

Chronic rhinosinusitis;

what do patient-reported outcome measures measure?

Samenvatting

Chronische rhinosinusitis (CRS) is een multifactoriële chronische aandoening van inflammatie van slijmvliezen van de neus- en bijholten. De definitie van CRS is gebaseerd op patiënt-gebaseerde uitkomsten, arts-gebaseerde uitkomsten en op een minimale duur van 12 weken. In eerste instantie lijkt dit een duidelijke manier om de aandoening te definiëren, echter, schuilen er toch afwijkingen in deze verschillende perspectieven. Om in het verloop van de behandeling de mate van ziektecontrole te bepalen, is het essentieel om een instrument te gebruiken dat daadwerkelijk gevalideerd is voor de beoogde toepassing. Hiervoor is onder andere nodig dat men zich op de hoogte stelt van de sterke en zwakke kanten en de beperkingen van patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs).

In de toekomst zal er een toenemende mate gebruik gemaakt worden van het PROMs in de behandeling van CRS.

Dit proefschrift is erop gericht om meer inzicht te verkrijgen in de toepassing van PROMs, in het bijzonder de 22-item SinoNasal Outcome Test (SNOT-22), tijdens diagnose, evaluatie van behandeling en onderzoek.

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we een uitgebreide beoordeling over het gebruik van vragenlijsten bij CRS en allergische rhinitis (AR). We leggen uit dat PROMs ziekte-specifieke kwaliteit van leven meten, wat anders is dan algemene kwaliteit van leven. PROMs leveren een gestandaardiseerde, gekwantificeerde en bondige samenvatting van de fysieke symptomen en functionele en psychosociale consequenties van de ziekte, voor de patiënt. We hebben een uitgebreide kwalitatieve beoordeling verricht van verschillende kenmerken van de

veelgebruikte ziekte-specifieke kwaliteit van leven instrumenten bij CRS en AR. Hierbij beoordeelden we de instrumenten op het ontwerp, de beschrijving, geschiktheid, aanwezigheid van een validatie studie en de psychometrische kenmerken. Dit hoofdstuk kan beschouwd worden als een introductie op de kwalitatieve aspecten waar PROMs aan zouden moeten voldoen voor adequate toepassing in de klinische praktijk en bij onderzoek van CRS en AR.

In **Hoofdstuk 3** beschrijven we de validatie studie van de NL-SNOT-22. De SNOT-22 wordt beschouwd als de standaard vragenlijst in de beoordeling van de symptomen bij CRS, de beoordeling van ziekte-specifieke kwaliteit van leven en bij de evaluatie van behandeling bij CRS patiënten. Aannemende dat de prevalentie van CRS tussen 5 - 12% is, er dus in Nederland 0.9 – 2.1 miljoen patiënten met CRS zijn, blijkt er een belang van de psychometrische validatie van de Nederlandse versie van de SNOT-22. De NL-SNOT-22 heeft vergelijkbaar betrouwbare psychometrische eigenschappen met de originele SNOT-22 en haar vele vertalingen en culturele adaptaties. Het blijkt een robuust, betrouwbaar, geldig en responsief instrument voor gebruik in de dagelijkse klinische rhinologie praktijk.

In **Hoofdstuk 4** analyseren we of het mogelijk is om op basis van symptomen patiënten met CRS met polyposis (CRSwNP) te onderscheiden van patiënten met CRS zonder polyposis (CRSsNP). In de klinische praktijk zal de doorsnee patiënt met CRSwNP klagen over verminderd reukvermogen en een loopneus en de doorsnee patiënt met CRSsNP klagen over aangezichtspijn. In deze studie scoren patiënten met CRSwNP hoger op nasale symptomen als ‘loopneus’ en ‘verminderd reukvermogen’ en verwante symptomen zoals ‘lastig om altijd tissues of een zakdoek te moeten meenemen’ en ‘de behoefte om herhaaldelijk de neus te snuiten’. Patiënten met CRSsNP scoren hoger op ‘hoofdpijn’. Uiteindelijk is er geen significant verschil tussen de totale RhinoSinusitis Outcome Measurement-31 (RSOM-31) scores. We concluderen dat er significante verschillen zijn in scores op een aantal symptomen,

maar dat er aanzienlijk overlappende symptomen zijn en het daardoor moeilijk blijft om op basis van alléén de klinische indruk onderscheid te maken tussen CRSwNP en CRSsNP.

In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we de waarde van beeldvorming; een arts-gebaseerde parameter in de diagnose CRS. Vanuit het perspectief van de clinicus is het wenselijk om een bepaalde mate van bevestiging van mucosale inflammatie te krijgen. Naast de aanwezigheid en duur van symptomen maakt de betrokkenheid van mucosale inflammatie in de neusbijholten het onderscheid tussen andere nasale ziekten, zoals (niet-)allergische rhinitis, acute rhinosinusitis en ook sommige varianten van migraines of aangezichtspijn syndromen. Het onderscheid blijkt vooral moeilijk bij epidemiologisch onderzoek omdat de epidemiologische definitie van CRS is gebaseerd op uitsluitend symptomen. Wij waren de eersten die de klinisch gebaseerde prevalentie van CRS met behulp van beeldvorming in een (redelijk) normale populatie te bepalen, te weten 3.0 of 6.4%, afhankelijk van welke afkapwaarde werd toegepast (Lund Mackay (LM) ≥ 4 of LM ≥ 0). Daarnaast vinden we een met andere onderzoeken vergelijkbare epidemiologisch-gebaseerde prevalentie van CRS (12%) die ook de GA2LEN vragenlijst gebruiken (11-16%). Deze daling in prevalentie wordt ook in andere studies waargenomen waar nasendoscopie wordt toegepast (1.2 – 5.7%), maar het blijft nog onduidelijk of deze aantallen corresponderen met dezelfde deelnemers binnen die populatie.

Volgens EPOS wordt de huidige mate van ziektecontrole gemeten aan de hand van VAS vragen. De meeste clinici zullen gebruik maken van de SNOT-22. Daarom analyseren we in **Hoofdstuk 6** de correlatie van individuele SNOT-22 en VAS vragen; welke goed was (allen $\rho > 0.8$). Vervolgens gingen we op zoek naar de beste pariteit en afkapwaarden voor individuele SNOT-22 en VAS vragen, door de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, een Receiver Operating Characteristic (ROC) curve en Area Under the Curve (AUC) te berekenen. De meest belangrijke uitkomst was de overeenkomstige afkapwaarden van SNOT ≥ 3 (dit beschrijft een ‘gemiddeld probleem’

of heviger) en een VAS>50. Dit betekent dat zowel in de klinische praktijk als in onderzoek, de SNOT-22 vragen toegepast kunnen worden om de mate van ziektecontrole van CRS te bepalen, in plaats van het moeten toepassen van meerdere instrumenten.

In **Hoofdstuk 7** analyseren we de rol van beroepsgebonden blootstelling aan bepaalde stoffen in CRS, als risicofactor voor ongecontroleerde ziekte.

Als we kunnen aannemen dat het ondergaan van bijholte chirurgie (ESS), of meerdere ESS, een weerspiegeling is van ongecontroleerde CRS, dan is ‘beroepsexpositie’ een significante risicofactor, tezamen met ‘zelf-gerapporteerde dokter-gediagnosticeerd astma’. De vaakst gerapporteerde stoffen waren oplosmiddelen (zoals thinner, aceton en spiritus), schoonmaakmiddelen en desinfectantia (inclusief bleekmiddel), reactieve chemicaliën (bv. Di-isocyanaten, acrylaten, epoxy harsen), die vaak worden toegepast door schilders, monteurs, schoonmakers, verzorgenden, huisvrouwen, verpleegkundigen, automonteurs, tandartsen en monteurs van isolatiemateriaal. De clinicus heeft met deze kennis weer extra gereedschap in handen wat kan bijdragen in het mogelijk voorkomen van CRS of astma.

Hoofdstuk 8 bevat de algemene discussie, de belangrijkste conclusies en de perspectieven voor toekomstig gebruik van PROMs in CRS.