQR) <i>1 year</i> RESS+Draf3: 6 (4-8) P= NS RESS: 6 (4-8) P= NS FESS: 7 (6-8)</p> <p><i>3 year</i> RESS+Draf3: 11 (10-12) P= NS RESS: 10 (8-12) P= NS FESS: 11 (9.5-12.5)</p> <p><i>5 year</i> RESS+Draf3: 14 (14-14) P= NS RESS: 14 (13-15) P= NS FESS: 12 (10-14)</p> <p><u>(Loss of) smell</u></p>	<p>improve olfaction, rhinorrhea, and QoL in the short-term. The combination with Draf 3 did not improve the outcomes obtained with RESS alone.</p>
--	---	--	---	----------------------------------	----------------------	--	---

		<p><i>Sex:</i>  <i>RESS+Draf3:</i>  70% male  <i>RESS:</i> 52% male  <i>FESS:</i> 56% male</p> <p><i>SNOT-22, median (IQR)</i>  <i>RESS+Draf3:</i>  64.0 (54.0–75.0)  <i>RESS:</i> 65.0 (57.0–68.0)  <i>FESS:</i> 64.0 (61.0–67.0)</p> <p>Groups were comparable at baseline.</p>				(VAS 0-10) 1 year <i>RESS+Draf3:</i> 3 (2-4) P=0.01 <i>RESS:</i> 3 (2-4) P=0.01 <i>FESS:</i> 4 (2-6) 3 year <i>RESS+Draf3:</i> 6 (5-7) P=NS <i>RESS:</i> 5 (3-7) P=NS <i>FESS:</i> 6 (5-7) 5 year <i>RESS+Draf3:</i> 7 (6-8) P= NS <i>RESS:</i> 7 (5-9) P= NS <i>FESS:</i> 7 (6.8-7.2) <u>Adverse events</u> Not reported	
						<u>Recurrence</u> Recurrence rate 1 year <i>RESS+Draf3:</i> 16/27 (59.3%) <i>RESS:</i> 17/27 (63.0%) <i>FESS:</i> 24/27 (88.9%) P= 0.03 3 year <i>RESS+Draf3:</i> 24/25 (96.0%) <i>RESS:</i> 22/23 (95.6%) <i>FESS:</i> 25/26 (96.1%) P>0.99 5 year <i>RESS+Draf3:</i> 24/25 (96.0%)	

						<p>RESS: 22/23 (95.6%) FESS: 25/26 (96.1%) P&gt;0.99</p> <p>Revision surgery 1 year RESS+Dra f3: 0/27 (0%) RESS: 0/27 (0%) FESS: 0/27 (0%)</p> <p>3 year RESS+Dra f3: 2/25 (8.0%) RESS: 0/23 (0%) FESS: 10/26 (38.5%) P=&lt;0.001</p> <p>5 year RESS+Dra f3: 4/25 (16.0%) RESS: 4/23 (17.4%) FESS: 12/26 (45.2%) P= 0.02</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Research question: 3. What are the benefits and harms of revision surgery compared with non-surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment?

N/A

5

### Risk of bias tables

Research question: 1. What are the benefits and harms of surgical treatment compared with no non-surgical treatment in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps?

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Rimmer, 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

Study reference (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?  Were patients blinded?  Were healthcare providers blinded?  Were data collectors blinded?  Were outcome assessors blinded?  Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure
Lourijssen, 2022	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no  Reason: Participants were randomly assigned (1:1) to either ESS plus medical therapy or	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely no  Reason: Because of the nature of the study intervention, no masking could be applied for the study team, otorhinolaryngologists, or patients.	Probably yes  Reason: At 12 months of follow-up, 103 patients in each of the ESS plus medical therapy	Probably yes  Reason: all outcome measures are reported	Probably yes  Reason: No other problems noted,	<b>Some concerns</b>

	medical therapy. Randomisation was done using computer-generated codes (ALEA software version 2.2 and 16), in block sizes of six, stratified by study centre.			group and in the medical therapy group were assessable			
--	---	--	--	--	--	--	--

**Research question: 2. What are the benefits and harms of an extensive surgical approach compared with a less extensive surgical approach in endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps?**

Study reference  (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated?	Was the allocation adequately concealed?	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented?  Were patients blinded?  Were healthcare providers blinded?  Were data collectors blinded?  Were outcome assessors blinded?  Were data analysts blinded?	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent?	Are reports of the study free of selective outcome reporting?	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?	Overall risk of bias if applicable/necessary, per outcome measure
	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	<b>LOW</b> Some concerns <b>HIGH</b>
Zhang, 2020	Probably yes;  Reason: Randomization was performed in sets of three consecutive patients (i.e. in a ratio of 1:1:1) according to a computer-	No information	<b>Probably no;</b>  Reason: blinding of patients and health care providers not reported. Trial describes as open-label. To avoid potential bias by the	Probably yes;  Reason: Loss to follow-up was infrequent and similar between the intervention and control	Definitely yes;  Reason: All relevant outcomes defined in the trial information were reported	Probably yes;  Reason: No other problems noted, but information about study design and outcome definitions is limited	<b>Some concerns</b>

	generated randomization code		surgeon performing the initial endoscopic surgery, a second rhinology specialist independently assessed the clinical outcomes	groups at 1 and 3 year follow-up. At 5 year follow-up, loss was not similar between the groups.			
--	------------------------------	--	---	---	--	--	--

5 **Research question: 3. What are the benefits and harms of revision surgery compared with non-surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment?**

N/A

### Table of excluded studies

10 **Research question: 1. What are the benefits and harms of surgical treatment compared with no non-surgical treatment in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps?**

Reference	Reason for exclusion
Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, 10-12 July 2021. Allergy. 2021 Nov;76 Suppl 110:5-661. doi: 10.1111/all.15093. PMID: 34783029.	Wrong study design
Alakärppä AI, Koskenkorva TJ, Koivunen PT, Alho OP. Quality of life before and after sinonasal surgery: a population-based matched cohort study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Feb;274(2):795-802. doi: 10.1007/s00405-016-4272-2. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27554663.	Wrong study design
Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, Durham SR, Cornet ME, Kariyawasam HH, Gilbert J, Austin D, Maxwell AC, Marshall RP, Fokkens WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2017 Oct;140(4):1024-1031.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687232.	Wrong study design
Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, Bemanian MH, Atighechi S, Karimi G, Halvani A, Behniafard N, Baradaranfar A, Meybodi TE. Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Feb;271(2):311-6. doi: 10.1007/s00405-013-2553-6. Epub 2013 May 23. PMID: 23700266.	Wrong study design
Bhattacharyya N, Harvey RJ, Rosenfeld RM. Cochrane Corner: Extracts from The Cochrane Library: Interventions for Chronic Rhinosinusitis with Polyps. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Sep;153(3):315-9.	Wrong study design



doi: 10.1177/0194599815594375. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26183523.	
de Bruin RJ, Hage R, van der Zaag-Loonen H, van Benthem PP. Rapid review: sinonasal surgery vs. medical therapy for asthma in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2016 Sep;273(9):2295-304. doi: 10.1007/s00405-015-3674-x. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26133916.	Wrong study design
Georgalas C, Cornet M, Adriaensen G, Reinartz S, Holland C, Prokopakis E, Fokkens W. Evidence-based surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. <i>Curr Allergy Asthma Rep.</i> 2014 Apr;14(4):427. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7. PMID: 24557748.	Wrong study design: narrative review
Kaski HM, Alakärppä A, Lantto U, Laajala A, Tokola P, Penna T, Ohtonen P, Alho OP. Endoscopic sinus surgery (ESS) to change quality of life for adults with recurrent rhinosinusitis: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials.</i> 2021 Sep 8;22(1):606. doi: 10.1186/s13063-021-05576-z. PMID: 34496924; PMCID: PMC8424164.	Wrong study design: protocol
Lourijsen ES, de Borgie CA, Vleming M, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials.</i> 2017 Jan 23;18(1):39. doi: 10.1186/s13063-016-1728-z. PMID: 28114954; PMCID: PMC5259992.	Wrong study design: protocol
Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2017 Feb;7(2):119-127. doi: 10.1002/alr.21872. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27863163.	Only observational studies included
RAFFAT, S., MUSTAFA, N. A., ASLAM, U., ALI, M. M., KHAN, G. D., & IQBAL, J. (2021). Comparison of Endoscopic Sinus Surgery and Continued Medical Treatment Therapy for patients with Refractory Chronic Rhinosinusitis. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> , 15(9), 2285-2288.	<20 patients per study arm
Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frendø M, von Buchwald C. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. <i>Am J Rhinol Allergy.</i> 2015 May-Jun;29(3):193-201. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4178. PMID: 25975250.	Wrong population
Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and	Wrong population

immunodeficiency: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Feb;11(2):162-173. doi: 10.1002/alr.22647. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668102.	
Yim MT, Smith KA, Alt JA, Orlandi RR. The value of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Jan 23;6(1):58-63. doi: 10.1002/liv2.523. PMID: 33614930; PMCID: PMC7883602.	No meta-analyses performed
Yousefi J, Madarshahi H, Akhavan A, Taheri A, Saeedi M, Bagherihagh A, Hosseini MA, Khosravi MH. Effect of ESS on Olfactory Threshold of Patients with CRS without Nasal Polyps. Int Tinnitus J. 2018 Jun 1;22(1):89-92. doi: 10.5935/0946-5448.20180015. PMID: 29993224.	<20 patients per study arm

**Research question: 2. What are the benefits and harms of an extensive surgical approach compared with a less extensive surgical approach in endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps?**

Reference	Reason for exclusion
Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, Fastenberg J, Akbar NA, Fried MP, Fang CH. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018 May;8(5):605-613. doi: 10.1002/alr.22055. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29210504.	Wrong comparison
Ahmed J, Pal S, Hopkins C, Jayaraj S. Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD008515. doi: 10.1002/14651858.CD008515.pub2. PMID: 21735433.	Wrong comparison
Alekseenko S, Karpischenko S. Comparative analysis of the outcome of external and endoscopic frontal sinus surgery in children. Acta Otolaryngol. 2020 Aug;140(8):687-692. doi: 10.1080/00016489.2020.1752932. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32340519.	Wrong population
Delarestaghi MM, Rajaeih S, Firouzabadi FD, Jamali M, Roomiani M, Firouzabadi MD, Memari F, Jahandideh H. Evaluation of the effect of endoscopic partial middle turbinectomy surgery on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinology. 2020 Jun 1;58(3):208-212. doi: 10.4193/Rhin19.258. PMID: 32441709.	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Hathorn IF, Pace-Asciak P, Habib AR, Sunkaraneni V, Javer AR. Randomized controlled trial: hybrid technique using balloon dilation of the frontal sinus drainage pathway. Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Feb;5(2):167-73. doi: 10.1002/alr.21432. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25360863.	Wrong comparison
Hudon MA, Wright ED, Fortin-Pellerin E, Bussieres M. Resection versus preservation of the middle turbinate	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice

in surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a randomized controlled trial. <i>J Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2018 Nov 8;47(1):67. doi: 10.1186/s40463-018-0313-8. PMID: 30409178; PMCID: PMC6225688.	
Khalil HS, Nunez DA. Functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2006 Jul 19;(3):CD004458. doi: 10.1002/14651858.CD004458.pub2. PMID: 16856048.	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Krishna Santosh B, N Samara Simha Reddy. A Randomized Control Trial of Partial Middle Turbinate Resection in Functional Endoscopic Sinus Surgery. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development - Volume 6, Issue 3, pp. 238-242.</i> doi: 10.5958/0976-5506.2015.00173.4	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Roy M, Lade H. Functional Endoscopic Sinus Surgery of Nasal Polyposis: The Vexing Question of Whether to Resect or Preserve Middle Turbinate. <i>Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2019 Nov;71(Suppl 3):2025-2030. doi: 10.1007/s12070-018-1450-0. Epub 2018 Jul 14. PMID: 31763287; PMCID: PMC6848682.	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Shen B, Liu LT, Liu D, Guo QY, Dong P. Comparison of different surgical approaches of functional endoscopic sinus surgery on patients with chronic rhinosinusitis. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2014 Jun 15;7(6):1585-91. PMID: 25035783; PMCID: PMC4100969.	Wrong study design
Su B, Han Q, Xi X, Zhou Z. Effect of modified endoscopic sinus surgery combined with middle turbinate resection on olfactory function and stress response in patients with refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Am J Transl Res.</i> 2022 Feb 15;14(2):1279-1287. PMID: 35273729; PMCID: PMC8902553.	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Tomoum MO, ElSheikh MN, ElBasty H, Hagra MA, El-Naggar A. Anterior part middle turbinoplasty in endoscopic sinus surgery: a randomized controlled study. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2022 May;279(5):2465-2471. doi: 10.1007/s00405-021-07053-4. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34453573.	Technique(s) not relevant for Dutch clinical practice
Wang YP, Shen PH, Hsieh LC, Wormald PJ. Free mucosal grafts and anterior pedicled flaps to prevent ostium restenosis after endoscopic modified Lothrop (frontal drillout) procedure: a randomized, controlled study. <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2019 Nov;9(11):1387-1394. doi: 10.1002/alr.22416. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31550080.	Wrong comparison

**Research question: 3. What are the benefits and harms of revision surgery compared with non-surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment?**

Reference	Reason for exclusion
-----------	----------------------

Abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, 10-12 July 2021. <i>Allergy</i> . 2021 Nov;76 Suppl 110:5-661. doi: 10.1111/all.15093. PMID: 34783029.	Wrong study design
Alakärppä AI, Koskenkorva TJ, Koivunen PT, Alho OP. Quality of life before and after sinonasal surgery: a population-based matched cohort study. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2017 Feb;274(2):795-802. doi: 10.1007/s00405-016-4272-2. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27554663.	Wrong study design
Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, Durham SR, Cornet ME, Kariyawasam HH, Gilbert J, Austin D, Maxwell AC, Marshall RP, Fokkens WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2017 Oct;140(4):1024-1031.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687232.	Wrong study design
Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, Bemanian MH, Atighechi S, Karimi G, Halvani A, Behniafard N, Baradaranfar A, Meybodi TE. Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2014 Feb;271(2):311-6. doi: 10.1007/s00405-013-2553-6. Epub 2013 May 23. PMID: 23700266.	Wrong study design
Bhattacharyya N, Harvey RJ, Rosenfeld RM. Cochrane Corner: Extracts from The Cochrane Library: Interventions for Chronic Rhinosinusitis with Polyps. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2015 Sep;153(3):315-9. doi: 10.1177/0194599815594375. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26183523.	Wrong study design
de Bruin RJ, Hage R, van der Zaag-Loonen H, van Benthem PP. Rapid review: sinonasal surgery vs. medical therapy for asthma in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2016 Sep;273(9):2295-304. doi: 10.1007/s00405-015-3674-x. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26133916.	Wrong study design
Georgalas C, Cornet M, Adriaensen G, Reinartz S, Holland C, Prokopakis E, Fokkens W. Evidence-based surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. <i>Curr Allergy Asthma Rep</i> . 2014 Apr;14(4):427. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7. PMID: 24557748.	Wrong study design: narrative review
Kaski HM, Alakärppä A, Lantto U, Laajala A, Tokola P, Penna T, Ohtonen P, Alho OP. Endoscopic sinus surgery (ESS) to change quality of life for adults with recurrent rhinosinusitis: study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2021 Sep	Wrong study design: protocol

8;22(1):606. doi: 10.1186/s13063-021-05576-z. PMID: 34496924; PMCID: PMC8424164.	
Lourijsen ES, de Borgie CA, Vleming M, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. <i>Trials</i> . 2017 Jan 23;18(1):39. doi: 10.1186/s13063-016-1728-z. PMID: 28114954; PMCID: PMC5259992.	Wrong study design: protocol
Lourijsen ES, Reitsma S, Vleming M, Hannink G, Adriaensen GFJPM, Cornet ME, Hoven DR, Videler WJM, Bretschneider JH, Reinartz SM, Rovers MM, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i> . 2022 Apr;10(4):337-346. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00457-4. Epub 2022 Jan 7. PMID: 35012708.	Wrong comparison
Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2017 Feb;7(2):119-127. doi: 10.1002/alr.21872. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27863163.	Only observational studies included
RAFFAT, S., MUSTAFA, N. A., ASLAM, U., ALI, M. M., KHAN, G. D., & IQBAL, J. (2021). Comparison of Endoscopic Sinus Surgery and Continued Medical Treatment Therapy for patients with Refractory Chronic Rhinosinusitis. <i>Pakistan Journal of Medical and Health Sciences</i> , 15(9), 2285-2288.	<20 patients per study arm
Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014;(12):CD006991. doi: 10.1002/14651858.CD006991.pub2. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25437000.	Wrong comparison
Rix I, Håkansson K, Larsen CG, Frendø M, von Buchwald C. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and coexisting asthma: A systematic review. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2015 May-Jun;29(3):193-201. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4178. PMID: 25975250.	Wrong population
Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: a systematic review. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2021 Feb;11(2):162-173. doi: 10.1002/alr.22647. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32668102.	Wrong population

Yim MT, Smith KA, Alt JA, Orlandi RR. The value of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Jan 23;6(1):58-63. doi: 10.1002/liv.2.523. PMID: 33614930; PMCID: PMC7883602.	No meta-analyses performed
Yousefi J, Madarshahi H, Akhavan A, Taheri A, Saedi M, Bagherihagh A, Hosseini MA, Khosravi MH. Effect of ESS on Olfactory Threshold of Patients with CRS without Nasal Polyps. Int Tinnitus J. 2018 Jun 1;22(1):89-92. doi: 10.5935/0946-5448.20180015. PMID: 29993224.	<20 patients per study arm

### Literature search strategy

#### 5 Embase

No.	Query	Results
# 1 8	#10 NOT #9 RCT	447
# 1 7	#6 AND #16	2445
# 1 6	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'comparative study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	6940 671
# 1 5	#13 AND #14	2
# 1 4	#9 OR #10	906
# 1 3	#11 OR #12	3
# 1 2	outcomes AND of AND complete AND vs AND targeted AND approaches AND to AND endoscopic AND sinus AND surgery AND deconde	1

No.	Query	Results
#11	surgical AND versus AND medical AND interventions AND for AND chronic AND rhinosinusitis AND with AND nasal AND polyps AND rimmer	2
#10	#6 AND #8	540
#9	#6 AND #7 SR	339
#8	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1881983
#7	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*:ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	733409
#6	#5 AND [1-1-2010]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	5972
#5	#3 AND #4	13634
#4	'surgery'/exp OR surger*:ti,kw OR surgical*:ti,kw OR polypectomy:ti,ab,kw OR infundibulotom*:ti,ab,kw OR ethmoidectom*:ti,ab,kw OR sphenoidotom*:ti,ab,kw OR sphenoidectom*:ti,ab,kw OR 'frontal sinusotom*':ti,ab,kw OR 'draf i':ti,ab,kw OR 'draf ii':ti,ab,kw OR 'draf iii':ti,ab,kw OR ((endoscop* NEAR/3 lothrop):ti,ab,kw) OR emlp:ti,ab,kw OR 'frontal sinus drillout':ti,ab,kw OR antrostom*:ti,ab,kw OR fess:ti,ab,kw OR ess:ti,ab,kw OR messenklinger:ti,ab,kw OR 'minimally invasive sinus	5896569

No.	Query	Results
	technique*:ti,ab,kw OR 'radical antrectom*':ti,ab,kw OR 'medial maxillectom*':ti,ab,kw OR 'sinus surgery'/exp OR resection*:ti,ab,kw	
# 3	#1 OR #2	34326
# 2	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	21133
# 1	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	22316

## Ovid/Medline

5

#	Searches	Results
12	11 not 10 <b>RCT</b>	402
11	7 and 9	461
10	7 and 8 <b>SR</b>	188
9	exp randomized controlled trial/ or random*.ti,ab,kf. or ((pragmatic or practical) adj clinical trial*).ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf. or rct.ti,ab,kf.	1437243
8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or (("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data	552886

184



	synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	3504
6	limit 5 to yr="2010 -Current"	3622
5	3 and 4	7336
4	Su.fs. or surger*.ti,kf. or surgical*.ti,kf. or polypectomy.ti,ab,kf. or infundibulotom*.ti,ab,kf. or ethmoidectom*.ti,ab,kf. or sphenoidotom*.ti,ab,kf. or sphenoidectom*.ti,ab,kf. or frontal sinusotom*.ti,ab,kf. or draf i.ti,ab,kf. or draf ii.ti,ab,kf. or draf iii.ti,ab,kf. or endoscopic modified lothrop procedure*.ti,ab,kf. or empl.ti,ab,kf. or frontal sinus drillout.ti,ab,kf. or antrostom*.ti,ab,kf. or fess.ti,ab,kf. or ess.ti,ab,kf. or messenklinger.ti,ab,kf. or minimally invasive sinus technique*.ti,ab,kf. or radical antrectom*.ti,ab,kf. or medial maxillectom*.ti,ab,kf. or resection*.ti,ab,kf.	2629536
3	1 or 2	24975
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*) or adenoidit*).tw,kf.	17839
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit*)).ti,ab,kf.	13956

## Module Postoperatief corticoïdenimplantaat (nieuw)

### Uitgangsvraag

5 Wat is de waarde van een slow releasing corticosteroiden-implantaat (postoperatief) bij CRS?

### Inleiding

10 Bij bepaalde patiënten met CRS doen zich klachten voor die ondanks optimale medicamenteuze en chirurgische interventies onvoldoende kunnen worden beteugeld. Ook na gerichte chirurgie kunnen zich drainage problemen voordoen en de drainageroutes worden verstoord. Hiernaast kan de mucosale ontsteking een belangrijke rol spelen. De invloed van de chronische ontsteking op de mucosa en de benige begrenzings (airway remodelling) weerspiegelt de ernst van de CRS. De rol van stents met lokale corticosteroiden met langdurige vertraagde afgifte op deze mucosale problematiek is mogelijk zinvol als  
15 supplement.

### Search and select

20 A systematic review of the literature was performed to answer the following question: What are the benefits and harms of a slow-releasing corticosteroid implant after surgery in patients with chronic rhinosinusitiswith/without nasal polyps compared to standard of care?

P: patients with chronic rhinosinusitiswith/without nasal polyps undergoing surgery

I: slow releasing corticosteroid implant

C: placebo or usual care

25 O: PROMs (SNOT-22, TNSS, VAS), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, (serious) adverse events (short and long term)

### Relevant outcome measures

30 The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

35 A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 (“no problem”) to 5 (“problem as bad as it can be”), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score was preferred over the use of a  
40 visual analogue score (VAS). In the VAS the patient expresses symptom severity on a 10 cm broad horizontal line with word anchors at each end that indicate the extreme feelings. The important outcomes nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori, but a distinction is made between adverse and serious adverse events, both in the short and long term.

45 For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For  
50 adverse events (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

### Search and select (Methods)

The meta-analysis of the EPOS position paper (Fokkens, 2020) was followed, and updated with papers published more recently (2019 and later). The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until January 24, 2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 87 hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials on the effects of slow-releasing implants in patients with CRS with/without nasal polyps. 19 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 17 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and two studies were included.

### Results

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

### **Summary of literature**

#### Description of studies

#### 20 *Bioabsorbable steroid/antibiotic-impregnated nasal packing*

**Wierzchowska (2021)** performed a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects and morbidities of using NasoPore combined with antibiotic (ciprofloxacin), steroid (betamethasone), or the combination of both on the postoperative healing process and the quality of life in adult patients, after endoscopic sinus surgery. Participants were recruited randomly from the adult patients diagnosed with chronic rhinosinusitis, both with and without polyps, having received refractory to maximal medical treatment and qualified for bilateral FESS. Exclusion criteria were patients with signs of acute infection. One hundred twenty patients (71 men and 49 women) with a mean age of 44.68 year were enrolled in the study. The enrolled patients were randomized by a computer-generated program and having been assigned their numbers, allocated to 3 groups, 40 participants each, according to the following code: antibiotic (A)—ciprofloxacin (Ciprinol 10 mg/mL), steroid (S)—betamethasone (Diprophos 7 mg/mL) and the combination of both (AS).

#### 35 *Steroid implants (Propel and sinuva)*

**Han (2019)** performed a literature review to evaluate steroid-eluting implants in CRS patients after ESS. Studies about two modes of steroid-eluting sinus implants were included:

- Propel family products (Propel, Propel Mini, Propel Contour; Intersect ENT, Menlo Park, CA) (Murr, 2011; Marple, 2012; Smith, 2016; Luong, 2018 );
- Sinuva (Intersect ENT, Menlo Park, CA) (Han, 2014; Kern, 2018).

The individual studies are included in the literature analysis.

Murr (2011) performed a prospective, multicenter, randomized, double-blind clinical trial to examine the safety and efficacy of a corticosteroid eluting stent in patients undergoing FESS for CRS. The study population included adult patients with or without nasal polyps scheduled to undergo primary or revision FESS, and in whom placement of the sinus stents was deemed to be both feasible and medically appropriate. A total of 43 patients were enrolled between March 2008 and February 2009, of which 58% was men and a mean age of 47.5 years. Thirty-eight patients were enrolled into the inpatient control design cohort, comparing drug-eluting to non-drug-eluting stents. Five patients were enrolled in the other group and received bilateral drug-eluting stents to assess systemic safety.

5 Smith (2016) performed a prospective, multicenter, randomized, blinded trial to assess the safety and efficacy of the steroid-releasing sinus implant in reducing the need for postoperative interventions when placed in the FSO of CRS patients undergoing ESS. The study population included adult ( $\geq 18$  years of age) patients diagnosed with CRS based on American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery guidelines<sup>1</sup> who were scheduled to undergo primary or revision bilateral ESS and had evidence of bilateral frontal sinus disease based on computed tomography (Lund-Mackay score of  $\geq 1$  on each side). Patients who had known history of immune deficiency or insulin-dependent diabetes, clinical evidence of acute bacterial or invasive fungal sinusitis, or any oral-steroid dependent condition were excluded from the study. From September 2014 through June 2015, a total of 89 patients were consented for screening; of those, 80 met final eligibility criteria and were randomized. The mean ( $\pm$  standard deviation [SD]) age of patients randomized in the study was 49.9 years (13.9), and 57.5% were male

15 Luong (2018) performed a prospective, multicenter, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of the hourglass-shaped, bioabsorbable, steroid-releasing sinus implant in improving postoperative outcomes when placed in the frontal sinus ostia (FSO) following ESS in patients with chronic rhinosinusitis (CRS). The study population included adult patients diagnosed with CRS based on AAO-HNS guidelines,<sup>3</sup> who were scheduled to undergo primary or revision bilateral ESS and had evidence of bilateral frontal sinus disease based on computed tomographic (CT) scan (Lund-Mackay [L-M] score of  $\geq 1$  on each side). Patients who had known medical history of immune deficiency or insulin-dependent diabetes, clinical evidence of acute bacterial or invasive fungal sinusitis, or any oral steroid-dependent condition were excluded. Between July 2015 and March 2016, 80 patients consented, met all eligibility criteria, and were randomly assigned to receive a steroid-releasing implant in one of the frontal sinus ostia, after successful bilateral frontal sinusotomies. The mean (SD) age of patients was 49.5 (13.4) years, 53 (66%) were men, and 41 (51%) patients had at least 1 prior ESS.

30 Han (2014) performed a randomized controlled blinded study to assess the safety and efficacy of the steroid-eluting sinus implant inserted in the office setting in post-sinus surgery patients who present with recurrent ethmoid obstruction due to NP. Adult patients were included if they were at least 18 years old, had been diagnosed with CRS, and had undergone prior bilateral total ethmoidectomy more than 3 months earlier. A total of 183 patients were consented for screening between January and November 2013, of whom 100 met eligibility criteria and were randomized to either the treatment ( $n = 53$ ) or the control ( $n = 47$ ) group. The mean age (range) in the treatment and control group were 47.8 year (19-74) and 51.6 year (30-80), respectively. The number of males in the treatment and control group were 29 (54.7%) and 31 (66%), respectively.

40 Kern (2018) performed a randomized, sham-controlled, double-blind trial to evaluate the safety and efficacy of a bioabsorbable corticosteroid-eluting sinus implant (SINUVATM Sinus Implant, Intersect ENT, Inc., Menlo Park, CA), containing 1350  $\mu\text{g}$  of mometasone furoate (MF). Patients were enrolled from December 2014 to May 2016 at 34 clinical sites across the United States. Eligibility was confirmed based on an electronic diary of nasal obstruction/congestion symptoms over the first 7 days of the 14-day run-in screening period using INCS and grading of videoendoscopies by an independent reviewer. Eligible patients were randomized (2:1) to the treatment or control group using an electronic data capture system and underwent either bilateral implant placement or sham procedure. Of the 531 patients enrolled and screened, 300 were randomized and underwent a baseline procedure.

The ITT population comprised 201 treatment and 99 control patients. The mean age ( $\pm$  SD) in the treatment and control group were  $50.5 \pm 12.9$  and  $47.9 \pm 12.4$  years, respectively. The number of males in the treatment and control group were 127 (63.2%) and 56 (56.6%), respectively.

## 5 Results

### *Bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing*

#### *PROMs (SNOT-22, TNSS, VAS)*

10 The included study did not report outcome measure “PROMs” with the use of the SNOT-22 or TNSS.

Wierzchowska (2021) reported patients’ complaints with the use of a Visual Analogue Scale in postoperative days, including facial pressure and nasal blockage.

<b>Complaints</b>	<b>Side (n)</b>	<b>Postoperative day</b>				
		<b>2</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>90</b>	<b>180</b>
<i>Facial pressure</i>	Steroid (40)	1.25 $\pm$ 1.532	1.33 $\pm$ 2.043	1.00 $\pm$ 1.622	.47 $\pm$ 1.179	.47 $\pm$ 1.08
	Control (40)	1.73 $\pm$ 2.207	1.53 $\pm$ 2.160	1.00 $\pm$ 1.338	.66 $\pm$ 1.512	.53 $\pm$ 1.261
	Mean difference	-0.48 [-1.31, 0.35]	-0.20 [-1.12, 0.72]	0.00 [-0.65, 0.65]	-0.19 [-0.78, 0.40]	-0.06 [-0.57, 0.45]
<i>Nasal blockage</i>	Steroid (40)	3.13 $\pm$ 2.430	1.33 $\pm$ 1.730	1.15 $\pm$ 1.927	.62 $\pm$ 1.010	.44 $\pm$ 0.991
	Control (40)	3.43 $\pm$ 2.630	1.80 $\pm$ 1.829	1.31 $\pm$ 1.908	1.16 $\pm$ 1.653	.85 $\pm$ 1.520
	Mean difference [confidence interval]	-0.30 [-1.41, 0.81]	-0.47 [-1.25, 0.31]	-0.16 [-1.00, 0.68]	-0.54 [-1.14, 0.06]	-0.41 [-0.97, 0.15]

## 15 *Nasal polyp score*

The included study did not report the outcome measure “nasal polyp score” for bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing.

#### *Sense of smell/olfactory dysfunction*

20 Wierzchowska (2021) reported sense of smell with the use of a Visual Analogue Scale in postoperative days.

<b>Outcome</b>	<b>Side (n)</b>	<b>Postoperative day</b>				
		<b>2</b>	<b>10</b>	<b>30</b>	<b>90</b>	<b>180</b>
<i>Sense of smell</i>	Steroid (40)	3.85 $\pm$ 3.958	6.50 $\pm$ 3.404	7.56 $\pm$ 3.033	8.55 $\pm$ 2.806	8.68 $\pm$ 2.483
	Control (40)	3.73 $\pm$ 4.070	6.33 $\pm$ 3.526	7.67 $\pm$ 2.985	8.53 $\pm$ 2.768	8.74 $\pm$ 2.391
	Mean difference [confidence interval]	0.12 [-1.64, 1.88]	0.17 [-1.35, 1.69]	-0.11 [-1.43, 1.21]	0.02 [-1.20, 1.24]	-0.06 [-1.13, 1.01]

*Adverse events*

5 The included study did not report the outcome measure “adverse events” for bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing.

Level of evidence of the literature

10 The level of evidence regarding the outcome measures “patient complaints (PROM)” and “sense of smell” comes from a randomized controlled trial and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by three levels because of study limitations due to selective outcome reporting and doubt about the quality of the results (risk of bias, -2) and low numbers of included patients (imprecision, -1), resulting in a level of evidence of very low.

15

Level of evidence of the literature

The level of evidence could not be assessed for the outcome measures “nasal polyp score” and “adverse events”, because the included study did not report these outcome measures for bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing.

20

**Conclusions**

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing on patients’ complaints (PROMs) when compared with bioabsorbable saline-impregnated nasal packing in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.  <i>Sources: Wierzchowska, 2021</i>
-----------------------	---

<b>Very low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing on sense of smell when compared with bioabsorbable saline-impregnated nasal packing in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.  <i>Sources: Wierzchowska, 2021</i>
-----------------------	---

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing on the nasal polyp score when compared with bioabsorbable saline-impregnated nasal packing in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.  <i>Sources: -</i>
-----------------	--

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of bioabsorbable steroid-impregnated nasal packing on adverse events when compared with bioabsorbable saline-impregnated nasal packing in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.  <i>Sources: -</i>
-----------------	---

25

*Steroid implants (Propel and sinuva)*

*PROMs*

Han (2019) reported the outcome measure patient-reported outcomes in one randomized controlled trial (Han, 2014).

- 5 Han (2014) reported that the treatment group improved symptomatically over 90 days. Compared to control, the treatment group experienced a 2-fold reduction in nasal obstruction and congestion score at day 90. The change from baseline in the treatment group was  $-1.33 \pm 1.5$  on the 5-point scale compared to  $-0.67 \pm 1.5$  in the control. A mean difference of  $-0.66$  (95% CI:  $-1.25$  to  $-0.07$ ) favoring the treatment group was calculated,  
10 which is not clinically relevant.

*Nasal polyp score*

Han (2019) reported the outcome measure nasal polyp score in one randomized controlled trial (Kern, 2018).

- 15 Kern (2018) reported a bilateral polyp grade change from baseline to day 90 (scale 0-8) of  $-0.56 \pm 1.06$  and  $-0.15 \pm 0.91$  in the treatment (n=195) and control group (n=97), respectively. A mean difference of  $-0.41$  (95% CI:  $-0.64$  to  $-0.18$ ) was calculated favoring the treatment group, which is not clinically relevant.

20 *Sense of smell/olfactory dysfunction*

Han (2019) reported the outcome measure sense of smell in one randomized controlled trial (Kern, 2018).

- Kern (2018) reported a decreases sense of smell score change from baseline to day 90 (scale 0-5) of  $-1.20 \pm 1.66$  and  $-0.76 \pm 1.60$  in the treatment (n=198) and control group (n=97),  
25 respectively. A mean difference of  $-0.44$  (95% CI:  $-0.83$  to  $-0.05$ ) favoring the treatment group was calculated, which is not clinically relevant.

*(serious) Adverse events (short and long term)*

Han (2019) reported in three randomized controlled trial the outcome measure adverse events (Smith, 2016; Luong, 2017; Han, 2014).

- 30 Smith (2016) reported no implant-related adverse events in the study. Five adverse events (headache, left upper eyelid swelling, epistaxis, recurrent chronic sinusitis, and increased sinus pressure) were judged by the clinical investigators to have an indeterminate relationship to the implant. A total of four serious adverse events (diverticulitis, pulmonary fungal infection, two events of deep vein thrombosis) were reported among three patients  
35 in the study.

Luong (2017) reported no implant-related adverse events in the study. There were three adverse events that were judged by clinical investigators to have an indeterminate relationship to the implant and drug from the implant (headache, epistaxis, and acute sinusitis).

- 40 Both studies did not report how many patients experienced adverse events, therefore GRADE could not be assessed.

Han (2014) reported no serious adverse events during the study. The overall incidence of adverse events, the majority of which were considered related to sinusitis, was similar  
45 between the groups. There were 34 (64%) patients in the treatment group and 35 (75%) in the control group who experienced an adverse event of any type. A risk ratio of 0.86 (95% CI: 0.66 to 1.12) favoring the treatment group was calculated, which is not clinically relevant.

50 Level of evidence of the literature

5 The level of evidence regarding the outcome measures “patient-reported outcome” comes from a randomized controlled trial and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations due to lack of blinding of clinical investigators (risk of bias, -1) and crossing the lower limit of clinical relevance (imprecision, -1), resulting in a level of evidence of low.

10 The level of evidence regarding the outcome measures “nasal polyp score” comes from a randomized controlled trial and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by one level because of study limitations due to lack of allocation concealment (risk of bias, -1), resulting in a level of evidence of moderate.

15 The level of evidence regarding the outcome measures “sense of smell” comes from a randomized controlled trial and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations due to lack of blinding of clinical investigators (risk of bias, -1) and crossing the lower limit of clinical relevance (imprecision, -1), resulting in a level of evidence of low.

20 The level of evidence regarding the outcome measures “adverse events” comes from a randomized controlled trial and therefore starts at high. The level of evidence was downgraded by two levels because of study limitations due to lack of blinding of clinical investigators (risk of bias, -1) and crossing the lower limit of clinical relevance (imprecision, -1), resulting in a level of evidence of low.

**Conclusions**

25 

<b>Low GRADE</b>	<p>Steroid implants may result in little to no difference in patient-reported outcomes when compared to standard care in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.</p> <p><i>Sources: Han, 2014</i></p>
------------------	---

<b>Moderate GRADE</b>	<p>Steroid implants likely result in little to no difference in nasal polyp score when compared to standard care in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.</p> <p><i>Sources: Kern, 2018</i></p>
-----------------------	---

<b>Low GRADE</b>	<p>Steroid implants may result in little to no difference in sense of smell when compared to standard care in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.</p> <p><i>Sources: Kern, 2018</i></p>
------------------	---

<b>Low GRADE</b>	<p>Steroid implants may result in little to no difference in adverse events when compared to standard care in patients with CRS with/without nasal polyps undergoing surgery.</p> <p><i>Sources: Smith, 2016; Luong, 2017; Han, 2014</i></p>
------------------	--

30 **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**  
Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs



Er is literatuuronderzoek gedaan naar de (on)gunstige effecten van een slow releasing corticosteroïden-implantaat (zowel oplosbare sponsjes als stents) na chirurgie bij patiënten met CRS met/zonder neuspoliepen ten opzichte van standaardzorg. Op basis van de geïncorporeerde SR en RCT is er geen duidelijke voorkeur voor een slow-releasing corticosteroïden-stent na chirurgie en worden er geen klinisch relevante verschillen gevonden wat betreft de cruciale uitkomstmaat, kwaliteit van leven gemeten met een Visual Analogue Scale. De totale bewijskracht van het bewijs, de laagste bewijskracht voor de cruciale uitkomsten, is laag. Voor de oplosbare sponsjes was de bewijskracht zeer laag en kon de literatuur geen richting geven aan de besluitvorming.

De interventies kunnen lokale reacties veroorzaken die overeenstemmen met de risico's van een FESS procedure. Het risico is laag. Het implantaat geeft lokale afgifte van CS conform lokale CS sprays en druppels. De beschikbaarheid en dosering zijn essentieel. De subgroepen die uitvallen zijn de niet-type II gerelateerde CRS.

Lee (2022) beschrijft dat een expert panel op basis van de Delphi methode adviseerde om een oplosbaar corticosteroïden-implantaat te overwegen bij patiënten met diabetes of die orale CS niet goed verdragen, bij patiënten die uitgebreide neusbijholtechirurgie ondergaan en bij patiënten met terugkerende stenose.

De richtlijnwerkgroep is van mening dat gebruik van een implantaat kan worden overwogen ten behoeve van het openhouden ostiomeatale complex en het faciliteren van de nazorg bij patiënten met een zeer grote kans is op stenose of synechiaë vorming van de sinus drainage trajecten. Dit geldt voor patiënten met een nauwe meatus media waarbij de concha media de neiging heeft te lateralisieren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)  
Voor patiënten is het belangrijk dat zij op de hoogte zijn van de toegevoegde waarde van materialen en medicatie die een voordeel opleveren voor het herstel na een ingreep aan de neusbijholten. De insertie van stents met vertraagde afgifte van CS voorkomt verklevingen in de middelste neusgang en de afvoer van de sinus. Het gebruik van implantaten levert een vergelijkbaar resultaat op ten opzichte van oplosbare sponsjes met antibiotica en CS. Het geeft enige klachtenreductie en verkort mogelijk de post-chirurgische nazorg. Het kan leiden tot reductie van gebruik van lokale CS en bijwerkingen (o.a. epistaxis). Bij patiënten die geen systemische CS verdragen is de lokale toepassing van CS aanbevolen.

Kosten (middelenbeslag)  
De kosten van een sponsje dat medicatie afgeeft zijn beperkt en vormen daarom geen beperking voor het inzetten van deze behandeling. De kosten van een stent zijn echter aanzienlijk. De tijd en kosten voor de nazorg en afname van synechieën en lokale ziekteactiviteit levert een winst op. Vanwege de lokale ziekteactiviteit is de impact op het totale ziektebeeld beperkt in vergelijking met systemische medicatie.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie  
Gelet op de beperkte risico's en de eenvoudige insertie techniek tijdens een ingreep is de toepassing van deze implantaten aanvaardbaar en haalbaar. De implantaten zijn recent in NL verkrijgbaar en kunnen in de bestaande behandelingschema's worden geïmplementeerd.

**Aanbeveling**  
Aanbeveling-1

## Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

- 5 Op grond van klinische argumenten zou een implantaat kunnen worden overwogen t.b.v. openhouden ostiomeatale complex en het faciliteren van de nazorg bij patiënten met een zeer grote kans is op stenose of synechiaë vorming van de sinus drainage trajecten. De onderbouwing vanuit de literatuur is zwak. Recent zijn de CS implantaten beschikbaar in Nederland, maar de kosten hiervan zijn hoog.

Gebruik niet standaard pre- of postoperatief een corticosteroïdenimplantaat.

Overweeg een implantaat hoogstens indien:

- er op basis van lokale ziekteactiviteit een zeer grote kans is op stenose of synechiaë vorming van de sinus drainage trajecten  
OF
- patiënten systemische CS niet goed verdragen.

- 10 Overweeg het gebruik van oplosbare tampons in het pre- en postoperatieve traject bij patiënten met een zeer grote kans is op stenose of synechiaë vorming van de sinus drainage trajecten, vanwege het gunstig effect op de lokale ziekteactiviteit. Voor de algemene populatie patiënten met CRS zijn er geen aanwijzingen voor afname van de totale ziektelast op basis van PROMS.
- 15 Op langere termijn zijn er geen beschikbare gegevens.

Overweeg bij neusbijholtechirurgie een (oplosbare) tampon gedrenkt in antibiotica en/of corticosteroïden.

### Literatuur

- 20 Han, J. K., & Kern, R. C. (2019, May). Topical therapies for management of chronic rhinosinusitis: steroid implants. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 9, No. S1, pp. S22-S26).
- 25 Wierzchowska, M., Kalińczak-Górna, P., Grześkowiak, B., Radajewski, K., Burduk, J., & Burduk, P. (2021). Bioabsorbable dressing impregnated with betamethasone and ciprofloxacin after endoscopic sinus surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ear, Nose & Throat Journal*, 01455613211062457.
- 30 Hoffman V, Mortimer KM, Mulder K, Topuria I, Gliklich R, Kallman JE. Real-world evidence analysis of the impact of steroid-eluting implants on healthcare resource use among chronic rhinosinusitis patients undergoing sinus surgery. *Curr Med Res Opin*. 2022 Mar;38(3):375-381. doi: 10.1080/03007995.2021.2022874. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34951545.
- 35 Lee VS, Patel P, O'Brien D, et al. Indications for absorbable steroid-eluting sinus implants: Viewpoint via the Delphi method. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;1-7. <https://doi.org/10.1002/alr.23044>

## Bijlagen bij hoofdstuk Postoperatief corticosteroïdenimplantaat

### Evidence tables

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
Wierchowska, 2021	<p>Type of study: randomized, double-blind, placebo-controlled study</p> <p>Setting and country: single centre, Poland</p> <p>Funding and conflicts of interest: The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> patients with chronic rhinosinusitis, with and without polyps, having undergone FESS procedure</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -patients with signs of acute infection. Swabs were not routinely collected. - Patients with purulent nasal discharge were not included in the study.</p> <p><u>N total at baseline:</u></p>	<p>Describe intervention:</p> <p>Betamethasone (Diprophos 7 mg/mL; manufacturer, MSD Poland)</p>	<p>Describe control:</p> <p>Placebo</p> <p>At the end of the FESS procedure, NasoPore dressing soaked with the proper drug was placed in one nasal cavity, while the opposite was treated with saline-soaked NasoPore, serving as a placebo.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 180 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 86% completed all the follow-ups.</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u> unknown for this subgroup of 40 patients.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>1. PROMs (VAS): Facial pressure</u></p> <p>2 days postoperative I: 1.25 ± 1.532 C: 1.73 ± 2.207</p> <p>10 days postoperative I: 1.33 ± 2.043 C: 1.53 ± 2.160</p> <p>30 days postoperative I: 1.00 ± 1.622 C: 1.00 ± 1.338</p>	<p><u>Author's conclusion:</u> The application of biodegradable nasal packing with betamethasone and ciprofloxacin in sino-nasal surgery has positive effects not only on the healing process but also impacts patient's comfort. To optimize it, however, further research is needed.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
	The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.	<p>Intervention: 40 Control: 40 Intra-patient</p> <p><u>Important prognostic factors</u><sup>2</sup>:</p> <p><i>age ± SD:</i> 47.73 ± 12.447</p> <p><i>Sex, M:F:</i> 25:15</p> <p><i>LundMackay CT score, ± SD:</i> 14.95 ± 5.198</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>90 days postoperative I: .47 ± 1.179 C: .66 ± 1.512</p> <p>180 days postoperative I: .47 ± 1.08 C: .53 ± 1.261</p> <p><u>Nasal blockage</u> 2 days postoperative I: 3.13 ± 2.430 C: 3.43 ± 2.630</p> <p>10 days postoperative I: 1.33 ± 1.730 C: 1.80 ± 1.829</p> <p>30 days postoperative I: 1.15 ± 1.927 C: 1.31 ± 1.908</p> <p>90 days postoperative</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
						<p>I: .62 ± 1.010 C: 1.16 ± 1.653</p> <p>180 days postoperative I: .44 ± 0.991 C: .85 ± 1.520</p> <p><u>2.Nasal polyp score</u> Not reported</p> <p><u>3.Sense of smell (VAS)</u> 2 days postoperative I: 3.85 ± 3.958 C: 3.73 ± 4.070</p> <p>10 days postoperative I: 6.50 ± 3.404 C: 6.33 ± 3.526</p> <p>30 days postoperative I: 7.56 ± 3.033 C: 7.67 ± 2.985</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
						90 days postoperative I: 8.55 ± 2.806 C: 8.53 ± 2.768  180 days postoperative I: 8.68 ± 2.483 C: 8.74 ± 2.391  <u>4.(serious)</u> <u>Adverse events (short and long term)</u> Not reported	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Han, 2019  [in dividuaal studie]	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Date of literature was</i>	Inclusion criteria SR: Not reported  Exclusion	Describe intervention:  <b>A:</b> Propel mometasone bioabsorbable implant <b>B:</b> Propel	Describe control:  <b>A:</b> non-drug-eluting stents <b>B:</b> non-drug-releasing implants	<u>End-point of follow-up:</u>  <b>A:</b> 60 days <b>B:</b> 30 days <b>C:</b> 90 days <b>D:</b> 90 days <b>E:</b> 60 days <b>F:</b> 90 days	<u>1.PROM</u> <b>A:</b> Not reported <b>B:</b> Not reported <b>C:</b> Not reported <b>D:</b> Not reported <b>E:</b> The change	<u>Author's conclusion:</u> The novel steroid-eluting implants appear to be beneficial for CRS patients

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
characteristics deduced from individual articles ]	<p><i>not reported</i></p> <p><b>A:</b> Murr, 2011 <b>B:</b> Marple, 2012 <b>C:</b> Smith, 2016 <b>D:</b> Luong, 2018 <b>E:</b> Han, 2014 <b>F:</b> Kern, 2018</p> <p><u>Study design:</u> RCT</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: USA B: USA C: USA D: USA E: USA F: USA</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u></p>	<p>criteria SR: Not reported</p> <p>6 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u> N, mean age (minimum, maximum) A: 43 patients, 47.5 (20, 76) B: 105 patients, not reported C: 80 patients, 49.9</p>	<p><b>C:</b> Propel Mini sinus implant <b>D:</b> Propel bioabsorbable steroid-releasing implant with glass shape containing 370 µg of mometasone furoate <b>E:</b> Sinuva in-office implant placement <b>F:</b> Sinuva steroid sinus implants</p>	<p><b>C:</b> contralateral frontal sinus receiving no implant <b>D:</b> Only surgery <b>E:</b> Sham procedure <b>F:</b> Sham procedure</p>	<p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: Not reported B: Not reported C: 13 patients D: 13 patients E: Not reported F: Not reported</p>	<p>from baseline in the treatment group was <math>-1.33 \pm 1.5</math> on the 5-point scale compared to <math>-0.67 \pm 1.5</math> in the control (<math>p = 0.137</math>).</p> <p><u>2. Nasal polyp score</u> A: Not reported B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: Not reported F: Bilateral polyp grade change from baseline to day 90 by an independent, blinded panel (scale 0–8), n (%) [mean ± SD] I: 195 (97.0) <math>[-0.56 \pm 1.06]</math></p>	<p>immediately post-operatively as well as for nasal polyps patients. Interestingly, these implants could be used as a substitute for the beneficial effect of systemic steroid use for CRS patients.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Potential conflicts of interest: Joseph K. Han – Consultant, Intersect; Robert C. Kern – Consultant for Neurent, Sanofi, Lyra, and Astellas. None are relevant.	(SD=13.9) D: 80 patients, 49.5 (SD=13.4) E: 100 patients, 53 patients, 47.8 (19, 74) C: 47 patients, 51.6 (30, 80) F: 300 patients, 201 patients, 50.5 (SD=12.9) C: 99 patients, 47.9 (SD=12.4)  <u>Sex, n (%) male):</u> A: 25 (58)				C: 97 (98.0) [-0.15 ± 0.91]  <u>3. Sense of smell</u> A: Not reported B: Not reported C: Not reported D: Not reported E: Not reported F: Decreased sense of smell score change from baseline to day 90 (scale 0–5), n (%) [mean±SD] I: 198 (98.5) [-1.20 ± 1.66] C: 97 (98.0) [-0.76 ± 1.60]  <u>4. (serious) adverse events</u> A: Not reported B: Not reported C: no implant-related adverse	



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p><b>B:</b> not reported  <b>C:</b> 46 (57.5)  <b>D:</b> 53 (66)  <b>E:</b>  <b>I:</b> 29 (54.7)  <b>C:</b> 31 (66)  <b>F:</b>  <b>I:</b> 127 (63.2)  <b>C:</b> 56 (56.6)</p> <p>Groups comparable at baseline?  yes</p>				<p>events, five adverse events (headache, left upper eye-lid swelling, epistaxis, recurrent chronic sinusitis, and increased sinus pressure), four serious adverse events (diverticulitis, pulmonary fungal infection, two events of deep vein thrombosis )  <b>D:</b> No implant-related adverse events, three adverse events (headache, epistaxis and acute sinusitis)  <b>E:</b> No serious adverse events were</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						reported during the study. Overall incidence: I: 34 (64%) C: 35 (75%) F: Not reported	

#### Risk of Bias Tables

Study reference  (first author, publication year)	Was the allocation sequence adequately generated? <sup>a</sup>	Was the allocation adequately concealed? <sup>b</sup>	Blinding: Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented? <sup>c</sup>  Were patients blinded?  Were healthcare providers	Was loss to follow-up (missing outcome data) infrequent? <sup>d</sup>	Are reports of the study free of selective outcome reporting? <sup>e</sup>	Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias? <sup>f</sup>	Overall risk of bias If applicable/necessary, per outcome measure <sup>g</sup>

	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	blinded?  Were data collectors blinded?  Were outcome assessors blinded?  Were data analysts blinded?  Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	Definitely yes Probably yes Probably no Definitely no	LOW Some concerns HIGH
Wierzchowska, 2021	Definitely yes;  Reason: The enrolled patients were randomized by a computer-generated program and having been assigned	Probably no;  Reason: Not reported	Probably yes;  Reason: "The preparation of the dressings was conducted by the operating theatre	Probably yes;  Reason: "86% of them completed all the follow-up visits."  Unknown how much at each group.	Definitely no;  Reason: "The study revealed that all the differences occurred in 3 parameters: facial pressure, nose blocka	Definitely no;  Reason: Doubts about the quality of the results, as another article from 2019 reports the same data but	<b>HIGH</b>

	their numbers , allocated to 3 groups		nurse, previously trained. Neither the surgeon nor the persons who performed the follow-up visits knew about the drugs applied or their allocation until the end of the follow-up.”		ge, and smell. No differences were observed in headache intensity, nasal pain, itching, or bleeding severity. “  From the latter parameters no data was reported in the article.	with different results at 180 days (Grzeskowiak, 2019)	
Han, 2014	Definitely yes;  Reason: Randomization was performed using an electronic data capture system at the time of the baseline procedure after	Probably no;  Reason : Not reported	Probably no;  Reason: At the baseline procedure, which occurred in the office setting, patients were masked to treatment assignment	Definitely yes;  Reason: No lost to follow-up	Probably yes;  Reason : All predefined outcome measures were reported	Probably yes;	<b>SOME CONCERNS</b>

	confirming that all eligibility criteria had been met. Patients were randomly assigned to 1 of 2 groups. The randomization scheme used permuted blocks of varying sizes and was stratified by study site.		ent by being both blindfolded and “earmuffed” using eye masks and noise-cancelling audio headphones, respectively.  the clinical investigators performing endoscopic grading were not blinded to the treatment assignment.				
Kern, 2018	Definitely yes;  Reason: Eligible patients were randomized (2:1) to the treatment or control	Probably no;  Reason: Not reported	Probably yes;  Reason: patients and outcome assessors blinded	Definitely yes;  Reason: very few lost to follow-up, one in both groups	Probably yes;  Reason: All predefined outcome measures were	Probably yes;  Reason: no specific concerns	<b>SOME CONCERNS</b>

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Han, 2019	No	No	No	Yes	Not applicable	No	Yes	No	No

		group using an electronic data capture system and underwent either bilateral implant placement or sham procedure.					reported		
--	--	---	--	--	--	--	----------	--	--

5

#### Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Smith KA, Kingdom TT, Gray ST, Poetker DM, Orlandi RR. Drug-eluting implants in chronic rhinosinusitis: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Jul;10(7):856-870. doi: 10.1002/alr.22565. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32479698.	Did not meet PICO criteria.
Lelegren MJ, Bloch RA, Lam KK. Intraoperative Applications of Topical Corticosteroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis. Ear Nose Throat J. 2021 Jun;100(5):320-328. doi:	Did not meet PICO criteria.

10.1177/0145561320970100. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170026.	
Zhang M, Ryan PJ, Shashinder S. Efficacy of Absorbable Steroid-Impregnated Nasal Packing in Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. <i>Laryngoscope</i> . 2021 Aug;131(8):1704-1714. doi: 10.1002/lary.29350. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33393665.	Did not reported the correct outcome measures, included the individual studies in the systematic review.
Singh A, Luong AU, Fong KJ, Ow RA, Han JK, Gerencer R, Stolovitzky JP, Stambaugh JW, Raman A. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2019 Feb;9(2):131-139. doi: 10.1002/alr.22238. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30431709; PMCID: PMC6587788.	Individual studies included in the systematic review of Han (2019)
Samarei R, Rasouli J, Mehdikhani F. Efficacy of triamcinolone acetonide-impregnated Gelfoam nasal pack in management of chronic sinusitis with nasal polyps following endoscopic sinus surgery: a perfectly matched, placebo-controlled trial study. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> . 2021 Sep 24. doi: 10.1007/s00405-021-07071-2. Epub ahead of print. PMID: 34559269.	Did not reported the correct outcome measures
McCormick JP, Suh JD, Yang HH, Lee JT, Wang MB. Triamcinolone impregnated bioabsorbable middle meatus packing following endoscopic sinus surgery: a prospective randomized controlled trial. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2022 Jan 12. doi: 10.1002/alr.22970. Epub ahead of print. PMID: 35019237.	Did not reported the correct outcome measures

### Literature search strategy

#### *Zoekopbrengst*

	EMBASE	OVID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	13	8	11
RCTs	21	12	23
Observationele studies			
Overig	43	27	53
<b>Totaal</b>			<b>87</b>

### 5 *Zoekstrategie*

#### Embase

No.	Query	Results
#18	#11 NOT #15 NOT #14 Overige	43
#17	#15 NOT #14 RCT	21
#16	#5 AND #10 sleutelartikelen gevonden	4
#15	#11 AND #13	24
#14	#11 AND #12 SR	13
#13	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*'):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	186 579 8
#12	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasynthes*:ti,ab OR 'meta synthes*':ti,ab	733 409
#11	#10 AND [1-1-2019]/sd NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	77
#10	#8 AND #9	341



No.	Query	Results
#9	'drug eluting stent'/exp OR 'nasal packing'/exp OR 'spacer'/exp OR (((releas* OR elut* OR coat*) NEXT/3 (implant* OR stent*)):ti,ab,kw) OR 'nasal packing':ti,ab,kw OR spacer*:ti,ab,kw	902 29
#8	#6 OR #7	340 19
#7	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	211 33
#6	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	223 16
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4
#4	efficacy AND 'steroid eluting' AND stents AND in AND management AND of AND chronic AND rhinosinusi tis AND after AND endoscopic AND sinus AND surgery AND updated AND 'meta analysis'	1
#3	taulu AND 2020 AND stent	1
#2	'steroid eluting' AND ethmoidal AND stent AND versus AND 'antero posterior' AND ethmoidectomy AND comparison AND of AND efficacy AND safety AND in AND allergic AND patients	1
#1	'steroid eluting' AND stents AND for AND improving AND symptoms AND in AND chronic AND rhinosinusitis AND patients AND undergoing AND functional AND endoscopic AND sinus AND surgery AND 2015	1

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
13	7 not 11 not 10 <b>Overige</b>	27
12	11 not 10 <b>RCT</b>	12
11	7 and 9	16
10	7 and 8 <b>SR</b>	8

9	(exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.) not (animals/ not humans/)	1346434
8	(meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*).ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*).ti,ab,kf. or ("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.) not (comment/ or editorial/ or letter/ or ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/))	543062
7	6 not ((exp animals/ or exp models, animal/) not humans/) not (letter/ or comment/ or editorial/)	47
6	limit 5 to yr="2019 -Current"	48
5	3 and 4	221
4	Drug-Eluting Stents/ or Tampons, Surgical/ or ((releas* or elut* or coat*) adj3 (implant* or stent*).ti,ab,kf. or nasal packing.ti,ab,kf. or spacer*.ti,ab,kf.	68311
3	1 or 2	25826
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	17686
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit* or rhinit*).ti,ab,kf.	14954

## Module Ballondilatatie

### Uitgangsvraag

Wat is de waarde van ballondilatatie in de behandeling van CRS?

5

### Inleiding

Naast medicamenteuze en chirurgische behandelopties voor CRS is er de laatste jaren ook veel aandacht gekomen voor het verrichten van ballondilatatie als therapeutikum. Het betreft een procedure waarbij, meestal poliklinisch, middels ballonnetjes de drainagewegen van de meeste neusbijholten ruimer gemaakt kunnen worden. De potentiële voordelen spreken voor zich: het betreft een poliklinische behandeling waarmee mogelijk een operatie met bijkomende logistiek en risico's vermeden kan worden. Tegelijkertijd neemt deze behandeling zelf ook de nodige logistiek, kosten en risico's met zich mee. Om deze behandelopties goed te waarderen is het nodig om beter te begrijpen hoe deze zich verhoudt tot de andere, meer gevestigde keuzes (medicatie of chirurgie).

15

### Search and select

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions: 1. What are the benefits and harms of balloon dilatation in patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps compared to surgery?

20

P: patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps

I: balloon dilatation

C: surgery

25

O: PROMs (SNOT-22, TNSS, VAS), polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, adverse events

What are the benefits and harms of balloon dilatation in patients with chronic rhinosinusitis with/without nasal polyps compared to usual care?

30

P: patients with CRS with/without nasal polyps

I: balloon dilatation

C: usual care

35

O: PROMs (SNOT-22, TNSS, VAS), polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, adverse events

### Relevant outcome measures

The guideline development group considered patient reported outcome measures (PROMs) as critical outcomes for decision making; and the outcomes nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, and (serious) adverse events as important outcomes for decision making.

40

A priori, the working group considered disease-related quality of life, as assessed by the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT22) score, the preferred outcome. This is a quality of life score specifically for CRS patients, in which patients score the burden of disease for 22 symptoms and social/emotional consequences from 0 ("no problem") to 5 ("problem as bad as it can be"), resulting in a total score from 0 to 110. In case SNOT22 was not reported, symptom severity as described by total nasal symptom score was preferred over the use of a visual analogue score (VAS). In the VAS the patient expresses symptom severity on a 10 cm broad horizontal line with word anchors at each end that indicate the extreme feelings. The

50

important outcomes nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction could be assessed by any validated score. Adverse events were not defined a priori, but a distinction is made between adverse and serious adverse events, both in the short and long term.

5 For the SNOT22 score the working group defined 12.0 as a minimal clinically (patient) important difference (MCID) for medical treatment of CRS, as described in literature (Phillips, 2018). For total symptom score, polyp score and VAS scores, the working group defined 15% of the maximum score as MCID, and 0.5 for standardized mean differences. For adverse events (risk ratio, RR), the working group defined 25% as a MCID.

10

#### Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 10-10-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 51 hits. Studies were selected based on the following criteria systematic reviews and RCTs about the value of balloon dilation as treatment of CRS. 24 studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, 23 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included.

15

#### 20 Results

One study was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

#### 25 **Summary of literature**

##### Description of studies

**Sinha (2022)** conducted a systematic review and meta-analysis to determine the efficacy of balloon sinus dilation (BSD) compared to functional endoscopic sinus surgery (FESS) or medical management for chronic rhinosinusitis (CRS). A literature search was performed for randomized or observational studies published in any language within last 10 years on adults (18+years) with chronic or recurrent sinusitis that reported BSD outcomes and had traditional FESS, no treatment, or medical therapy as the comparator. Studies on BSD in pediatrics and for non-CRS indications were excluded. The search strategies were created using relevant standardized terms and key words, and were conducted in several databases including PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Clinicaltrials.gov, National Guideline Clearinghouse, NICE—NHS Evidence, Canadian Medical Association, Centre for Reviews and Dissemination Health Technology Assessments Database, and Technology Evaluation Center Assessment Program. Searches were completed for all articles published up to 2017. A repeat search was performed after the end of study search period find relevant articles up to July 2021. The systematic search identified 248 abstracts, of which 120 met eligibility criteria for full text screening and 105 were excluded. An updated search identified 67 additional citations for review. In sum, the search methods yielded 18 articles for qualitative review and seven for quantitative meta-analysis.

30

35

40

45

Only articles meeting the PICO criteria of the clinical question are included in the current analysis (Achar, 2012; Cutler, 2013; Bizaki, 2016).

Author, year	Inclusion criteria definition	Inclusion of nasal polyps
Achar, 2012	Medical refractory CRS per European position paper on rhinosinusitis & nasal polyps clinical practice guidelines	Yes (percentage not reported)

212

Author, year	Inclusion criteria definition	Inclusion of nasal polyps
Cutler, 2013	Medical refractor CRS per American academy of otolaryngology & head-neck surgery clinical practice guidelines	Yes (percentage not reported)
Bizaki, 2016	chronic or recurrent rhinosinusitis without adequate response to medical therapy	No

## Results

### 1. balloon dilatation versus surgery

#### 5 Health-related quality of life

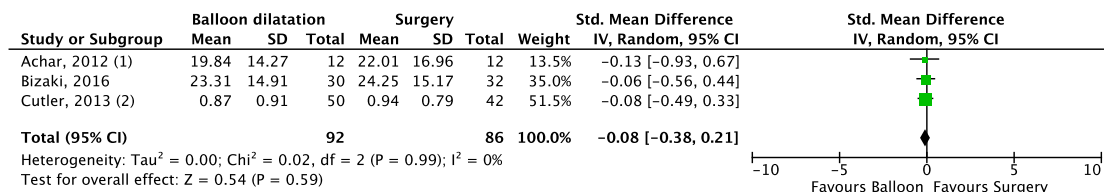
Three studies reported health-related quality of life (figure 1). Two studies reported the outcome with the use of the SNOT-20 up to 6 months (scale 0-100 or 0-5, lower is better) (Achar, 2012; Cutler, 2013).

10 The studies by Achar (2012) and Cutler (2013) did not report the post-intervention SNOT-20 scores with standard deviation (SD), therefore they were deducted from the mean difference and the SD from the pre-intervention score.

In addition, one study reported the outcome with the use of the SNOT-22 score (scale 0-110, lower is better) up to 6 months (Bizaki, 2016).

15 Due to the difference in scores, scales and follow-up, a standardized mean difference (SMD) was calculated. The SMD of -0.08 in favor of treatment with balloon dilation, with a 95% confidence interval (CI) from -0.38 to 0.21, is not considered clinically relevant.

Figure 1. Health-related quality of life up to 6 months



#### Footnotes

(1) SD imputed from pre-treatment score

(2) SD imputed from pre-treatment score

20 Random effects model, standardized mean difference. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval

#### Nasal polyp score

25 The included studies did not report the outcome measure “nasal polyp score” for the comparison balloon dilatation versus standard care or surgery.

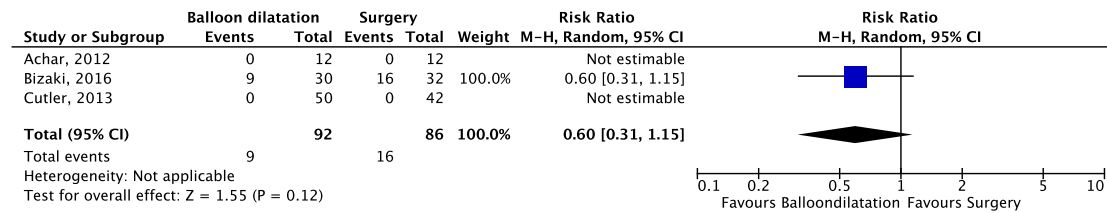
#### Sense of smell/olfactory dysfunction

30 The included studies did not report the outcome measure “Sense of smell/olfactory dysfunction” for the comparison balloon dilatation versus standard care or surgery.

#### Adverse events

35 Based on three studies with 178 patients, the RR for adverse events was 0.6 (95% CI 0.31 to 1.15) in favor of treatment with balloon dilatation (figure 2). This is considered clinically relevant.

Figure 2 Adverse events



Random effects model. Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom; I<sup>2</sup>: statistical heterogeneity; CI: confidence interval.

5

Level of evidence of the literature

The level of evidence for all outcome measures was based on randomized studies and therefore started at high.

10

For the outcome health-related quality of life up to 6 months, the level of evidence was downgraded with three levels to LOW due to study limitations (risk of bias due to allocation concealment and blinding, -1) and low number of include patients (imprecision, -1).

15

For the outcome measures nasal polyp score and sense of smell/olfactory dysfunction, the evidence could not be graded due to a lack of data.

20

For the outcome adverse events, the level of evidence was downgraded by three levels to VERY LOW, due to low numbers of events (imprecision, -2) and unclear what was reported over complications (-1).

2. balloon dilatation versus usual care

No RCTs comparing balloon dilatation with usual care were found.

25

**Conclusions**

1. balloon dilatation versus surgery

<b>Low GRADE</b>	Balloon sinus dilatation may result in little to no difference in <b>health-related quality of life</b> when compared with surgery in patients with CRS with/without nasal polyps.  <i>Source: Sinha, 2022.</i>
------------------	---

<b>Very Low GRADE</b>	The evidence is very uncertain about the effect of balloon sinus dilation on <b>adverse events</b> when compared with surgery in patients with CRS with/without nasal polyps.  <i>Source: Sinha, 2022.</i>
-----------------------	--

<b>No GRADE</b>	No evidence was found regarding the effect of balloon dilatation on the nasal polyp score or sense of smell/olfactory dysfunction when compared with standard care or surgery in patients with CRS with/without nasal polyps.  <i>Source: -</i>
-----------------	---

2. balloon dilatation versus usual care

30

<b>No GRADE</b>	<p>No evidence was found regarding the effect of balloon dilatation on <b>health-related quality of life, adverse events</b>, nasal polyp score or sense of smell/olfactory dysfunction when compared with usual care in patients with CRS with/without nasal polyps.</p> <p><i>Source: -</i></p>
-----------------	---

### Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

- Er is literatuuronderzoek gedaan naar de gunstige en ongunstige effecten van ballondilatatie bij patiënten met CRS. Drie gerandomiseerde studies rapporteerden de effecten van ballondilatatie vergeleken met chirurgie (Achar, 2012; Cutler, 2013; Bizaki, 2016). De patiënt gerapporteerde uitkomstmaat kwaliteit van leven werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd.
- 5 Ballondilatatie lijkt de patiënt gerapporteerde uitkomstmaat kwaliteit van leven niet te verbeteren (GRADE laag) ten opzichte van chirurgie en het is onduidelijk of het leidt tot minder complicaties (GRADE zeer laag). De effecten op de poliepscore en reuk werden niet beschreven. Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die ballondilatatie vergeleken met standaardzorg.
- 10
- 15 Op basis van de literatuur is er geen duidelijke voorkeur voor ballondilatatie versus medicamenteuze therapie of chirurgie. De aanbevelingen worden daarom gebaseerd op andere argumenten waaronder expert opinie, waar mogelijk onderbouwd met (indirecte) literatuur.
- 20 Ballondilatatie betreft een relatief nieuwe techniek waarbij er nog weinig zicht is op langetermijnresultaten. Vanuit een mechanistisch oogpunt lijkt het (alleen) toepassen van ballondilatatie bij patiënten met neuspoliepen hoe dan ook niet zo'n sterke optie omdat de drainage van de neusbijholten door de aanwezigheid van poliepen wordt belemmerd. Voor patiënten met CRS zonder neuspoliepen zou er eerder rationale voor kunnen bestaan, en al
- 25 helemaal als er sprake is van een gelokaliseerde/ unilaterale CRS. Toch is de werkgroep van de mening dat met de huidige gegevens het verrichten van ballondilatatie niet aangeraden kan worden. De belangrijkste argumenten hiervoor zijn (I) de onduidelijke invloed op of winst in de kwaliteit van leven/ ziektecontrole; (II) de bijkomende kosten; (III) de onduidelijke winst in het aantal complicaties t.o.v. chirurgie.
- 30

#### Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

- Het ondergaan van een poliklinische behandeling kan voor sommige patiënten aantrekkelijker klinken dan een operatie, terwijl andere juist algehele narcose prefereren om zo geen 'last' te hebben tijdens de daadwerkelijke ingreep. Verder is het voor patiënten
- 35 belangrijk dat zij behandelingen ondergaan waarvan de effectiviteit en veiligheid vaststaat. Het advies om deze behandeling niet (standaard) aan te bieden is in lijn daarmee.

#### Kosten (middelenbeslag)

- Aangezien de effecten van ballondilatatie t.o.v. chirurgie of medicamenteuze therapie niet
- 40 duidelijk zijn in patiënten met CRS, is het moeilijk om de bijkomende kosten te verdedigen. Zeker voor patiënten met neuspoliepen lijkt het enkel toepassen van ballondilatatie hoe dan ook niet voldoende en zouden de kosten bovenop die van een ingreep aan de poliepen komen. Dit is moeilijk te rechtvaardigen.

### Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op dit moment is het advies om deze behandelmethode niet (standaard) toe te passen. De werkgroep schat in dat dit aanvaardbaar is voor KNO-artsen en voor patiënten met CRS. Dit advies behoeft geen implementatie omdat het de huidige gangbare werkwijze in stand houdt.

### **Aanbeveling**

#### Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Bij gebrek aan goede onderbouwing van deze relatief nieuwe behandelmethode is de werkgroep van mening dat deze niet standaard toegepast dient te worden bij patiënten met CRS. Pas als er nieuwe onderzoeksgegevens vrijkomen die een duidelijk nut en kosteneffectiviteit laten zien, zou dit advies herzien moeten worden.

Verricht geen ballondilatatie in de behandeling van patiënten met CRS.

### **Literatuur**

- Achar P, Duvvi S, Kumar BN. Endoscopic dilatation sinus surgery (FEDS) versus functional endoscopic sinus surgery (FESS) for treatment of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012 Oct;32(5):314-9. PMID: 23326011; PMCID: PMC3546409.
- Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. Decrease of nasal airway resistance and alleviations of symptoms after balloon sinuplasty in patients with isolated chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised clinical study. *Clin Otolaryngol.* 2016 Dec;41(6):673-680. doi: 10.1111/coa.12583. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26548697.
- Cutler J, Bikhazi N, Light J, Truitt T, Schwartz M; REMODEL Study Investigators. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 Sep-Oct;27(5):416-22. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3970. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23920419.
- Marzetti A, Mazzone S, Tedaldi M, Topazio D, Passali FM. The Role of Balloon Sinuplasty in the Treatment of Vacuum Rhinogenic Headache. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Jun;69(2):216-220. doi: 10.1007/s12070-017-1086-5. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28607893; PMCID: PMC5446343.
- Sinha P, Tharakan T, Payne S, Piccirillo JF. Balloon Sinus Dilation Versus Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022 Jun 15:34894221104939. doi: 10.1177/00034894221104939. Epub ahead of print. PMID: 35703383.



## Bijlagen bij hoofdstuk Ballondilatatie

### Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Sinha, 2022  [individual study characteristics deduced from Sinha, 2022]  PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs  <i>Literature search up to July 2021</i>  A: Achar, 2012 B: Cutler, 2013 C: Marzetti, 2014 D: Bizaki, 2016  <u>Study design:</u> RCT  <u>Setting and Country:</u> A: UK B: USA C: Italy D: Finland  <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> non-commercial	Inclusion criteria SR: adults (18+years) with chronic or recurrent sinusitis that reported BSD outcomes and had traditional FESS, no treatment, or medical therapy as the comparator.  Exclusion criteria SR: Studies on BSD in pediatrics and for non-CRS indications  <i>Four studies included</i>  <u>Important patient characteristics at baseline:</u> N, mean age A: 24 patients, age not reported B: 92 patients, age not reported C: 75 patients,	Describe intervention:  A: Balloon Sinus Dilation B: Balloon Sinus Dilation or hybrid (BSD with additional procedures) D: Balloon Sinus Dilation	Describe control:  A: FESS B: FESS C: FESS D: Uncinectomy	<u>End-point of follow-up:</u>  A: 6 months B: 6 months C: 6 months D: 3 months  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: none B: none C: none D: intervention: n=0 (0%), control n=2 (6.3%)	<u>1. PROM SNOT-20</u>  Effect measure: mean difference [SE]: A: 0.710 [0.283] B: 0.070 [0.217] C: 0.050 [0.011] D: 0.110 [0.290]  Pooled effect (random effects model): 0.221 [95% CI -0.001 to 0.443] favoring balloon sinus dilation Heterogeneity (I <sup>2</sup> ): Not reported  <u>2. Nasal polyp score</u> Not reported  <u>3. Sense of smell</u> Not reported  <u>4. (serious) adverse events</u> A: None B: None C: None D: intervention: n=9, control n=16 Infection, crusting, synechia, bleeding and anosmia	<u>Author's conclusion:</u>  There is limited high-quality evidence that assesses the efficacy of BSD versus FESS in the management of CRS patients. To better inform CRS management, future studies should compare BSD with endoscopic sinus surgery, hybrid procedures, and/or medical management alone using validated objective and patient-reported outcome measures.

Study First author, year	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup> Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup> Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup> Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup> Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup> Yes/no/unclear/not applicable	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup> Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup> Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup> Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup> Yes/no/unclear	
Sinha, 2022	Yes	Yes	No	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes	
Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments			
		age not reported D: 62 patients, age not reported  Sex: Not reported  Groups comparable at baseline? Unclear								

### Risk of Bias table

5

### Table of excluded studies

Reference	Reason for exclusion
Achar P, Duvvi S, Kumar BN. Endoscopic dilatation sinus surgery (FEDS) versus functional endoscopic sinus surgery (FESS) for treatment of chronic rhinosinusitis: a pilot study. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012 Oct;32(5):314-9. PMID: 23326011; PMCID: PMC3546409.	Included in systematic review by Sinha (2022)

Reference	Reason for exclusion
Cutler J, Bikhazi N, Light J, Truitt T, Schwartz M; REMODEL Study Investigators. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. <i>Am J Rhinol Allergy</i> . 2013 Sep-Oct;27(5):416-22. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3970. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23920419.	Included in systematic review by Sinha (2022)
Minni A, Dragonetti A, Sciuto A, Cavaliere C, Rosati D, Azimonti D, Franzetti A. Use of balloon catheter dilation vs. traditional endoscopic sinus surgery in management of light and severe chronic rhinosinusitis of the frontal sinus: a multicenter prospective randomized study. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2018 Jan;22(2):285-293. doi: 10.26355/eurrev_201801_14170. PMID: 29424885.	Included in systematic review by Sinha (2022)
Ahmed J, Pal S, Hopkins C, Jayaraj S. Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2011 Jul 6;(7):CD008515. doi: 10.1002/14651858.CD008515.pub2. PMID: 21735433.	Older systematic review than Sinha (2022)
Levy JM, Marino MJ, McCoul ED. Paranasal Sinus Balloon Catheter Dilation for Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2016 Jan;154(1):33-40. doi: 10.1177/0194599815613087. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26519456.	Older systematic review than Sinha (2022)
Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. Decrease of nasal airway resistance and alleviations of symptoms after balloon sinuplasty in patients with isolated chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised clinical study. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2016 Dec;41(6):673-680. doi: 10.1111/coa.12583. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26548697.	Included in systematic review by Sinha (2022)
Plaza G, Eisenberg G, Montojo J, Onrubia T, Urbasos M, O'Connor C. Balloon dilation of the frontal recess: a randomized clinical trial. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i> . 2011 Aug;120(8):511-8. doi: 10.1177/000348941112000804. PMID: 21922974.	Included in systematic review by Sinha (2022)
Chandra RK, Kern RC, Cutler JL, Welch KC, Russell PT. REMODEL larger cohort with long-term outcomes and meta-analysis of standalone balloon dilation studies. <i>Laryngoscope</i> . 2016 Jan;126(1):44-50. doi: 10.1002/lary.25507. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26228589; PMCID: PMC5132108.	Included in systematic review by Sinha (2022)
Hathorn IF, Pace-Asciak P, Habib AR, Sunkaraneni V, Javer AR. Randomized controlled trial: hybrid technique using balloon dilation of the frontal sinus drainage pathway. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i> . 2015	Included in systematic review by Sinha (2022)

Reference	Reason for exclusion
Feb;5(2):167-73. doi: 10.1002/alr.21432. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25360863.	
Mirza AA, Shawli HY, Alandejani TA, Aljuaid SM, Alreefi M, Basonbul RA, Alhomaiani SK, Althobaity BA, Alhumaidi DA, Zawawi F. Efficacy and safety of paranasal sinus balloon catheter dilation in pediatric chronic rhinosinusitis: a systematic review. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Sep 29;49(1):69. doi: 10.1186/s40463-020-00463-0. PMID: 32993786; PMCID: PMC7523047.	Wrong population
Patel VA, O'Brien DC, Ramadan J, Carr MM. Balloon Catheter Dilation in Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. Am J Rhinol Allergy. 2020 Sep;34(5):694-702. doi: 10.1177/1945892420917313. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32264691.	Wrong population
Xu CY, Zhu L, Zhang H, An FY, Bai MY. [Postoperative effects of balloon sinuplasty on chronic rhinosinusitis: a Meta-analysis]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2017 Nov 7;52(11):835-840. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.11.007. PMID: 29141293.	Not written in English
Zhang J, Li Y, Han Z, Wang Y, Ding X, Zhao C. [Sinus balloon dilation for treatment of chronic sinusitis: a systematic review and Meta-analysis]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2020 May;34(5):406-410;416. Chinese. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2020.05.005. PMID: 32791608.	Not written in English
Bikhazi N, Light J, Truitt T, Schwartz M, Cutler J; REMODEL Study Investigators. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial with 1-year follow-up. Am J Rhinol Allergy. 2014 Jul-Aug;28(4):323-9. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4064. Epub 2014 May 12. PMID: 24823902.	Double
Bizaki AJ, Taulu R, Numminen J, Rautiainen M. Quality of life after endoscopic sinus surgery or balloon sinuplasty: a randomized clinical study. Rhinology. 2014 Dec;52(4):300-5. doi: 10.4193/Rhino12.198. PMID: 25479206.	Double
Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. A Controlled, Randomized Clinical Study on the Impact of Treatment on Antral Mucociliary Clearance: Uncinectomy Versus Balloon Sinuplasty. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2016 May;125(5):408-14. doi: 10.1177/0003489415618676. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26611244.	Does not meet PICO criteria
Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Kholova I, Rautiainen M. Treatment of rhinosinusitis and histopathology of nasal mucosa: A controlled, randomized, clinical	Does not meet PICO criteria

Reference	Reason for exclusion
study. Laryngoscope. 2016 Dec;126(12):2652-2658. doi: 10.1002/lary.26072. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27261416.	
Browning GG. Updating a Cochrane review of endoscopic balloon dilation for chronic rhinosinusitis: A randomised controlled trial that is biased in its reporting. Clin Otolaryngol. 2012 Jun;37(3):222. doi: 10.1111/j.1749-4486.2012.02508.x. PMID: 22708938.	Does not meet PICO criteria
Gerber ME, Kennedy AA. Adenoidectomy With Balloon Catheter Sinuplasty: A Randomized Trial for Pediatric Rhinosinusitis. Laryngoscope. 2018 Dec;128(12):2893-2897. doi: 10.1002/lary.27270. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30195275.	Wrong population
Gould J, Alexander I, Tomkin E, Brodner D. In-office, multisinus balloon dilation: 1-Year outcomes from a prospective, multicenter, open label trial. Am J Rhinol Allergy. 2014 Mar-Apr;28(2):156-63. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4043. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24598043.	Not a randomized controlled trial
Kim AS, Willis AL, Laubitz D, Sharma S, Song BH, Chiu AG, Le CH, Chang EH. The effect of maxillary sinus antrostomy size on the sinus microbiome. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Jan;9(1):30-38. doi: 10.1002/alr.22224. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30358937.	Does not meet PICO criteria
Sikand A, Ehmer DR Jr, Stolovitzky JP, McDuffie CM, Mehendale N, Albritton FD 4th. In-office balloon sinus dilation versus medical therapy for recurrent acute rhinosinusitis: a randomized, placebo-controlled study. Int Forum Allergy Rhinol. 2019 Feb;9(2):140-148. doi: 10.1002/alr.22248. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30452127.	Wrong population
Burton MJ, Bhattacharyya N, Rosenfeld RM. Extracts from the Cochrane Library: functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Sep;145(3):371-4. doi: 10.1177/0194599811418581. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21835929.	Does not meet PICO criteria

### Literature search strategy

#### *Algemene informatie*

Cluster/richtlijn: Chronische rhinosinusitis (CRS) en neuspoliepen	
Uitgangsvraag/modules: Wat is de waarde van ballondilatatie in de behandeling van CRS?	
Database(s): Ovid/Medline, Embase.com	Datum: 10-10-2022
Periode: 2010 - heden	Talen: Engels, Nederlands
Literatuurspecialist: Miriam van der Maten	

BMI-zoekblokken: voor verschillende opdrachten wordt (deels) gebruik gemaakt van de zoekblokken van BMI-Online <https://blocks.bmi-online.nl/> Bij gebruikmaking van een volledig zoekblok zal naar de betreffende link op de website worden verwezen.

**Toelichting:**

Voor deze vraag is gezocht op de elementen:

- Patiënten met CRS met/zonder neuspoliepen (zoals ook gebruikt bij de eerdere vragen voor de richtlijn en gebaseerd op de zoekterminologie van de EPOS)
- Balloon dilation

De opgegeven sleutelartikelen worden gevonden met de zoekopdracht.

Te gebruiken voor richtlijnen tekst:

Nederlands

In de databases Embase.com en Ovid/Medline is op 10 oktober 2022 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews en RCT over de waarde van ballondilatatie in de behandeling van CRS. De literatuurzoekactie leverde 51 unieke treffers op.

Engels

On the 10<sup>th</sup> of October 2022, relevant search terms were used to search for systematic reviews and RCTs in the databases Embase.com and Ovid/Medline about the value of balloon dilation as treatment of CRS. The search resulted in 51 unique hits.

**Zoekopbrengst**

	EMBASE	OID/MEDLINE	Ontdubbeld
SRs	21	14	24
RCT	22	26	27
<b>Totaal</b>	<b>43</b>	<b>40</b>	<b>51</b>

**Zoekstrategie**

5

**Embase.com**

No.	Query	Results
#15	#13 OR #14	43
#14	#10 AND #12 NOT #13 = RCT	22
#13	#10 AND #11 = SR	21
#12	'randomized controlled trial'/exp OR random*:ti,ab OR (((pragmatic OR practical) NEAR/1 'clinical trial*'):ti,ab) OR (((('non inferiority' OR noninferiority OR superiority OR equivalence) NEAR/3 trial*):ti,ab) OR rct:ti,ab,kw	1968123
#11	'meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR	865124

	((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':ti,ab	
#10	#8 AND #9 AND ([english]/lim OR [dutch]/lim) AND [2010-2022]/py NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	206
#9	'balloon'/exp OR 'balloon catheterization'/exp OR 'balloon dilatation'/exp OR ballon*:ti,ab,kw OR balloon*:ti,ab,kw	158172
#8	#6 OR #7	35900
#7	'chronic rhinosinusitis'/exp OR 'chronic rhinitis'/exp OR 'chronic sinusitis'/exp OR (('rhinosinusitis'/mj OR 'sinusitis'/mj OR 'rhinitis'/mj) AND 'chronic disease'/exp) OR ((chronic* NEAR/2 (sinusit* OR rhinit* OR rhinosinusit*)):ti,ab,kw)	22444
#6	('nose polyp'/exp OR (((nose OR nasal OR nasi OR rhino* OR sinus* OR sinonasal) NEAR/3 (papilloma* OR polyp*)):ti,ab,kw) OR rhinopolyp*:ti,ab,kw OR crswnp*:ti,ab,kw OR crssnp*:ti,ab,kw OR ecrs:ti,ab,kw OR (crs:ti,ab,kw AND (sinonas* OR nasal OR naso* OR rhin* OR ent)) OR ((kartagener* NEAR/2 syndrom*):ti,ab,kw) OR 'primary ciliary dyskinesi*':ti,ab,kw) NOT ((copd:ti OR thoracic:ti OR pulmonary:ti) AND disease:ti OR bronchiectas*:ti)	23660

### Ovid/Medline

#	Searches	Results
11	9 or 10	40
10	(6 and 8) not 9 = <b>RCT</b>	26
9	6 and 7 = <b>SR</b>	14
8	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or random*.ti,ab. or rct?.ti,ab. or ((pragmatic or practical) adj "clinical trial*").ti,ab,kf. or ((non-inferiority or noninferiority or superiority or equivalence) adj3 trial*).ti,ab,kf.	1551473
7	meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (metaanaly* or meta-analy* or metanaly*).ti,ab,kf. or systematic review/ or cochrane.jw. or (prisma or prospero).ti,ab,kf. or ((systemati* or scoping or umbrella or "structured literature") adj3 (review* or overview*)):ti,ab,kf. or (systemic* adj1 review*).ti,ab,kf. or ((systemati* or literature or database* or data-base*) adj10 search*).ti,ab,kf. or ((structured or comprehensive* or systemic*) adj3 search*).ti,ab,kf. or ((literature adj3 review*) and (search* or database* or data-base*)):ti,ab,kf. or	622036

	(("data extraction" or "data source*") and "study selection").ti,ab,kf. or ("search strategy" and "selection criteria").ti,ab,kf. or ("data source*" and "data synthesis").ti,ab,kf. or (medline or pubmed or embase or cochrane).ab. or ((critical or rapid) adj2 (review* or overview* or synthes*)).ti. or (((critical* or rapid*) adj3 (review* or overview* or synthes*)) and (search* or database* or data-base*)).ab. or (metasynthes* or meta-synthes*).ti,ab,kf.	
6	limit 5 to yr="2010 -Current"	169
5	3 and 4	199
4	Dilatation/is or *Catheters/ or ballon*.ti,ab,kf. or balloon*.ti,ab,kf.	83234
3	1 or 2	25784
2	((nasal polyps/ or ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf. or (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf. or CRSSNP*.tw,kf. or ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.) or (kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp.) not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.) or adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/) or ((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	18480
1	((Sinusitis/ or Rhinitis/) and Chronic Disease/) or (chronic* adj3 (sinusit* or rhinosinusit*)).ti,ab,kf.	14530



## Module Organisatie van zorg (nieuw)

### Uitgangsvraag

5 Wat is de optimale behandeling van patiënten met CRS met/zonder neuspoliepen in de tweede lijn?

### Inleiding

10 Wereldwijd zijn luchtwegaandoeningen zoals chronische rhinosinusitis (CRS) een belangrijke oorzaak van de stijgende kosten van de gezondheidszorg met ook aanzienlijke maatschappelijke implicaties. CRS komt veel voor en de prevalentie op basis van symptomen varieert tussen 5,5% en 28% (Chapurin, 2022). Aangevuld met radiologische data komt de geschatte prevalentie in Nederland uit op zo'n 3.0 – 6.4% (Dietz de Loos, 2019). Naast de direct gerelateerde symptomen die gepaard gaan met deze chronische ontsteking van de neus en neusbijholten, zijn het ook de geassocieerde effecten op de slaap, de cognitieve functies, vermoeidheid en depressie, die uiteindelijk de gezondheidstoestand bepalen. De impact op de kwaliteit van leven is vergelijkbaar met de ziektelast veroorzaakt door congestief hartfalen en de ziekte van Parkinson (Fokkens 2020).

15 De karakteristieke symptomen bij CRS zijn neusobstructie, rhinorrhoe, reukverlies, aangezichtspijn en druk in het gelaat, die minimaal 12 weken aanhouden. In de tweede lijn kunnen deze klachten met aanvullende bevindingen bij nasale endoscopie en/of computertomografie nader worden geassocieerd met CRS (Fokkens, 2020).

20 CRS kan worden ingedeeld in primaire en secundaire etiologie. Naast gelokaliseerde en diffuse vormen op basis van de aangedane sinus is er ook fenotypische indeling van CRS met en zonder polyposis mogelijk. Bij de primaire CRS is een differentiatie tussen een type 2 (eosinofiele ontsteking) en niet-type 2 endotype, terwijl bij de secundaire CRS een indeling wordt gemaakt op basis van de onderliggende pathologie (ruimte innemende processen, inflammatoire of immunologische aandoeningen) (Fokkens, 2020). Naar schatting 1-2% van de bevolking heeft neuspoliepen, meestal te duiden als primaire diffuse type 2 CRS, dan wel vaak omschreven als CRSwNP. De kosten van CRSwNP voor de maatschappij zijn hoog: 25 €7160,- per patiënt per jaar, oftewel 1.9 miljard euro per jaar voor de gehele populatie (Lourijsen, 2020). Veel van deze kosten worden veroorzaakt doordat patiënten met CRSwNP niet meer (goed) kunnen deelnemen aan het werkende leven. Optimale behandeling van deze ziekte is dus nodig, niet alleen voor de individuele patiënt en diens kwaliteit van leven, maar ook voor de maatschappij als geheel.

35

### Samenvatting literatuur

Voor deze module is gebruik gemaakt van de searches voor andere uitgangsvragen. Voor 40 onderbouwing van de voor- en nadelen van de beschreven therapieën wordt verwezen naar de betreffende modules.

40

### Overwegingen

45 "Behandelbare eigenschappen" (treatable traits) is een nieuwe strategie waarbij patiënten individueel worden beoordeeld op een gespecificeerde reeks behandelbare problemen, en een geïndividualiseerd behandelprogramma wordt ontwikkeld en geïmplementeerd op basis van deze multidimensionale beoordeling. Voor patiënten met luchtwegaandoeningen, met name voor complexe aandoeningen zoals ernstige astma, ouderen en mensen met multimorbiditeit chronische obstructieve longziekte (COPD), is een individueel stappenplan essentieel vanwege de neiging tot progressie van de ziekte en meer comorbiditeit. Internationale richtlijnen (zowel ICAR-RS-2021 als EPOS2020) bieden een uitgebreid 50 overzicht van alle medische en chirurgische opties in CRS, samen met evidence-based

beheersalgoritmen en geïntegreerde zorgpaden, die veel vergelijkbare aanbevelingen genereren (Fokkens, 2020; Orlandi, 2016)

5 Medische therapie is gericht op primaire ziektecontrole en het beheersen van predisponerende factoren, het behandelen van bijkomende infecties, en het bevorderen van de ventilatie en drainage van de sinus. Lokale corticosteroiden en nasale lavage met of zonder toevoegingen staan aan de basis van de behandeling van CRS. Het gebruik van systemische corticosteroiden is aanbevolen bij het type 2 endotype met progressieve klachten, waarbij rekening moet worden gehouden met de bekende bijwerkingen (zie module systemische corticosteroiden). In selectieve gevallen kunnen aanvullende  
10 behandelingen worden overwogen zoals de toepassing van sinus implantaten met afgifte van corticosteroiden (zie module postoperatief corticoïdenimplantaat) of een desensibilisatie behandeling bij NSAID overgevoeligheid (N-ERD). Het gebruik van biologicals (zie module biologicals) is voorbehouden aan patiënten met CRS type 2 endotype en persisterende klachten ondanks optimale symptomatische behandeling en chirurgie (Fokkens, 2020). De rol van antibiotica is onduidelijk bij CRS. Alhoewel de relatie met biofilmvorming en de invloed op de epitheliale barrière worden verondersteld is het advies om zeer terughoudend te zijn met het gebruik van antibiotica.  
15 Bij onvoldoende symptomatische controle kan chirurgische behandeling worden overwogen om de sinusklaring te bevorderen en de neusbijholten beter toegankelijk te maken voor lokale therapie (zie module chirurgie). In het postoperatieve traject is het gebruik van nasale lavage en nasale corticosteroiden relevant.  
20

CRS beslaat een heterogene groep van chronische neusbijholteontstekingen die een grote impact hebben op de kwaliteit van leven. Aan de hand van de richtlijnen kan op geleide van de klachten een stappenplan worden doorlopen om en optimale ziektecontrole na te streven. De behandeling omvat een individuele aanpak waarbij aandacht moet zijn voor de juiste adviezen en compliance van medicatiegebruik (Chapurin, 2022). De rol van chirurgie en de uitgebreidheid hiervan is maatwerk en is enerzijds vooral gericht op optimaliseren van de ventilatie en drainage van de sinus en anderzijds de expositie van de sinus aan lokale medicatie en lavage te bevorderen (Giri, 2022; Georgalas, 2014). Ook in de postoperatieve fase is het gebruik van symptomatische medicatie essentieel. Samen met de patiënt zal een goed behandeltraject moeten worden uitgezet om de acties bij exacerbatie goed te kunnen opvangen. Hiervoor zijn goede transmurale afspraken relevant, zodat binnen de eerste lijn een goed vervolgtraject kan worden uitgezet. Gelet op de chroniciteit van de klachten en de diverse therapeutische opties, is een duidelijk beleid relevant. Het stroomdiagram zoals  
30 voorgelegd kan een goede basis hiervoor zijn.  
35

In het stroomdiagram (LINK) wordt het diagnostisch en therapeutisch schema voorgelegd. Essentieel is het herkennen van de symptomen die passen bij CRS. Gestreefd wordt naar een optimale symptomatische behandeling die kan worden afgebouwd op geleide van de klachtencontrole. Deze behandeling is gericht op de behandelbare kenmerken van CRS. In het schema wordt de endo- en fenotypering aangegeven die het therapeutisch beleid bij type 2 eosinofiele ontsteking onderscheidt van de overige vormen van CRS. Bij persisterende klachten die ook progressief zijn ondanks optimale medicamenteuze behandeling, kan chirurgie worden overwogen. Bij exacerbaties en onvoldoende reactie op medicatie volgt herevaluatie van de klachten met aanvullende diagnostiek. Het betrekken van de lagere luchtwegen in anamnese en diagnostiek is essentieel. Ook behandelbare aandoeningen ('treatable traits') zoals bijkomend roken, beroepsexpositie aan irritantia, en comorbiditeiten zoals allergische rhinitis verdienen aandacht, zeker wanneer een patiënt  
40 onvoldoende klachtencontrole bereikt.  
45  
50

## Aanbeveling

Behandel patiënten met CRS en neuspoliepen volgens het stroomdiagram.

### 5 Literatuur

- Chapurin N, Wu J, Labby AB, Chandra RK, Chowdhury NI, Turner JH. Current insight into treatment of chronic rhinosinusitis: Phenotypes, endotypes, and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Jul;150(1):22-32. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.013. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35469844; PMCID: PMC9673979.
- 10 Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, Freling NJM, Wolvers MDJ, Reitsma S, Fokkens WJ. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1207-1214
- 15 Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):213-217.
- Fokkens WJ, Lund V, Luong AU, Orlandi RR. A Comparison of International Guidelines for Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1418-1422. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.013. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35085811.
- 20 Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J, Alobid I, Terezinha Anselmo-Lima W, Bachert C, Baroody F, von Buchwald C, Cervin A, Cohen N, Constantinidis J, De Gabory L, Desrosiers M, Diamant Z, Douglas RG, Gevaert PH, Hafner A, Harvey RJ, Joos GF, Kalogjera L, Knill A, Kocks JH, Landis BN, Limpens J, Lebeer S, Lourenco O, Meco C, Matricardi PM,
- 25 O'Mahony L, Philpott CM, Ryan D, Schlosser R, Senior B, Smith TL, Teeling T, Tomazic PV, Wang DY, Wang D, Zhang L, Agius AM, Ahlstrom-Emanuelsson C, Alabri R, Albu S, Alhabash S, Aleksic A, Aloulah M, Al-Qudah M, Alsaleh S, Baban MA, Baudoin T, Balvers T, Battaglia P, Bedoya JD, Beule A, Bofares KM, Braverman I, Brozek-Madry E, Richard B, Callejas C, Carrie S, Caulley L, Chussi D, de Corso E, Coste A, El Hadi U,
- 30 Elfarouk A, Eloy PH, Farrokhi S, Felisati G, Ferrari MD, Fishchuk R, Grayson W, Goncalves PM, Grdnic B, Grgic V, Hamizan AW, Heinichen JV, Husain S, Ping TI, Ivaska J, Jakimovska F, Jovancevic L, Kakande E, Kamel R, Karpischenko S, Kariyawasam HH, Kawauchi H, Kjeldsen A, Klimek L, Krzeski A, Kopacheva Barsova G, Kim SW, Lal D, Letort JJ, Lopatin A, Mahdjoubi A, Mesbahi A, Netkovski J, Nyenbue Tshipukane D,
- 35 Obando-Valverde A, Okano M, Onerci M, Ong YK, Orlandi R, Otori N, Ouenoughy K, Ozkan M, Peric A, Plzak J, Prokopakis E, Prepageran N, Psaltis A, Pugin B, Raftopoulos M, Rombaux P, Riechelmann H, Sahtout S, Sarafoleanu CC, Searyoh K, Rhee CS, Shi J, Shkoukani M, Shukuryan AK, Sicak M, Smyth D, Sindvongs K, Soklic Kosak T, Stjarne P, Sutikno B, Steinsvag S, Tantilipikorn P, Thanaviratananich S, Tran T, Urbancic J,
- 40 Valiulius A, Vasquez de Aparicio C, Vicheva D, Virkkula PM, Vicente G, Voegels R, Wagenmann MM, Wardani RS, Welge-Lussen A, Witterick I, Wright E, Zabolotny D, Zsolt B, Zwetsloot CP. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. PMID: 32077450.
- 45 Georgalas C, Cornet M, Adriaensen G, Reinartz S, Holland C, Prokopakis E, Fokkens W. Evidence-based surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Apr;14(4):427. doi: 10.1007/s11882-014-0427-7. PMID: 24557748.

- Giri S, Schneider AL, Tan BK. Chronic rhinosinusitis: Future treatments and unmet needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Aug;150(2):287-290. doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.016. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35662656; PMCID: PMC9552525.
- 5 Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology*. 2021 Apr 1;59(2):151-163. doi: 10.4193/Rhin20.570. PMID: 33459728.
- 10 Kern R, Kountakis S, Kowalski ML, Lane A, Lanza DC, Lebowitz R, Lee HM, Lin SY, Lund V, Luong A, Mann W, Marple BF, McMains KC, Metson R, Naclerio R, Nayak JV, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Peters A, Piccirillo J, Poetker DM, Psaltis AJ, Ramadan HH, Ramakrishnan VR, Riechelmann H, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser RJ, Senior BA, Sindwani R, Stankiewicz JA, Stewart M, Tan BK, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Weitzel EK, Wise S, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Zhou B, Kennedy DW. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209. doi: 10.1002/alr.21695. PMID: 26889651.
- 15 Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, Batra PS, Bernal-Sprekelsen M, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chiu A, Citardi MJ, Cohen NA, DelGaudio J, Desrosiers M, Dhong HJ, Douglas R, Ferguson B, Fokkens WJ, Georgalas C, Goldberg A, Gosepath J, Hamilos DL, Han JK, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jankowski R, Javer AR,
- 20
- 25

## Bijlagen bij de richtlijn

### Bijlage 1 – Kennislacunes

#### 5 Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Chronische Rhinosinusitis en neuspoliepen' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de hiervoor opgestelde zoekvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, een groot deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek (EBRO) is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen geven op vragen uit de praktijk. Om deze reden heeft de werkgroep per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

15

#### Module Kwantificeren van nasendoscopische beelden

What are the (dis)advantages of using the nasal polyp score compared to other nasal endoscopy scoring systems in the diagnostic workup of patients with CRS?

P: patients with CRS

20

I: modified Lund-Kennedy endoscopy score (MLK), discharge, inflammation and polyps/oedema score (DIP), Lund-Kennedy endoscopy score

C: nasal polyp score

R: Lund-Mackay score (CT)

O: clinical outcomes, diagnostic accuracy

25

#### Module Beeldvorming

Wat is de toegevoegde waarde van vervroegde CT sinus in het behandeltraject voor patiënten met de diagnose chronische rhinosinusitis?

30

Heden is nog onvoldoende literatuur beschikbaar die vanuit de Nederlandse situatie kijkt naar de timing van beeldvorming bij patiënten met klinische symptomen van chronische rhinosinusitis. Het optimaal inzetten van beeldvorming dient te worden bezien in het licht van potentiële kosten, als ook risico's met betrekking tot stralingsbelasting. De gebruikte modaliteiten (multi-detector CT, low-dose CT's of Cone Beam CT's) zullen hier een bepalende rol in spelen. Zoals Leung et al. tonen in een sterk situationele studie, is er een mogelijk kostenreducerend effect, wanneer beeldvorming leidt tot betere stratificatie van patiëntengroepen. Verdere (prospectieve) studies zullen echter de impact in de Nederlandse situatie moeten aantonen. Daarnaast dient de additionele waarde van CT bovenop al bekende bevindingen van nasendoscopie verder geëxploreerd te worden.

40

#### Module Diagnostiek onderste luchtwegen

What is the diagnostic accuracy of spirometry in the diagnostic work-up of patients with chronic rhinosinusitis?

Patients: patients with chronic rhinosinusitis

45

Index test: spirometry

Control test: -

Reference test: histamine provocation test

Outcomes: diagnostic accuracy (exclusion asthma), clinical outcomes

Timing/setting: at the general practitioner or ENT specialist

50

## **Module Behandeling onderste luchtwegen**

Niet van toepassing.

## **Module Langdurige behandeling met antibiotica**

- 5 Zijn er subtypen (type2 vs. niet-type2) CRS patiënten voor wie langdurige behandeling met antibiotica (macroliden) wel effectief is, en zo ja, welke?

## **Module Systemische corticosteroiden**

Hoe vaak mag je systemische corticosteroiden voorschrijven per jaar?

- 10 P: patients with chronic rhinosinusitis, with or without nasal polyps.  
I: systemic corticosteroids.  
C: placebo/usual care.  
O: disease-related quality of life (SNOT-score)

## **15 Module Biologicals**

Niet van toepassing.

## **Module Chirurgie bij CRS**

- 20 1. What are the benefits and harms of surgical treatment compared with no non-surgical treatment in patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps?

P: patients with chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps

I: endoscopic sinus surgery

C: non-surgical treatment/placebo/usual care

- 25 O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, (serious) adverse events (short and long term).

- 30 2. What are the benefits and harms of an extensive surgical approach compared with a less extensive surgical approach in endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps?

P: patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps

I: endoscopic sinus surgery with extensive surgical approach

- 35 C: endoscopic sinus surgery with less extensive surgical approach

O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, revision surgery, (serious) adverse events (short and long term).

- 40 3. What are the benefits and harms of revision surgery compared with non-surgical treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment?

- 45 P: patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps who have undergone previous surgical treatment

I: revision surgery

C: non-surgical treatment/usual care

- 50 O: burden of disease (disease-related quality of life (SNOT-score), total nasal symptom score or disease severity (VAS)), nasal polyp score, sense of smell/olfactory dysfunction, revision surgery, (serious) adverse events (short and long term).

### **Module Postoperatief corticoïdenimplantaat**

5 Er is onvoldoende bekend over de langetermijneffecten van een corticosteroïdenimplantaat die wordt toegepast bij de chirurgische behandeling van CRS patiënten. Op korte termijn zijn er argumenten om bij een implantaat bij kans op stenosering van de sinus drainage toe te passen.

### **Module Ballondilatatie**

10 Wat zijn de (langetermijn)resultaten van ballondilatatie bij patiënten met CRS in vergelijking met medicamenteuze therapie of chirurgie in termen van kwaliteit van leven, nasendoscopisch beeld en complicaties?

15 Wat is de kosteneffectiviteit van ballondilatatie bij patiënten met CRS in vergelijking met medicamenteuze therapie of chirurgie?

### **Module Organisatie van zorg**

Niet van toepassing.

### **Kennislacunes uit de richtlijn van 2009**

20 Bij de richtlijnmodules uit 2009 zijn de onderstaande aanbevelingen voor onderzoek geformuleerd:

25 Het effect van kortdurende behandeling met antibiotica bij CRS is niet op basis van de huidige literatuur vast te stellen. Ondanks dat bij 56-92% van patiënten met CRS klinische verbetering optreedt na het kortdurend gebruik van antibiotica is dit effect niet met zekerheid aan de behandeling toe te schrijven vanwege het doorgaans ontbreken van adequate controlegroepen. Er dient gerandomiseerd onderzoek plaats te vinden naar het kortdurend gebruik van antibiotica, met een adequate controlegroep en vooral goed gedefinieerde criteria.

30 De hoge incidentie en significante morbiditeit van chronische rhinosinusitis (CRS), met of zonder neuspoliepen, ten spijt, zijn er maar zeer beperkte data over de epidemiologie van deze aandoening voorhanden. Amerikaanse gegevens noemen 15,5% van de bevolking. In Nederland zijn geen goede data over de incidentie/prevalentie van CRS bekend. Er is behoefte aan dergelijke epidemiologische data.

35 De gegevens in de literatuur m.b.t. diagnostiek en behandeling van CRS bij kinderen zijn zeer summier. De internationaal voorgestelde diagnostische criteria zijn niet getoetst bij kinderen. Er is veel onduidelijkheid over de differentiaal diagnostiek zowel m.b.t. de afgrenzing naar rhinitis als de afgrenzing naar adenoïd hypertrofie bij jonge kinderen. Er is controversie met betrekking tot de indicaties voor adenotomie, functionele neusbijholtenchirurgie, medicamenteuze therapie en watchfull waiting bij kinderen.

45

## Bijlage 2 – Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
<b>Module Kwantificeren van nasendoscopische beelden</b>							
<p>Beschrijf en registreer op gestructureerde en consequente wijze het nasendoscopisch beeld, waarbij onder andere gelet wordt op:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de kwaliteit van de neusslijmvliezen;</li> <li>• de mate van inflammatie;</li> <li>• de eventuele aanwezigheid van (taai/pussig) secreet;</li> <li>• de eventuele aanwezigheid/locatie/grootte van neuspoliepen; en tenslotte</li> <li>• eventuele post-operatieve veranderingen.</li> </ul> <p>Overweeg bij aanwezigheid van neuspoliepen de</p>	<1 jaar	Geen	Communicatie	Tijdsdruk / evt EPD technische factoren	Scholing	Wetenschappelijke verenigingen	



Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
neuspoliepscore te gebruiken met idealiter een gradering van 0 tot 4 per zijde.							
<b>Module Beeldvorming</b>							
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stel de diagnose chronische rhinosinusitis primair op basis van symptomen en nasendoscopie bevindingen, na 6 tot 12 weken empirisch medicamenteus behandelen. Overweeg bij twijfel hierover een CT sinus voor bevestiging of uitsluiten van de diagnose.</li> <li>2. Overweeg CT sinus wanneer een patiënt met diffuse CRS niet voldoende reageert op adequate</li> </ol>							

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
<p>medicamenteuze therapie.</p> <p>3. Verricht CT sinus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• voorafgaande aan geplande neusbijholtenchirurgie;</li> <li>• bij unilaterale CRS, met name als er verdenking is op onderliggende tumor;</li> <li>• bij tekenen van secundair diffuse CRS (bijvoorbeeld vasculitis/GPA).</li> </ul> <p>4. Verricht beeldvorming (CT of MRI), bij (verdenking op) complicaties of alarmsignalen.</p>							
<b>Module Diagnostiek onderste luchtwegen</b>							
Besteed bij patiënten met CRS aandacht aan de onderste luchtwegen door te vragen naar kortademigheid, hoesten,	<1 jaar	Snellere diagnostiek zal mogelijk leiden tot minder	Aandacht voor lage luchtwegproblematiek bij	Logistiek; barrières tussen de eerste en	MDO (light) organiseren tussen de partijen.	Hoofdbehandelaar	Idealiter een (diagnostische)vragenlijst binnen de EPOS opstellen. Dit

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
piepen en verminderde inspanningstolerantie.		complicaties bij de patiënt. Effect op kosten mogelijk beperkt.	sinusproblemen in de opleiding	tweedelijns en vakgebieden	Regionale/lokale afspraken		onderwerp komt ook terug in andere KNO-richtlijnen, hiervoor dwarsverbanden leggen.
Verwijs patiënten met CRS door voor spirometrisch onderzoek wanneer er aanwijzingen zijn voor nieuwe, danwel ongecontroleerde lagere luchtwegproblematiek.	<1 jaar	Snellere diagnostiek zal mogelijk leiden tot minder complicaties bij de patiënt. Effect op kosten mogelijk beperkt.	Aandacht voor lage luchtwegproblematiek bij sinusproblemen in de opleiding	Logistiek; barrières tussen de eerste en tweedelijns en vakgebieden	MDO (light) organiseren tussen de partijen. Regionale/lokale afspraken	Hoofdbehandelaar	Idealiter een (diagnostische)vragenlijst binnen de EPOS opstellen. Dit onderwerp komt ook terug in andere KNO-richtlijnen, hiervoor dwarsverbanden leggen.
<b>Module Behandeling onderste luchtwegen</b>							
Verwijs patiënten met CRS bij wie je een diagnose persisterend astma vermoedt, door naar de huisarts of behandel met lage dosis inhalatiecorticosteroiden, eventueel in combinatie met beta-2-agonisten volgens stap 2 van het internationale stappenplan voor astma (GINA). Bij uitzondering kan ook gebruik	1-3 jaar	Toename kosten inhalatiemedicatie, maar afname verwijzingen.  Indirecte kosten: verzuim, reiskosten,	Goede scholing en vastleggen longfunctie en mate van astmacontrole	Gebrekkige kennis, diagnostische mogelijkheden, tijd, interesse	Scholing en awareness	Beroepsverenigingen	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijken voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
worden gemaakt van een leukotrieen-receptorantagonist.		gederfde inkomens zorgen voor afname van de verwachte kosten.					
Betrek altijd de longarts of kinderarts bij patiënten met CRS bij wie onvoldoende verbetering van astma optreedt ondanks behandeling volgens stap 3 van het internationale stappenplan voor astma (GINA).	< 1 jaar	neutraal	Goede verwijsstructuur, bespreken patiënten in MDO	Verwijspaden niet helder, afkappunten niet duidelijk	Opzetten zorgpadstructuur, opzetten MDO	Beroepsverenigingen	
<b>Module Langdurige behandeling met antibiotica</b>							
Behandel patiënten met CRS bij voorkeur niet langdurig met antibiotica (macroliden).	<1 jaar	Geen noemenswaardig effect	Andere behandelopties	geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen	
<b>Module Systemische corticosteroiden</b>							
Behandel patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen / primaire diffuse type2 CRS bij voorkeur niet vaker dan twee keer per jaar met systemische corticosteroiden.	<1 jaar	Minder vaak voorschrijven van corticosteroiden geeft een zeer beperkte verlaging van kosten.	Geen	geen	Verspreiden richtlijn	NVKNO	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
<b>Module Biologicals</b>							
Overweeg om biologicals te starten bij patiënten met (matig-) ernstig CRS met neuspoliepen (type 2 inflammatie) waarbij conventionele therapie onvoldoende effect heeft (gehad) op ziekte gerelateerde kwaliteit van leven en ziekte-activiteit (zie stroomdiagram)	< 1 jaar	Hogere kosten door hoge prijsstelling van biologicals	Bekostiging van middelen uit budget ziekenhuis “Dure Weesgeneesmiddelen”  Biologicals is alleen weggelegd voor de groep ernstige, ongecontroleerde CRSwNP (ie. Primaire diffuse type 2 CRS). Indicatiestelling volgens EPOS2020, plus niet roken en eerder volledige ethmoidectomie gehad  Alleen voorschrijven mits aan de	1. Budgettering ziekenhuis  2. Institutionele voorwaarden zoals MDO met longarts	1. Afspraken binnen ziekenhuis over budget  2. Contact en afstemming tussen afdelingen binnen ziekenhuis	Hoofdbehandelaar i.o.m. onderhandelings team /apothek ziekenhuis	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
			institutionele voorwaarden is voldaan. Vooraf therapietrouw en comorbiditeiten goed beoordelen				
Bespreek met patiënten de indicatie en werking van biologicals inclusief het te verwachten effect en mogelijke bijwerkingen/risico's/complicaties.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijk e verenigingen	
Volg de kwaliteitscriteria bij het voorschrijven van biologicals door de KNO-arts voor CRS met neuspoliepen.	< 1 jaar	Geen	Geen	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijk e verenigingen	
<b>Module Chirurgie bij CRS</b>							
Overweeg chirurgie bij patiënten met CRS met onvoldoende ziektecontrole ondanks adequate medicamenteuze therapie (zie stroomdiagram ).	< 1 jaar	Geen	Kennis van de aanbevelingen	Eventueel weerstand tegen verandering van de behandelend arts	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijk e verenigingen	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Bespreek preoperatief het belang van postoperatieve medicamenteuze behandeling en therapietrouw.							
Bepaal bij de indicatiestelling voor neusbijholtenchirurgie de uitgebreidheid van de voorgenomen operatie aan de hand van de uitgebreidheid van ziekte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandel bij lokale CRS enkel de aangedane neusbijholte;</li> <li>• kies bij diffuse CRS een benadering die ervoor zorgt dat er nadien een goed spoelbare holte ontstaat;</li> <li>• verricht bij een eerste operatie voor diffuse CRS op zijn minst een infundibulotomie en anterieure ethmoidectomie, al of niet aangevuld met een posterieure ethmoidectomie,</li> </ul>	< 1 jaar	Geen	Kennis van de aanbevelingen	Eventueel weerstand tegen verandering van de behandelend arts	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijk e verenigen	

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
sphenotomie of draf IIa op geleide van de uitgebreidheid van ziekte;  Verricht geen 'agressieve' chirurgie waarbij alle slijmvlies verwijderd wordt ('reboot').							
Controleer bij de indicatiestelling voor revisiechirurgie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• de behandeling van eventuele comorbiditeiten;</li> <li>• de therapietrouw van patiënt;</li> <li>• de uitgebreidheid van de voorgenomen revisieoperatie in relatie tot de uitgebreidheid van de ziekte;</li> <li>• of (postoperatief veranderde) anatomie een risico vormt op complicaties;</li> <li>• of de benodigde operatie een verwijzing naar een</li> </ul>	< 1 jaar	Geen	Kennis van de aanbevelingen	Eventueel weerstand tegen verandering van de behandelend arts	Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijk e verenigingen	

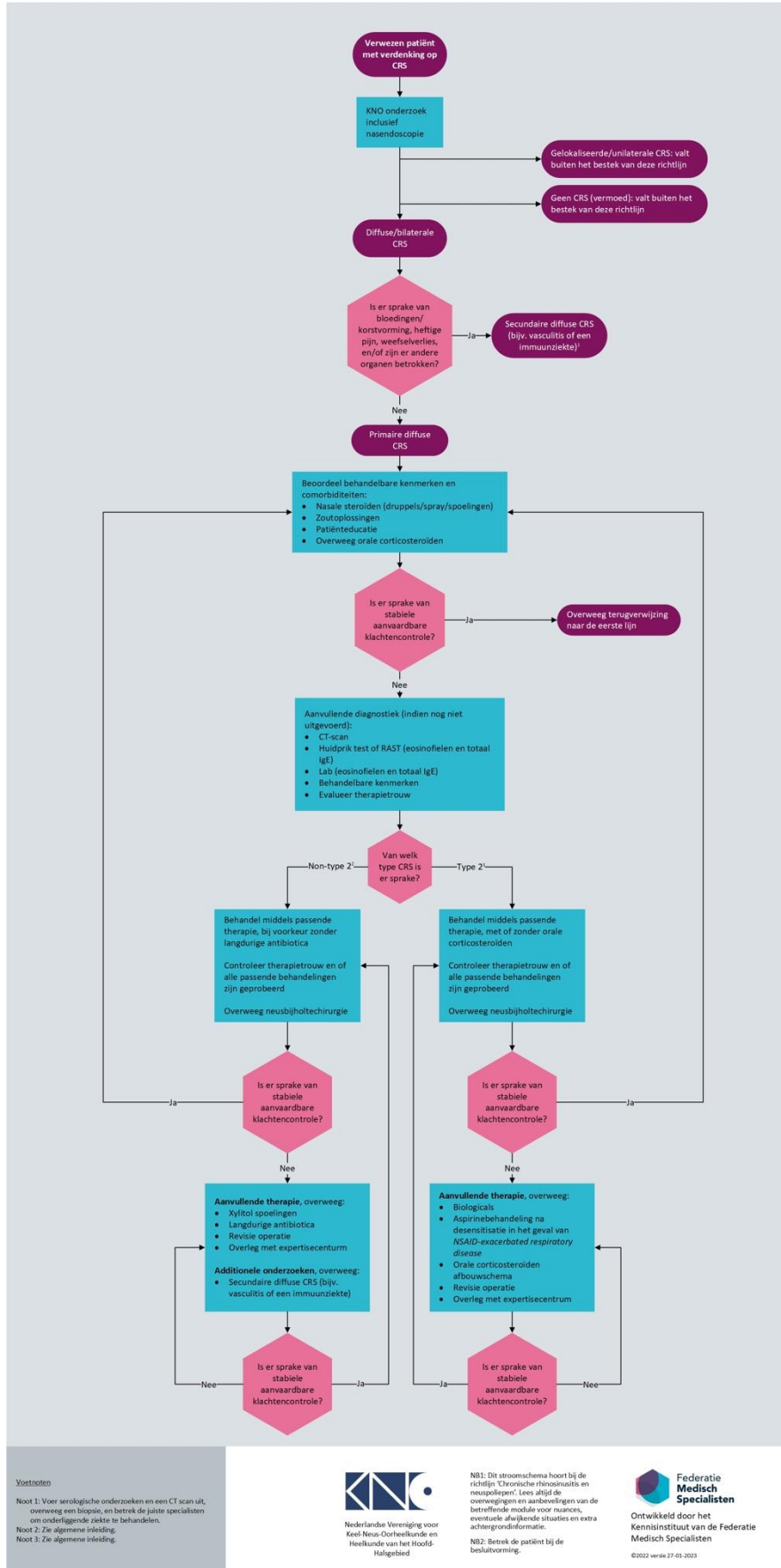


Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
meer ervaren collega of centrum vereist.							
<b>Module Postoperatief corticoïdenimplantaat</b>							
Gebruik niet standaard pre- of postoperatief een corticosteroïdenimplantaat.  Overweeg een implantaat hoogstens indien: <ul style="list-style-type: none"> <li>er op basis van lokale ziekteactiviteit een zeer grote kans is op stenose of synechiaevorming van de sinus drainage trajecten OF</li> <li>patiënten systemische CS niet goed verdragen.</li> </ul>	<1 jaar	geen	geen	geen	geen	n.v.t.	
Overweeg bij neusbijholtechirurgie een (oplosbare) tampon gedrenkt in antibiotica en/of corticosteroïden.	<1 jaar	geen	geen	geen	geen	n.v.t.	
<b>Module Ballondilatatie</b>							

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie <sup>1</sup>	Te ondernemen acties voor implementatie <sup>2</sup>	Verantwoordelijk en voor acties <sup>3</sup>	Overige opmerkingen
Verricht geen ballondilatatie in de behandeling van patiënten met CRS.	<1 jaar	geen	geen	geen	geen	n.v.t.	
<b>Module Organisatie van zorg</b>							
Behandel patiënten met CRS en neuspoliepen volgens het stroomdiagram	< 1 jaar	Mogelijk reductie door aanbieden van therapie passend bij de klachten en voorkeuren van de patiënt	Kennis van de richtlijn		Verspreiding van de richtlijn	Wetenschappelijke verenigingen.	

## Bijlage 3 – Stroomdiagram

5



## Bijlage 4 – Schriftelijke knelpuntenanalyse

In februari 2021 is een knelpuntenanalyse uitgevoerd om knelpunten in kaart te brengen voor de zorg voor patiënten met chronische rhinosinusitis en neuspoliepen. Aan de hand van het raamwerk van de richtlijn zoals dat op dat moment gepubliceerd was op de richtlijndatabase, is aan belanghebbende partijen het volgende gevraagd:

1. Zijn er wat u betreft knelpunten rondom chronische rhinosinusitis en neuspoliepen die nog niet geadresseerd worden in het raamwerk?
2. Zijn er concept uitgangsvragen opgenomen in het raamwerk waar u zich niet in kan vinden?
3. Welke 3 concept uitgangsvragen hebben voor u de hoogste prioriteit?
4. Andere vragen of opmerkingen t.a.v. het raamwerk.

Organisatie	Ingebrachte knelpunten	Reactie van de richtlijnwerkgroep
ZKN	<p>Prioriteit:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wanneer is verwijzing door de huisarts van patiënten met klachten passend bij CRS geïndiceerd?</li> <li>2. Hoe relevant is het vaststellen van een inhalatieallergie voor volwassen patiënten met CRS en/of neuspoliepen?</li> <li>3. Moet preoperatief altijd een CT van de neusbijholten vervaardigd worden?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Het NHG heeft afgezien van deelname aan de richtlijnwerkgroep. Er zijn daarom geen onderwerpen behandeld die de eerste lijn betreffen.</li> <li>2. De module over inhalatieallergie is door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening. Mogelijk komt deze bij een toekomstige herziening wel aan bod.</li> <li>3. Er is een nieuwe module geschreven over de (vroeg) inzet van CT in de diagnostiek en het behandelplan van CRS.</li> </ol>
Longfonds	<p>Longfonds heeft een achterbanraadpleging gedaan. 202 resultaten, hiervan hebben 151 mensen naast CRS ook een longziekte. De meeste mensen hebben meerdere behandelingen gehad. 46% zegt geen keuze te hebben tussen verschillende behandelopties, bij 38% kwam verwachting niet overeen met daadwerkelijke beloop. Ook naar ehealth, verwijzing, tevredenheid over verwijzing e.d. is uitvraag gedaan. 99 mensen zien verbeterpunten voor de zorg bij mensen met CRS en/of neuspoliepen. Wij delen deze resultaten graag met u zodat u hier rekening mee kan houden bij het ontwikkelen van deze richtlijn. Na afronding van therapie lijken nog weinig mensen op controle te komen. Ook is er nog geen rol weggelegd voor digitale zorg. Terwijl veel mensen aangeven terugkerende</p>	<p>Hartelijk dank voor het delen van de resultaten van jullie achterbanraadpleging. In de uitwerking van de modules heeft de werkgroep zo veel mogelijk gebruik gemaakt van de naar boven gekomen punten. De werkgroep erkent dat patiënten terugkerende klachten hebben. Het is dan ook een chronische aandoening. Bij het uitwerken van diverse modules heeft de werkgroep het belang van therapietrouw onder de aandacht gebracht, ook na chirurgische interventies en behandeling met biologicals. De plaats van digitale zorg is besproken door de werkgroep, maar dit werd niet</p>

Organisatie	Ingebrachte knelpunten	Reactie van de richtlijnwerkgroep
	klachten te hebben. Kan digitale zorg (of organisatie van zorg) bijdragen aan verminderen van klachten/ vroegtijdig opsporen van nieuwe klachten/ verbeteren QOL op lange termijn? 1. Moet bij patiënten met klachten passend bij CRS de diagnostiek zich ook richten op aandoeningen van de onderste luchtwegen? 2 Behandeling van de onderste luchtwegen bij chronische rhinosinusitis en neuspoliepen..Verwijzing bij CRS 3. - Wanneer is verwijzing door de huisarts van patiënten met klachten passend bij CRS geïndiceerd?	geprioriteerd voor uitwerking in de richtlijn. Mogelijk komt dit bij een toekomstige herziening aan bod. 1 en 2. De modules over diagnostiek en behandeling van de onderste luchtwegen zijn volledig herzien. 3. Het NHG heeft afgezien van deelname aan de richtlijnwerkgroep. Er zijn daarom geen onderwerpen behandeld die de eerste lijn betreffen.
NVK	Vanuit de NVK is er geen input gekomen. Er wordt enkel nog aangeraden om voor de overzichtelijkheid per aanbeveling een kopje "voor kinderen geldt:" op te nemen voor de duidelijkheid.	Hartelijk dank voor de terugkoppeling. Bij gebrek aan afvaardiging van de NVK in de werkgroep hebben we geen aanbevelingen over kinderen kunnen doen.
NVvR (Radiologie)	Nieuwe knelpunten: 1. Wat is de plek van beeldvorming in de eerste lijn? 2. Is er nog een rol voor x-sinus? (niet volgens hoofdhalradiologen, maar wordt nog wel aangevraagd door kinderartsen, hematologen, HA) 3. moet de neusgang bij beeldvorming beter belicht worden?	Hartelijk dank voor de terugkoppeling. 1. Er is een nieuwe module uitgewerkt over (vroeg) CT bij CRS, waarin beeldvorming besproken wordt. 2 en 3. De aangedragen knelpunten zijn door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening. Mogelijk komt deze bij een toekomstige herziening wel aan bod.
NVvR (Radiologie)	Niet eens met: Wat is de correlatie tussen de bevindingen bij nasendoscopie en CT bij patiënten met een positieve anamnese voor CRS?	Dit onderwerp is niet geprioriteerd voor herziening. Conform de EPOS 2020 position paper is het wel benoemd als aanvullende diagnostiek die de kans op fout positieve diagnose ondersteunt.
NVvR (Radiologie)	Prioritering: 1. Zijn de indicaties voor beeldvorming bij kinderen dezelfde als bij volwassenen? (CT vs MRI) 2. Moet preoperatief altijd een CT van de neusbijholten vervaardigd worden? 3. CT en stralendosisreductie: welk protocol? wat is de dosis?	Er is een nieuwe module geschreven over de (vroeg) inzet van CT in de diagnostiek en het behandelplan van CRS.
NVKNO	De rol van endotypering/fenotypering van patiënten met sinusitis wordt in dit raamwerk itt de nieuwe EPOS richtlijn nog niet expliciet genoemd, is dit nog toe te voegen? Anamnese bij CRS: uitgangsvraag suggestie: welke vragen moeten minimaal gesteld worden bij een verdenking CRS.?Wat is de rol van een gestandaardiseerde gevalideerde	Hartelijk dank voor de terugkoppeling. In de herziene modules over behandeling en het stroomschema hebben endotypering en fenotypering een duidelijke plaats gekregen met betrekking tot de behandeling.

Organisatie	Ingebrachte knelpunten	Reactie van de richtlijnwerkgroep
	<p>vragenlijst ( cf. SNOT-22) Moet naast echografie niet ook de rol van X-sinus worden besproken? Mbt rol corticosteroiden en differentiatie type reukverlies; hoort dat in deze richtlijn? Dient de rol van diverse neusspoelingen met fysiologisch zout , evt gecombineerd met nasules in spoelvocht te worden benoemd in de behandeling? Is het type chirurgie dat in de vraagstelling conventioneel genoemd wordt inmiddels nog conventioneel of verstaan we nu FESS als conventioneel ? We nemen aan dat overige medicamenteuze behandeling ook de biologicals betreft?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nieuwe medicamenteuze behandeling</li> <li>2. Bloedonderzoek voor endotypering</li> <li>3. Ballondilatatie</li> </ol>	<p>De SNOT-22 vragenlijst is opgenomen in de behandelmodules als cruciale uitkomstmaat. X-sinus is door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening. De werkgroep erkent dat de ontwikkelingen in chirurgie niet hebben stil gestaan. De module chirurgie is herzien, met specifiek aandacht voor de verschillende soorten en uitgebreidheid van de chirurgie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Er is een module ontwikkeld over behandeling met biologicals.</li> <li>2. Bloedonderzoek is door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening.</li> <li>3. Er is een nieuwe module ontwikkeld over de plaats van ballondilatatie.</li> </ol>
NVKNO	<p>prioritering:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In welke mate is een allergische rhinitis in het kader van het atopisch syndroom of hyper IgE syndroom relevant bij de diagnostiek en (mede) behandeling van CRS.</li> <li>2. Heeft langdurige antibiotische (macrolide) therapie effect op CRS met of zonder neuspoliepen?</li> <li>3. Wanneer is revisietherapie (medicamenteus of chirurgisch) geïndiceerd bij patiënten met CRS?</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. allergische rhinitis is door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening. Allergische rhinitis is als comorbiditeit als behandelbare kenmerken benoemd.</li> <li>2. De module over macrolide is herzien.</li> <li>3. De waarde van revisiechirurgie is opgenomen in de uitgebreide module (3 PICO's) over chirurgische behandeling.</li> </ol>
NVKNO	<p>De waarde van biologicals (monoclonale antilichamen) zou ik als apart knelpunt beschrijven. Nu valt dit weg onder "overige medicamenteuze behandeling"</p> <p>Wat wordt bedoeld met "weerstandsmeting"? En kun je nog spreken van "conventionele chirurgie" waar FESS toch de norm is?</p> <p>Het zou fantastisch zijn als alle vragen beantwoord konden worden!!</p> <p>Prioritering: 1. In welke mate heeft de toepassing van een slow releasing corticosteroidenimplantaat invloed op het postoperatief herstel na een neusbijholteoperatie en het ziekteverloop bij CRS? (nieuw)</p> <p>2. In welke mate hebben diagnostiek en interventies in de vroege fase van de CRS invloed op de ziektelast en het beloop? (nieuw)</p> <p>3. Wanneer is revisietherapie</p>	<p>De module over biologicals zal apart worden weergegeven. De module chirurgie is herzien, met specifiek aandacht voor de verschillende soorten en uitgebreidheid van de chirurgie.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Er is een module geschreven over slow releasing corticosteroiden-implantaten.</li> <li>2. de uitgangsvraag over diagnostiek en interventies in de vroege fase is door de werkgroep niet geprioriteerd voor herziening.</li> <li>3. De waarde van revisiechirurgie is opgenomen in de uitgebreide module (3 PICO's) over chirurgische behandeling. Hierbij is ook aandacht besteed aan de vormen van chirurgie.</li> </ol>

Organisatie	Ingebrachte knelpunten	Reactie van de richtlijnwerkgroep
	(medicamenteus of chirurgisch) geïndiceerd bij patiënten met CRS?	
IGJ	Vanuit de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd zal er geen input worden gegeven. Ik hoop dat ik u voldoende heb geïnformeerd	Hartelijk dank voor de terugkoppeling.
NHG	<p>1. De NHG-standaard betreft 'acute rhinosinusitis', deze richtlijn de chronische rhinosinusitis. Zo nodig kan de NHG-standaard hierna worden aangepast/uitgebreid indien er nieuwe inzichten zouden komen zoals bijvoorbeeld m.b.t. laboratoriumdiagnostiek, indien bij bepaalde groepen de (locatie van een) kweekafname voor ons mogelijk zou zijn (geen sinuspunctie), de mate van biofilms (microbioom) van invloed zijn op CRS (populair item). Ik ben verder benieuwd naar de plaats van systemische corticosteroiden, de behandeling van onderste luchtweginfecties bij CRS en neuspoliepen, preventie en arbeid en CRS. Dit zijn onderwerpen waarmee de huisartsgeneeskunde ook beïnvloed wordt/kan worden.</p> <p>2. Dank voor de invitatie. Ik heb de stukken doorgenomen en heb geen aanvullende zaken voor de knelpuntenanalyse. de NHG-Standaard richt zich op acute rhinosinusitis en geeft wel kader voor reden tot verwijzing bij persisterende/chronische klachten. Het is goed dat de vraag mbt adequaat moment voor verwijzing door huisarts wordt meegenomen en idealiter sluit dat aan bij de aanbevelingen in de NHG-Standaard. Zo niet, dan kan bij de eerstvolgende revisie altijd bezien worden of de NHG-Standaard aanpassing behoeft op dat punt. Voorts voorzie ik geen belangrijke knelpunten in de zorg van de huisarts bij deze groep patiënten die niet al in de lijst zijn opgenomen.</p>	<p>Hartelijk dank voor de terugkoppeling.</p> <p>De plaats van systemische corticosteroiden is in een aparte module uitgewerkt.</p>
NVZ	De NVZ heeft geen aanvullend commentaar gezien het voornamelijk medisch inhoudelijke karakter. Wel worden wij graag betrokken bij evt. financiële en/of organisatorische consequenties.	Hartelijk dank voor de terugkoppeling.
ZN	Helaas is dit onderwerp te specialistisch om als brancheorganisatie van zorgverzekeraars een nuttige bijdrage te leveren. Wij willen wel graag de uitkomst weten van de (schriftelijke) knelpunteninventarisatie en vernemen t.z.t. graag van u.	Hartelijk dank voor de terugkoppeling.

Bijlage 5 – Achterbanraadplegingen Patiëntenfederatie Nederland en Longfonds

[Rapport Meldactie Chronische Neusbijholteontsteking \(CRS\)](#) Patiëntenfederatie Nederland

5

Link naar achterbanraadpleging Longfonds wordt toegevoegd.