De kennis over ‘Rhinitis medicamentosa’ bij patiënten

Simon Boone, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter, Universiteit Gent

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2019 – 2022

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Context: Rhinitis medicamentosa wordt gedefinieerd als het persisteren van klachten van rhinitis door langdurig gebruik van topische nasale decongestiva. De incidentie wordt geschat op 1-7% bij neus-keel-oor-artsen, maar de werkelijke incidentie is moeilijk te bepalen, aangezien nasale decongestiva (ND) vrij te verkrijgen zijn. Gebruik langer dan 5 dagen wordt afgeraden en als therapie worden vaak nasale corticoïden (NC) gebruikt.

Onderzoeksvraag: In deze masterproef werd nagegaan hoe het gesteld is met de kennis rond rhinitis medicamentosa en het gebruik van ND en NC bij patiënten.

Methode: Eerst werd een literatuuronderzoek uitgevoerd naar de kennis over rhinitis medicamentosa en het gebruik van neussprays bij patiënten. Daarna werd een enquête met 12 vragen opgesteld en voorgelegd aan patiënten in de praktijk, aangevuld met enkele vrienden en familieleden. De resultaten van deze enquête werden gecodeerd en verwerkt via het statistisch programma SPSS. Finaal werd een informatiefolder rond het gebruik van neussprays ontworpen.

Resultaten : De enquête werd ingevuld door 103 ondervraagden. Hieruit bleek dat neusklachten en allergie vaak voorkomen. Bovendien gaven heel wat patiënten aan reeds ervaring te hebben met neussprays en ND in het bijzonder. Ondanks het frequente gebruik van neussprays, werden alle kennisvragen telkens door minder dan de helft van de ondervraagden juist beantwoord. Indien de ondervraagde populatie werd opgesplitst op basis van bewezen allergie, bleek dat allergische patiënten niet beter scoorden op de vragen over NC dan niet-allergische patiënten, maar wel beter op de hoogte waren over de maximale gebruiksduur van ND. Opsplitsing volgens eerder gebruik van ND, toonde dat de groep die deze medicatie reeds gebruikte de vragen over ND vaker juist beantwoordden. Ook beantwoordde deze groep de vraag over de invloed van NC op ogen en hart vaker correct. Opdeling volgens eerder gebruik van NC, leverde echter (net) geen significant verschil in kennis over de gebruiksduur van cortisone-neussprays bij de groep die reeds NC gebruikte. De kennis over de maximale gebruiksduur van ND, alsook de kennis rond de bijwerkingen van NC voor ogen en hart bleek wel significant beter bij patiënten die reeds NC gebruikten. Ook opvallend: 17,5% van alle ondervraagden zou ND gewoon verder gebruiken bij aanhoudende klachten, zonder advies van een arts of apotheker. Tot slot bleek bezorgdheid te bestaan rond de bijwerkingen van NC bij een aanzienlijk deel van de patiënten.

Conclusie: De kennis bij patiënten rond neussprays is over het algemeen beperkt. Patiënten die reeds ND gebruikten, bleken significant beter op de hoogte over het gebruik van hun medicatie dan patiënten die deze nog nooit gebruikten. Deze vaststelling geldt niet voor patiënten die reeds NC gebruikten, aangezien zij slechts voor 1 vraag over NC beter scoorden dan patiënten die nooit NC gebruikten. Patiënteneducatie blijft dus belangrijk, vooral voor NC. De opgestelde brochure wil een hulp bieden in de huisartsenpraktijk om de kennis rond het gebruik van neussprays te verbeteren.

Inhoudstafel

Inleiding **1**

Definitie *1*

Pathofysiologie *2*

Kliniek *4*

Therapie *4*

Kennis bij patiënten **5**

Veldonderzoek **7**

Enquête *7*

Resultaten enquête **10**

Informatiefolder **17**

Discussie **20**

Referenties **23**

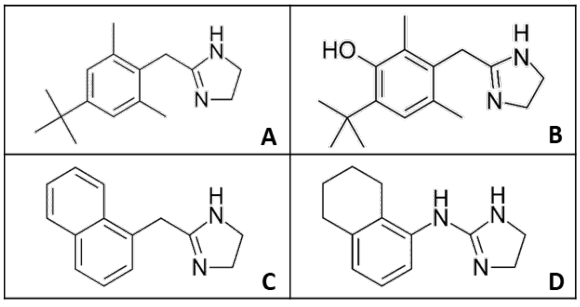
Inleiding

Definitie

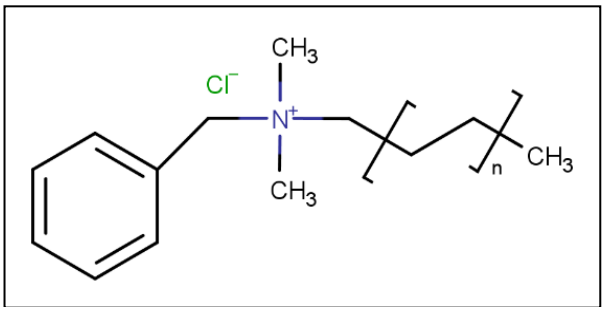
Rhinitis medicamentosa of 'rebound congestie' wordt gedefinieerd als het persisteren van klachten van rhinitis door langdurig gebruik van topische nasale decongestiva (1) en wordt gezien als een onderdeel van medicatie-geïnduceerde rhinitis (2). Ook andere medicatie, zoals sommige antihypertensiva, fosfodiësterase-type-5-inhibitoren, antipsychotica en orale contraceptiva kunnen klachten van rhinitis medicamentosa geven (3), maar worden hier buiten beschouwing gelaten.

Deze aandoening wordt het meest gediagnosticeerd bij jong-volwassenen en volwassenen van middelbare leeftijd, met een gelijke verdeling tussen de geslachten. De incidentie bij neus-keel-oorartsen wordt op 1 tot 7% van de patiënten geschat. De werkelijke incidentie is echter moeilijk te bepalen, gezien nasale decongestiva vrij verkrijgbaar zijn en patiënten met rhinitis medicamentosa vaak niet doorhebben dat deze de oorzaak van hun nasale obstructie zijn (4). Volgens sommige studies zouden 25 tot 50% van de ondervraagden met rhinitis medicamentosa gestart zijn met overgebruik van nasale decongestiva na een bovenste luchtweginfectie (5).

De nasale decongestiva kunnen worden onderverdeeld in twee groepen. De Imidazoline-derivaten (Oxymetazoline, Xylometazoline, Nafazoline en Tramazoline (**Figuur 1**)) en de Beta-phenylethylamine-derivaten (Phenylephrine en Ephedrine). Deze tweede groep is niet meer beschikbaar voor intranasaal gebruik in België. Beiden hebben een direct stimulerend effect op de α- adrenerge receptoren in het neusslijmvlies en weinig of geen effect op de β-adrenerge receptoren (zie infra). Hierdoor veroorzaken ze een snelle (al na enkele minuten) en langdurige vasoconstrictie die, afhankelijk van het product, ongeveer 4 tot 12 uur aanhoudt (zie de SKP op BCFI). Niet enkel de decongestiva zelf, maar ook Benzalkoniumchloride (een antimicrobieel bewaarmiddel en bestanddel van veel nasale decongestiva) (**Figuur 2**), zou het risico op rhinitis medicamentosa vergroten door inductie van mucosale zwelling. Hier bestaat echter controverse rond, aangezien intranasale corticoïden met deze molecule geen congestie veroorzaken (6-8).



Figuur 1: *De nasale decongestiva; A: Xylometazoline, B: Oxymetazoline, C: Nafazoline, D: Tramazoline*

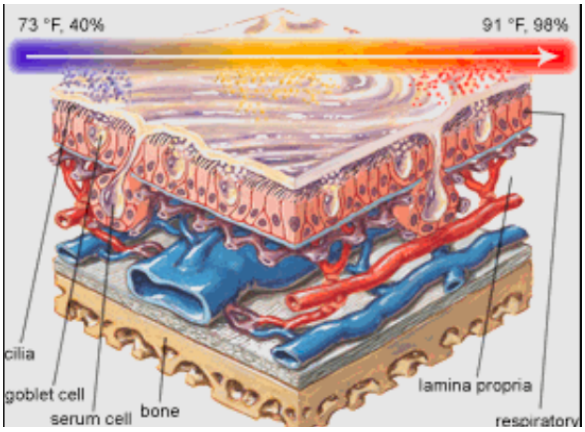


Figuur 2 : *Benzalkoniumchloride*

Het vermoeden is dat het begrip ‘Rhinitis medicamentosa’ (of het feit dat klachten van neuscongestie kunnen verergeren door het overgebruik van nasale decongestiva) niet goed gekend is bij patiënten. Ik heb voor mijn masterproef gekozen voor dit onderwerp omdat neus-keel-oorproblemen mij altijd erg hebben geïnteresseerd. Ook merkte ik in de praktijk dat veel patiënten slecht geïnformeerd zijn over het gebruik van nasale decongestiva en deze vaak langdurig gebruiken, zonder kennis over de schadelijke effecten. Door een beter inzicht te verwerven in de kennis bij patiënten omtrent neussprays, wil ik een brochure opstellen die de hiaten in hun kennis aanvult, om patiënten zo beter te informeren over de risico’s van langdurig gebruik van nasale decongestiva en de incidentie van rhinitis medicamentosa op die manier (hopelijk) te verminderen.

Pathofysiologie

De nasale mucosa is opgebouwd uit een vasculair netwerk dat kan worden onderverdeeld in 2 componenten: de vaten die zorgen voor weerstand (de arteriolen), en de vaten die zorgen voor de opslag van bloed (de veneuze plexus) (**Figuur 3**). Deze worden omgeven door sympathische zenuwvezels die α-en β-adrenerge receptoren bezitten. De α- adrenerge receptoren zijn predominant aanwezig in de nasale mucosa en stimulatie van deze receptoren veroorzaakt vasoconstrictie van de veneuze plexus, met vermindering van oedeem en rhinorroe tot gevolg (2, 9) (**Figuur 4**).



Figuur 3: *Histologie van respiratoir epitheel*

Nasale decongestiva hebben een gelijkaardige werking als Noradrenaline op de α1- en α2-receptoren, zowel direct door het stimuleren van de receptoren als indirect door de vrijstelling van noradrenaline uit opslagvesikels (9). Er zijn dan ook verschillende hypothesen voor het verklaren van rhinitis medicamentosa.

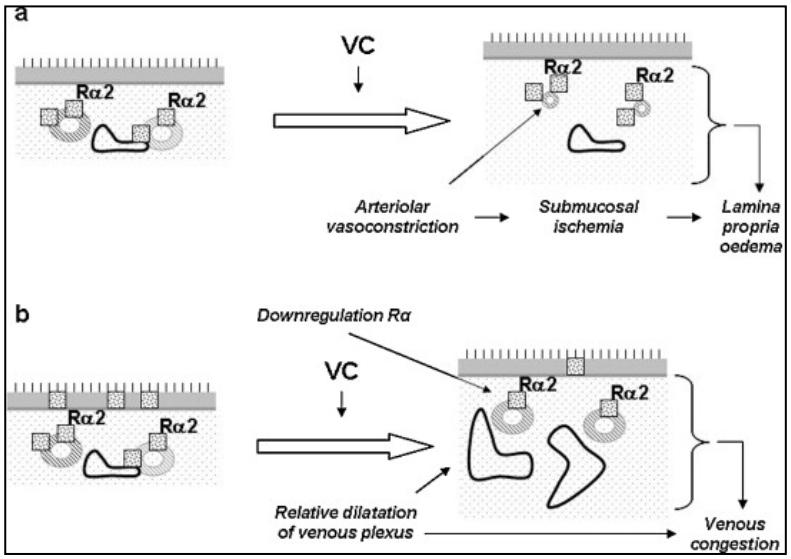
Volgens een eerste hypothese zou de stimulatie van α2-receptoren en de daaropvolgende intense vasoconstrictie van de submucosale arteriolen, een ischemie van de nasale mucosa en interstitieel oedeem veroorzaken (**Figuur 4, afbeelding a**) (4, 10). Dit interstitieel oedeem bleek bovendien te verergeren na toediening van histamine in verschillende studies (11-14).

Een tweede hypothese stelt dat het aantal α-adrenerge receptoren zou verminderen door downregulatie en dat de noradrenaline-productie door presynaptische negatieve feedback zou dalen. Dit zou zorgen voor relatieve dilatatie van de submucosale veneuze plexus door

verlies van dynamische vasoconstrictie (3, 4, 15). Het is ook mogelijk dat adrenerge receptoren refractair worden, waardoor de patiënt de dosis decongestiva opdrijft (beter gekend als tachyfylaxie) (1, 16). Dit zou dan weer geassocieerd zijn met verminderde gevoeligheid voor endogene catecholamines (15) (**Figuur 4**, **afbeelding b**).

Een derde hypothese is dat een verandering in de vasomotore tonus zou zorgen voor een verhoogde vasculaire permeabiliteit en oedeem (2).

Histologische veranderingen die als gevolg van nasale decongestiva gezien worden in de mucosa omvatten onder andere: destructie van trilhaarcellen, dilatatie van de arteriolen, hyperplasie van de mucus-secreterende cellen (17), verdikking van het basaal membraan en submucosaal perivasculair oedeem (18).



Figuur 4: *De pathofysiologische hypothesen voor rhinitis medicamentosa*

Bron: Mortuaire G, De Gabory L, François M et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: Nasal de- congestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. European annals of otorhinolaryn. 2013; 130: 137-44.)

Toch dient enige voorzichtigheid geboden te worden bij het extrapoleren van de resultaten uit deze studies. Enerzijds omdat deze werden uitgevoerd bij gezonde proefpersonen bij wie de nasale mucosa niet wordt onderworpen aan dezelfde cytokines als bij inflammatie (die meestal wel aanwezig zijn bij patiënten die een neusspray beginnen te gebruiken) (19). Anderzijds omdat over het tijdstip waarop deze veranderingen optreden veel controverse bestaat. Volgens sommige studies treedt congestie pas op na 8 weken van nasale decongstiva-gebruik (20, 21), terwijl andere studies beweren dat dit effect al na 3 tot 10 dagen optreedt (4, 22). Het is aangeraden Oxymetazoline niet langer dan 3 dagen te gebruiken en dit is gebaseerd op een studie die toont dat de luchtweerstand in de neus toeneemt na 3 dagen intermittent gebruik (23). Tot slot zijn er heel wat studies die geen rebound-effect van nasale decongestiva (20, 21, 24) of zelfs geen morfologische veranderingen in de mucosa, basaal membraan of lamina propria konden aantonen (24-26). Het mag bij gevolg duidelijk zijn dat er nog heel wat onduidelijkheid heerst over de pathofysiologie van rhinitis medicamentosa.

Kliniek

De typische klacht bij rhinitis medicamentosa is het aanhoudend gevoel van een verstopte neus (3), typisch zonder rhinorroe (2) en treedt steeds sneller op na langdurig gebruik van nasale decongestiva (3). Dit kan leiden tot open mond-ademhaling, xerostomie en snurken (2). Om het gevoel van nasale obstructie te verminderen, kan men de frequentie van het gebruik en de dosis van de decongestiva opdrijven, met afhankelijkheid tot gevolg (4).

Bij anterieure rhinoscopie ziet men soms zones van rode, gezwollen mucosa en matte zones, maar deze bevindingen zijn niet specifiek (1). Bij verdere progressie wordt de nasale mucosa atrofisch en ontstaan er korsten (27). Mogelijke complicaties na nog langer gebruik zijn volgens sommige auteurs: atrofische rhinitis (28), septumperforatie, chronische rhinosinusitis en conchahyperplasie (2).

De diagnose rhinitis medicamentosa wordt gesteld op basis van anamnese en klinisch onderzoek. Er zijn geen biochemische testen of beeldvorming die deze diagnose kunnen bevestigen. Differentiaal diagnostisch moet ook worden gedacht aan allergische en vasomotore rhinitis (4).

Therapie

Elk medicijn heeft bijwerkingen en dus lijkt het raadzaam om ook nasale decongestiva niet blijvend te gebruiken. Zo blijkt uit sommige studies dat ze de bloeddruk significant verhogen (voor een periode die 5-6 keer zo lang duurt als adrenaline), met mogelijks induceren van hypertensieve episodes, myocardinfarct, cerebrovasculaire accidenten en verscheidene neurologische symptomen, ook bij (eenmalig) nasaal gebruik (29). De meeste bijsluiters vermelden dan ook een maximum gebruik van 3-5 dagen (19). Het is belangrijk patiënten te waarschuwen dat de nasale congestie tijdelijk terug kan verergeren bij stoppen van de decongestiva, zodat dit niet gezien wordt als falen van de therapie (2).

De meeste richtlijnen raden - naast stoppen van de decongestiva- een behandeling met nasale corticoïden aan. Verschillende studies hebben aangetoond dat nasale corticoïden een effect hebben op de reductie van nasale congestie, veroorzaakt door oedeem (30). Een hypothese hiervoor is dat corticosteroïden een verhoogde expressie van α-adrenerge receptoren zouden induceren, met daardoor verbreken van de vicieuze cirkel van congestie (31). Ook neusspoeling met hypertone zoutoplossing zou een milde anti-oedemateuze werking hebben (32, 33). Als last resort therapie kan ten slotte ook neusschelpchirurgie uitgevoerd worden (19).

In tegenstelling tot wat sommige patiënten geloven, zijn nasale corticoïden veilig. Zo blijkt de biologische beschikbaarheid van Mometasone furoaat bij gewone dosering minder dan 0,1% te zijn. Zelfs indien deze medicatie wordt toegediend aan 12 keer de aangeraden dosis, blijft het serumgehalte nauwelijks detecteerbaar (0,42% biologische beschikbaarheid) (34).

Ook lokale bijwerkingen van cortisone neussprays (zoals droge neus, brandend gevoel en irritatie) lijken niet meer voor te komen dan bij placebo en ook epistaxis komt nauwelijks meer of evenveel voor als placebo (35, 36). Bovendien kan epistaxis grotendeels voorkomen worden door de juiste gebruikstechniek (weg van het septum) (37, 38).

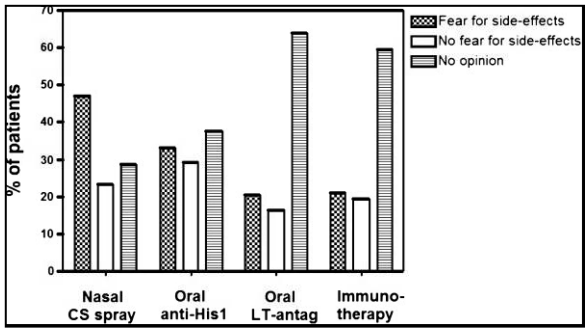
De systemische bijwerkingen van nasale corticosteroïden ten slotte, zijn ook uitvoerig bestudeerd. Voor mometasone furoaat werd in 6 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies bij zowel kinderen als volwassenen geen relevante invloed gevonden op de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. (39-44), evenals voor fluticasone propionaat (45-47). Ook op de groei bij kinderen (40, 48, 49) , de densiteit van het bot (42, 43, 50, 51) en effecten aan het oog (41, 50, 52-54) werd geen significante invloed van intranasale corticoïden gevonden. Studies die keken naar de veiligheid van intranasale corticoïden tijdens de zwangerschap, vonden evenmin een verhoogde incidentie van foetale afwijkingen (55, 56).

Kennis bij patiënten

Het doel van deze masterproef is onderzoeken hoe goed de kennis van patiënten over rhinitis medicamentosa en het gebruik van neussprays is. Hiervoor werd op Pubmed en Embase gezocht naar bruikbare artikels.

De artikels werden gescreend op titel of abstract. Inclusiecriteria waren : artikels over de kennis bij patiënten omtrent nasale decongestiva of nasale corticoïden, artikels gepubliceerd tussen 2000 en 2019 en artikels waarvan een online versie beschikbaar was. De gebruikte zoektermen waren: nose spray knowledge, rhinitis medicamentosa knowledge, rhinitis medicamentosa patient, rebound congestion knowledge, nasal decongestant knowledge, nasal spray knowledge, nasal spray/ nose spray patient awareness, rhinitis medicamentosa awareness). Ook werden volgende MeSH termen gebruikt: ‘nasal decongestants’ met subtermen (adverse effects, Nasal Decongestants/analysis, Nasal Decongestants/drug therapy, Nasal Decongestants/ pharmacokinetics, Nasal Decongestants/ pharmacology, Nasal Decongestants/physiology, Nasal Decongestants/ standards, Nasal Decongestants/statistics and numerical data, Nasal Decongestants/ therapeutic use, Nasal Decongestants/therapy Nasal Decongestants/toxicity).

In de literatuur werd één studie gevonden over de kennis bij patiënten rond de therapie bij allergische rhinitis. In deze studie werd onder andere de angst voor bijwerkingen bij neussprays bevraagd. 48 % van de 170 bevraagden gaf aan bezorgd te zijn omtrent bijwerkingen van nasale corticoïden sprays (**Figuur 5**) (57). Voor de tabel met de meest gevreesde bijwerkingen: zie **Figuur 6**.



Figuur 5: *Percentage patiënten met angst voor bijwerkingen gelinkt aan onder andere nasale corticosteroïden (CS) spray. LT-antag: Leukotrieen antagonist, anti-His1: H1-antihistaminica*

(Bron: Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. Clinical and translational allergy. 2012; 2(1): 9)

Table 1 List of specific fears for adverse events of nasal corticosteroid sprays mentioned by rhinitis patients

Fear for adverse events of *nasal corticosteroid spray*	(N = 24)
Habituation	7/24 (29%)
Damage to mucous membranes	6/24 (25%)
Influence on other organs like heart, eyes, skin	6/24 (25%)
Addiction	4/24 (17%)
Weakened resistance to infection	3/24 (12%)
Weight gain	1/24 (4%)
Cancer development	1/24 (4%)

Figuur 6: *De meest gevreesde bijwerkingen van nasale corticoïdensprays*

(Bron: Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. Clinical and translational allergy. 2012;2(1):9)

Over nasale decongestiva werd 1 studie gevonden van Mehuys et al (58). Hieruit bleek dat 49% van de ondervraagden dagelijks decongestiva gebruikte gedurende minstens 1 jaar, hoewel 80% van hen geïnformeerd waren over de gelimiteerde gebruiksduur. Naar de kennis bij deze patiënten of de reden voor hun langdurig gebruik, werd echter niet gevraagd.

Over de kennis bij patiënten omtrent rhinitis medicamentosa of de kennis over het verschil tussen de verschillende soorten neussprays werden helaas geen studies gevonden op PubMed of Embase.

Wel werd een masterproef gevonden over het overmatig gebruik van nasale decongestiva, geschreven door een studente farmacie. In haar onderzoek werd in 50 Officina-apotheken gevraagd naar de reden waarom patiënten nasale decongestiva (blijven) gebruiken. Uiteindelijk werden slechts 12 patiënten geïncludeerd. De helft van de ondervraagden koos zelf voor het intranasaal decongestivum (6/12), terwijl drie van hen op initiatief van de arts en 3 op initiatief van de apotheker voor het decongestivum kozen. De meerderheid van de ondervraagden gebruikten de ontzwellende neusspray dagelijks en dit sinds het begin van hun neusklachten (8/12 van de ondervraagden) of sinds de start van het intranasaal decongestivum (11/12 van de ondervraagden). De vermelde redenen hiervoor waren: omdat ze te veel last hadden van congestie (8/12), omdat ze niet goed konden slapen (3/12) of omdat ze niet goed door de neus konden ademen (4/12). De meeste patiënten (9/12) gebruikten het nasaal decongestivum al meer dan 10 jaar, sommigen zelfs al 50 (!) jaar. Toch waren elf van de twaalf deelnemers op de hoogte van het feit dat een intranasaal decongestivum slechts voor een korte tijd mag gebruikt worden, maar 7 van de 11 wisten niet waarom (maar beaamden wel dat het niet goed is). De meesten werden verwittigd door de apotheker (7/11 enkel door de apotheker, 8/11 in totaal) en enkelen door de arts (2/11 enkel door de arts, 3/11 in totaal). Daarnaast had één patiënt dit gelezen in de bijsluiter (zonder dit te vernemen van zijn apotheker of arts). Bij één patiënt werd het gelimiteerd gebruik door zowel de apotheker, de arts als de partner meerdere keren aangehaald. (59).

Veldonderzoek

Enquête

Om de kennis omtrent rhinitis medicamentosa en neussprays te testen bij patiënten, werd een enquête met 12 vragen opgesteld (zie volgende pagina). De vragenlijst werd opgesteld in samenspraak met de promotor. Deze werd op voorhand uitgetest bij collega's en op basis van hun opmerkingen werd de vragenlijst aangepast. Er werd aan alle ondervraagden uitleg gegeven rond de opzet van deze masterproef en gevraagd of ze de enquête wilden invullen. De meeste ondervraagden waren afkomstig uit de praktijk, aangevuld met enkele vrienden en familieleden. In totaal vulden 103 deelnemers de vragenlijst in.

Vragenlijst 'Kennis bij patiënten over rhinitis medicamentosa'
Kruis het juiste antwoord aan of vul in:

Vraag 1. **Wat is uw geslacht? :**
o Man
o Vrouw
o Ander

Vraag 2. Wat is uw leeftijd? :
..... jaar

Vraag 3. Heeft u een bewezen allergie? Zo ja, duid aan welke :
o Graspollen
o Boompollen
o Huisdier(en):
o Huisstofmijt
o Kruidachtigen
o Andere:.....
o Geen

Vraag 4. Heeft u ooit problemen gehad aan de neus? Zo ja, welke :
o Allergische neusklachten (jeuk,veel niezen...)
o Langdurige neusverkoudheid (lopende neus >3 weken, verstopte neus >3 weken...)
o Andere:.....
o Geen

Vraag 5. Met welke therapie tegen neusverstopping heeft u persoonlijk reeds ervaring (meerdere antwoorden mogelijk) :
o De neus spoelen met een zoutoplossing
o Een ontzwellende neusspray*
o Een cortisone-neusspray**
o Tabletjes om de neus te ontzwellen
o Andere:.....
o Geen

Vraag 6. Een ontzwellende neusspray* stop je best na :
o Maximaal 7 dagen
o 7 à 10 dagen
o 30 dagen
o Nooit, je kan deze gewoon verder gebruiken
o Ik weet het niet

Vraag 7. Een ontzwellende neusspray* gebruik je best maximaal :
o 2 keer per dag
o 4 keer per dag
o 8 keer per dag
o Meer dan 8 keer per dag, namelijk telkens de neus verstopt is
o Ik weet het niet

Vraag 8. Stel dat de ontzwellende neusspray* helpt als je die gebruikt, maar zodra je stopt, is de neus weer verstopt. Na hoeveel dagen zou je hierover advies vragen aan de dokter of apotheker :
o Na 1 week of minder
o Na 7-10 dagen
o Na 10-20 dagen
o Niet, ik gebruik de spray gewoon verder

Vraag 9. Juist of fout: Cortisone-neussprays, gebruikt volgens de aanbevolen dosis, kunnen de groei remmen bij kinderen :**
o Juist
o Fout
o Ik weet het niet

Vraag 10. Juist of fout: Cortisone-neussprays kunnen de ogen en het hart ernstig aantasten :**
o Juist
o Fout
o Ik weet het niet

Vraag 11. Een cortisone-neusspray stop je best na :**
o 1 week
o 1 maand
o 3 maanden
o Er staat geen beperking op de gebruiksduur, zolang er geen bijwerkingen optreden
o Ik weet het niet

Vraag 12. Ik ben vooral bang voor deze bijwerking van cortisone-neussprays:**
.....

Legende:
***: Ontzwellende neussprays**: Nasa Rhinathiol®, Nasasinutab ®, Nesivine ®, Otrivine ® Xylomaris®**…**

****: Cortisone neussprays**: Avamys®, Allegra Nasal®, Flixonase aqua®, Mometasone, Nasonex®, Otrivine anti-allergie®…

Ontzwellende neussprays met cortisone: Dexa-rhinospray®, Sofrasolone®**…**

Resultaten enquête

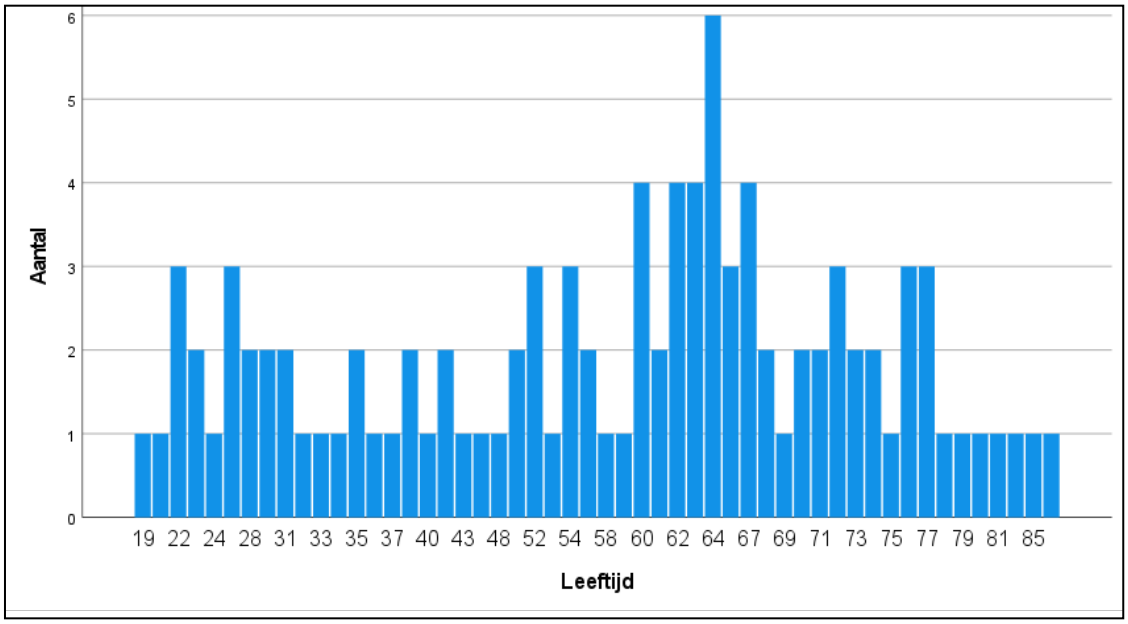
De resultaten van de enquête zijn terug te vinden in onderstaande tabellen en figuren.

Tabel 1: *Geslachtsverdeling studiepopulatie*

	Geslacht
Geldig	Man: 43
	Vrouw: 58
Ontbrekend	2
Totaal	103

Tabel 2: *Leeftijdsdistributie studiepopulatie*

	Leeftijd
Gemiddelde	55,24 jaar
Mediaan	61 jaar
Minimum	19 jaar
Maximum	86 jaar



Figuur 7: *Leeftijdsdistributie van de studiepopulatie*

Vraag 3, over bewezen allergieën, leverde onderstaande resultaten op (zie **tabel 3**). In totaal gaven 42 mensen aan allergisch te zijn. De verdeling hiervan is in onderstaande tabel terug te vinden:

Tabel 3: *Vraag 3: Gekende allergieën*

	Aantal	Percentage
Graspollen	16	15,5
Boompollen	9	8,7
Huisdieren	8	7,8
Huisstofmijt	9	8,7
Kruidachtigen	3	2,9
Andere*	13	12,6
Geen	62	60,2
Totaal ingevuld	*103*	*100*

** 'Andere allergieën' omvatten: bloem (1 patiënt), maïs (1 patiënt), koude urticaria (1 patiënt), latex (1 patiënt), Penicilline (3 patiënten), schimmels (1 patiënt), pleisters (1 patiënt), stof van klimop (1 patiënt), temperatuurverschil (1 patiënt) en 1 patiënt gaf aan allergisch te zijn aan werken in de tuin.*

Vraag 4, over neusklachten, leverde volgende resultaat op: 45 (43,6%) van de ondervraagden gaven aan ooit neusklachten gehad te hebben. De verdeling hiervan vindt u in onderstaande tabel:

Tabel 4: *Vraag 4: Neusklachten*

	Aantal	Percentage
Allergische rhinitis	19	18,4
Langdurige rhinitis	27	26,2
Andere*	7	6,8
Geen	53	51,5
Totaal ingevuld	*98*	*95,1*

** Vermelde 'andere' neusklachten waren : niezen (1 patiënt), septumperforatie door de ziekte van Wegner (1 patiënt), recidiverende epistaxis (1 patiënt), rhinorroe 's ochtends (1 patiënt), sinusitis (2 patiënten) en een steeds verstopte neus (1 patiënt).*

Wat betreft de ervaring met therapie tegen neusverstopping (**Vraag 5**), werden volgende resultaten gevonden:

Tabel 5: *Vraag 5: Ervaring met medicatie*

	Aantal	Percentage
Spoelen met zoutoplossing	34	33
Ontzwellende neusspray	44	42,7
Cortisone neusspray	24	23,3
Ontzwellende tabletjes	9	8,7
Andere*	5	4,9
Geen	29	28,2
Totaal ingevuld	*100*	*97,1*

** 'Andere' therapieën waren: dampen (1 patiënt), homeopathische olie (1 patiënt), Rhinathiol antirhinitis siroop (2 patiënten) en 1 patiënt gebruikte zowaar een zakdoek!*

Hieronder vindt u de uitslag van de kennisvragen. De in groen aangeduide antwoorden zijn de correcte.

Vraag 6, over de maximale therapieduur van ontzwellende neussprays, werd door 49 (47,6%) van de ondervraagden juist beantwoord (zie hieronder):

Tabel 6: *Vraag 6: Maximale therapieduur ontzwellende neussprays*

	Aantal	Percentage
Maximum 7 dagen *	49	47,6
7 à 10 dagen	12	11,7
30 dagen	2	1,9
Nooit	4	3,9
Ik weet het niet	29	28,2
Totaal ingevuld	*96*	*93,3*

** Opmerking: De bijsluiters van nasale decongestiva werden aangepast tijdens het schrijven van deze masterproef. Vroeger werd een maximale gebruiksduur van 7 dagen vermeld, sinds april 2021 is deze verminderd naar maximum 3-5 dagen (afhankelijk van het product). De in groen aangeduide antwoorden waren de geldende richtlijnen bij het afnemen van de vragenlijst.*

Vraag 7, over de frequentie van het gebruik van ontzwellende neussprays, werd door 27 (26,2%) van de ondervraagden juist beantwoord (zie **Tabel 7**). Bij de vraag wanneer de ondervraagde advies aan de dokter of apotheker zou vragen (**Vraag 8**), valt op dat 18 ondervraagden (17,5%) de spray gewoon verder zouden gebruiken.

Tabel 7: *Vraag 7: Frequentie gebruik ontzwellende neussprays*

	Aantal	Percentage
2 keer per dag	38	36,9
4 keer per dag *	27	26,2
8 keer per dag	4	3,9
> 8 keer per dag	0	0
Ik weet het niet	20	19,4
Totaal ingevuld	*89*	*86,4*

** De bijsluiters van nasale decongestiva werden aangepast tijdens het schrijven van deze masterproef. Ook het maximaal aantal verstuivingen is verminderd van 4 naar 2-3 per dag voor sommige decongestiva (zie SKP op BCFI). De in groen aangeduide antwoorden waren de geldende doseringen bij het afnemen van bovenstaande vragenlijst.*

Tabel 8: *Vraag 8: Wanneer advies vragen*

	Aantal	Percentage
Na 1 week of minder	29	28,2
Na 7- 10 dagen	27	26,2
Na 10- 20 dagen	11	10,7
Niet, ik gebruik de spray gewoon verder	18	17,5
Totaal ingevuld	*85*	*82,5*

De antwoorden op **Vraag 9** vindt u in onderstaande tabel:

Tabel 9: *Vraag 9: Cortisone neussprays kunnen de groei remmen bij kinderen*

	Aantal	Percentage
Juist	17	16,5
Fout	20	19,4
Ik weet het niet	54	52,4
Totaal ingevuld	94	91,3

De resultaten van **Vraag 10**, over het effect van cortisone-neussprays op de ogen en het hart, zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 10: *Vraag 10: Cortisone-neussprays kunnen de ogen en het hart ernstig aantasten*

	Aantal	Percentage
Juist	19	18,4
Fout	20	19,4
Ik weet het niet	53	51,5
Totaal ingevuld	92	89,3

Vraag 11, over de gebruiksduur van cortisone-neussprays, werd als volgt beantwoord:

Tabel 11: *Vraag 11: Een cortisone-neusspray stop je best na :*

	Aantal	Percentage
1 week	50	48,5
1 maand	3	2,9
3 maanden	0	0
Geen beperking	11	10,7
Ik weet het niet	27	26,2
Totaal ingevuld	91	88,3

In **Vraag 12** ten slotte, over de angst voor mogelijke bijwerkingen van cortisone-neussprays, werd door 18 ondervraagden (17,5%) aangegeven dat ze angst hadden voor bijwerkingen. De gevreesde bijwerkingen zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Tabel 12: *Vraag 12: Gevreesde bijwerkingen van cortisone-neussprays*

	Aantal	Percentage
Beschadiging aders, epistaxis	1	1
Bijnierproblemen	2	1,9
Verslaving	3	2,9
Dat er toch bijwerkingen zouden zijn	1	1
Eeuwig lopende neus	1	1
Geen last- onwetend	1	1
Bijwerkingen aan het hart	1	1
Ja	3	2,9
Ik mijd cortisone liever	1	1
Ontstoken slijmvlies	1	1
Reukverlies en niet werken van cortisone bij andere behandelingen	1	1
Steroïd-geïnduceerd glaucoom	1	1
Te veel cortisone is niet goed	1	1
Niet ingevuld	73	70,9

Vervolgens werden de ondervraagden telkens in 2 groepen onderverdeeld, om na te gaan of deze significant anders scoorden op de kennisvragen.

Eerst werd een opdeling gemaakt op basis van allergie: een eerste groep met ondervraagden die aangaven een **gekende allergie** te hebben, tegenover een tweede groep met ondervraagden die **geen gekende allergie** vermeldden. Per groep werd berekend welk percentage ondervraagden de kennisvragen juist beantwoordden. Dit werd gedaan aan de hand van een Chi-kwadraatstest via SPSS. De resultaten hiervan vindt u in onderstaande tabel (de statistisch significante verschillen zijn in vet aangeduid):

Tabel 13: *Percentage juiste antwoorden: niet- allergisch vs allergisch*

	Niet- Allergisch: Percentage juist	Allergisch: Percentage juist	p-waarde
Vraag 6 (Maximum therapieduur decongestiva)	**37,3**	**66,7**	**0,004**
Vraag 7 (Frequentie therapie decongestiva)	29,9	19,4	0,252
Vraag 9 (Invloed op groei bij kinderen)	20,9	16,7	0,605
Vraag 10 (Effect cortisone op andere organen)	17,9	22,2	0,598
Vraag 11 (Maximum therapieduur cortisone)	*9*	*13,9*	*0,440*

Voor **Vraag 8** (over wanneer men advies zou vragen in verband met nasale decongestiva) werd vervolgens per groep het percentage ondervraagden bepaald dat na meer dan 7 dagen advies zou vragen. Ook hiervoor werd een Chi-kwadraatstets gebruikt in SPSS. Dit leverde volgende verschillen op tussen de groepen:

Tabel 14: *Wanneer advies vragen, niet- allergisch vs allergisch*

	Niet- Allergisch: Percentage	Allergisch: Percentage	p-waarde
Na meer dan 7 dagen	73,1	69,4	0,691

Ten tweede werd de populatie opgedeeld op basis van de **ervaring met ontzwellende neussprays**. Voor elke groep werd opnieuw gekeken naar welk percentage van de ondervraagden de kennisvragen correct beantwoordden (door middel van een Chi-kwadraatstest in SPSS). De resultaten hiervan zijn in onderstaande tabel te vinden (statistisch significante waarden zijn in vet aangeduid):

Tabel 15: *Percentage juiste antwoorden: geen ervaring met decongestiva vs ervaring*

	Geen ervaring met nasale decongestiva: Percentage juist	Ervaring met nasale decongestiva: Percentage juist	p-waarde
Vraag 6 (Maximum therapieduur decongestiva)	**37,3**	**61,4**	**0,016**
Vraag 7 (Frequentie therapie decongestiva)	**18,6**	**36,4**	**0,043**
Vraag 9 (Invloed op groei bij kinderen)	20,3	18,2	0,784
Vraag 10 (Effect cortisone op andere organen)	**10,2**	**31,8**	**0,006**
Vraag 11 (Maximum therapieduur cortisone)	8,5	13,6	0,401

Voor deze groepen werd opnieuw door middel van een Chi-kwadraatstest via SPSS nagegaan of er een verschil was in het percentage ondervraagden dat pas na meer dan 7 dagen advies zou vragen. De resultaten hiervan staan in onderstaande tabel:

Tabel 16: *Wanneer advies vragen: geen ervaring met decongestiva vs ervaring*

	Geen ervaring met nasale decongestiva: Percentage	Ervaring met nasale decongestiva: Percentage	p-waarde
Na meer dan 7 dagen	66,1	79,5	0,133

Tot slot werd de populatie in 2 groepen verdeeld volgens de **ervaring met nasale corticoïden:** enerzijds de groep met ondervraagden die reeds nasale corticoïden gebruikten, versus de groep ondervraagden die deze nog nooit gebruikten. Ook hier werd een Chi-kwadraatstest gebruikt via SPSS. De verschillen in percentage juiste antwoorden zijn in onderstaande tabel weergegeven (statistisch significante waarden zijn in vet aangeduid):

Tabel 17: *Percentage juiste antwoorden: geen ervaring met nasale corticoïden vs ervaring*

	Geen ervaring met nasale corticoïden: Percentage juist	Ervaring met nasale corticoïden: Percentage juist	p-waarde
Vraag 6 (Maximum therapieduur decongestiva)	**41,8**	**66,7**	**0,032**
Vraag 7 (Frequentie therapie decongestiva)	24,1	33,3	0,365
Vraag 9 (Invloed op groei bij kinderen)	20,3	16,7	0,697
Vraag 10 (Effect cortisone op andere organen)	**12,7**	**41,7**	**0,002**
Vraag 11 (Maximum therapieduur cortisone)	7,6	20,8	0,066

Tot slot werd opnieuw een vergelijking tussen beide groepen gemaakt, wat betreft de percentages ondervraagden die na meer dan 7 dagen advies zouden vragen. Ook dit werd berekend door middel van een Chi-kwadraatstest in SPSS. De resultaten hiervan vindt u in onderstaande tabel:

Tabel 18: *Wanneer advies vragen: geen ervaring met nasale corticoïden vs ervaring*

	Geen ervaring met nasale corticoïden: Percentage	Ervaring met nasale corticoïden: Percentage	p-waarde
Na meer dan 7 dagen	72,2	70,8	0,900

Informatiefolder

Uit bovenstaande resultaten blijkt dat de kennis bij de ondervraagden nog heel wat kan verbeterd worden, alsook dat veel patiënten (al dan niet overmatig) nasale decongestiva gebruiken (zoals ook blijkt uit de studies van Mehuys et al en Heytens E). Daarom werd een informatiefolder opgesteld op basis van de antwoorden uit bovenstaande enquête, om zo de kennis bij patiënten (hopgelijk) te verbeteren. Deze folder vindt u op de volgende pagina.



Figuur 8: *Informatiefolder (voorzijde)*



Goed om te weten:

Hebben ontzwellende neussprays **schadelijke gevolgen?**	Uit sommige studies blijkt dat ontzwellende neussprays wel degelijk **schadelijk** kunnen zijn: ze kunnen de bloeddruk verhogen, met daardoor meer gevallen van **hartinfarct en herseninfarct**, ook bij (eenmalig) gebruik. (1)
Heeft cortisone geen **schadelijke gevolgen?**	Uit grote studies, uitgevoerd bij duizenden personen, blijkt dat de hoeveelheid cortisone die via neussprays in het bloed wordt opgenomen, minder dan 0,1% bedraagt. Er werd dan ook **geen nadelige invloed** vastgesteld op de groei bij kinderen, de bijnieren, osteoporose, de ogen... Ook lokale bijwerkingen (zoals een bloedneus, een droge neus, een brandend gevoel en irritatie van de keel) zijn zeldzaam en niet rechtstreeks in verband te brengen met het gebruik van cortisone neussprays. (2)

Bronnen:
(1) Sastre J, Mosges R. Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(1): 1-12.
(2) Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2015;132(1):31-4.

Figuur 9: *Informatiefolder (achterzijde)*

Discussie

Bovenstaand onderzoek toont aan dat veel mensen last hebben van neusklachten en allergie. Bovendien werd vastgesteld dat neussprays vaak worden gebruikt en dat ontzwellende neussprays duidelijk meer worden gebruikt dan cortisone neussprays.

Ondanks het frequente gebruik bleek dat de kennis over neussprays bij de ondervraagden eerder beperkt was. Zowel voor de vragen over de ontzwellende neussprays als over de neussprays met cortisone gaf de meerderheid van de ondervraagden het verkeerde antwoord of gaven ze aan het antwoord niet te weten. Ook opvallend: 17,5% van hen zou de nasale decongestiva gewoon verder gebruiken bij aanhoudende klachten, zonder advies van een arts of apotheker.

Uit deze masterproef bleek dat een behoorlijk aantal (17,5%) van de patiënten schrik had voor de bijwerkingen van cortisone neussprays, iets wat ook werd vastgesteld in de bovenvermelde studie van Hellings et al (57). Net als in laatstvermelde studie (57) waren verslaving en schade aan andere organen een gevreesde bijwerking van cortisone neussprays bij de ondervraagden uit deze masterproef. Deze vrees is echter onterecht, aangezien uit grote studies is gebleken dat cortisone neussprays zeer veilig zijn (zie supra). Daar staat tegenover dat in studies over het gebruik van nasale decongestiva een hogere incidentie van hypertensie, myocardinfarct en herseninfarct wordt gezien, zelfs na eenmalig gebruik (29). Ontzwellende neussprays zijn dus helemaal niet zo veilig als ze voor veel ondervraagden misschien lijken.

Opvallend is dat er bij de vergelijking tussen de allergische en niet-allergische groep enkel een significant verschil in percentage juiste antwoorden terug te vinden was bij de vraag over de maximale gebruiksduur van ontzwellende neussprays. Allergische patiënten bleken hierover beter op de hoogte te zijn. Bij de andere vragen (bijvoorbeeld over cortisone neussprays) werd echter geen significant verschil in juiste antwoorden waargenomen. Misschien komt dit doordat allergische patiënten niet per se vaker nasale corticoïden gebruiken, waardoor ze ook niet meer weten over deze medicatie. Ook is het mogelijk dat zij reeds meerdere malen nasale decongestiva gebruikten voor hun neusklachten, waardoor zij beter op de hoogte zijn over de maximale therapieduur. Dit zijn echter hypothesen en kunnen niet bewezen worden door dit onderzoek.

Bij vergelijking tussen de groep met ervaring met nasale decongestiva versus de groep zonder ervaring met deze medicatie, werd wel een significant betere kennis over het gebruik van nasale decongestiva aangetoond bij deze eerste groep (zowel wat betreft de gebruiksduur als de maximale dagdosis). Dit toont dat deze patiënten beter zijn geïnformeerd over het gebruik van deze medicatie. Daarnaast antwoordde deze groep vaker juist op de vraag over mogelijke schade van cortisone neussprays aan hart en ogen. Hiervoor is echter geen eenduidige verklaring voorop te stellen.

Uit de vergelijking tussen de groep die reeds nasale corticoïden gebruikte, versus de groep die deze nog nooit gebruikte tenslotte, bleek dat patiënten met ervaring met cortisone neussprays beter op de hoogte waren over de maximale gebruiksduur van ontzwellende neussprays. Mogelijks komt dit doordat patiënten uit deze eerste groep reeds nasale decongestiva gebruikten (en zo op de hoogte zijn van hun beperkte gebruiksduur). Ook dit is echter een hypothese, die niet hard kan gemaakt worden door deze masterproef. Daarnaast scoorden de ondervraagden die reeds nasale corticoïden gebruikten beter op de vraag rond de veiligheid van deze medicatie voor ogen en hart. Opvallend: zij scoorden (net) niet significant beter op de vraag over de maximale gebruiksduur van nasale corticoïden.

Uit bovenstaande bevindingen blijkt dat patiënten die reeds nasale decongestiva gebruikten beter ingelicht zijn over decongestivagebruik dan dat patiënten die reeds nasale corticoïden gebruikten ingelicht zijn over het gebruik van cortisone neussprays. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat patiënten beter ingelicht worden over nasale decongestiva door artsen of apothekers, omdat hun gebruiksduur en –frequentie beperkt zijn. Doch, ook dit is een hypothese en kan door deze studie niet bevestigd worden.

De sterktes van deze masterproef zijn enerzijds de brede spreiding in leeftijden (van 19 tot 86 jaar) en de vrij homogene verdeling tussen de geslachten. Ook de inclusie van enkele open vragen, waar patiënten bijvoorbeeld hun bezorgdheden omtrent cortisone neussprays konden verduidelijken, gaven interessante resultaten. Daarnaast bood de anonimiteit van deze studie ook voordelen: patiënten konden eerlijk communiceren over hun gebruik en kennis, zonder de stress van een ondervrager. Ook konden enkele significante resultaten bekomen worden, wat interessante verschillen tussen de groepen aantoonde. Tot slot werd een duidelijk antwoord verkregen op de onderzoeksvraag: de kennis over rhinitis medicamentosa (en neussprays in het algemeen) bij patiënten kan nog heel wat verbeterd worden.

Beperkingen van deze masterproef zijn onder meer dat deze gaat over een populatie van slechts 103 patiënten, uit 1 huisartsenpraktijk in Temse, aangevuld met enkele vrienden en familieleden. Om een betrouwbaarder beeld te hebben over de kennis van patiënten omtrent neussprays, zouden veel meer personen moeten geïncludeerd worden. Daarnaast werden in deze masterproef voornamelijk iets oudere patiënten bevraagd (mediaan: 61 jaar), bij wie de kennis omtrent neussprays misschien anders kan zijn dan bij jongeren of jong-volwassenen. De angst voor intranasale corticosteroïden bleek echter zowel te bestaan bij jongere als oudere patiënten, aangezien beide groepen gevreesde bijwerkingen invulden bij de laatste vraag. In deze masterproef werd de angst voor ontzwellende neussprays niet bevraagd, waardoor geen zicht kon verkregen worden op de gevreesde bijwerkingen van deze medicatie. Doordat de vragenlijsten in de wachtzaal werden gelegd om deze te laten invullen (en zo de anonimiteit te garanderen), kon geen controle uitgeoefend worden op het volledig invullen van de vragenlijsten. Hierdoor werden sommige vragen helaas niet ingevuld, of werd soms vergeten het blad om te draaien voor de vragen op de achterkant. Aangezien patiënten zelf konden kiezen om de vragenlijst al dan niet in te vullen, is enige selection bias ook mogelijk. Tot slot kan recall bias (bijvoorbeeld over het effectief gebruik van medicatie in het verleden) niet uitgesloten worden.

Deze masterproef toont aan dat het belangrijk is om patiënten te blijven informeren omtrent het juiste gebruikt van neussprays, om zo rhinitis medicamentosa (hopelijk) te vermijden. Ook de angst voor cortisone bij patiënten mag niet onderschat worden. Het blijft dan ook belangrijk te herhalen dat cortisone-neussprays minder schadelijk zijn dan nasale decongestiva. Hiervoor kan de opgestelde folder gebruikt worden.

Patiënteneducatie blijkt echter niet altijd voldoende om medicatie-overgebruik tegen te gaan. Dit wordt aangetoond door zowel de studie van Mehuys et al., als door de masterproef van Heylens E, bij wie telkens de meerderheid van de patiënten geïnformeerd was over de gelimiteerde gebruiksduur van nasale decongestiva. De redenen waarom patiënten decongestiva blijven gebruiken moeten dus verder onderzocht worden. In een kwalitatief vervolgonderzoek zou bijvoorbeeld kunnen bevraagd worden waarom sommige patiënten ontzwellende neussprays blijven gebruiken, welke voor- en nadelen zij hierbij ondervinden en of ze bezorgd zijn om de bijwerkingen van decongestiva. Verder zou kunnen nagegaan worden of hun kennis rond het gebruik van decongestiva kan verbeterd worden en of hun gedrag zo kan worden beïnvloed. Bijkomend onderzoek kan zich ook richten op het verzamelen van meer data, om zo na te gaan of het verschil in kennis tussen de groepen (zoals vastgesteld in deze masterproef) bevestigd wordt en waarom dit al dan niet zo is.

Daarnaast is nog veel onderzoek nodig naar de exacte pathofysiologie van rhinitis medicamentosa en het precieze tijdstip van ontstaan bij het gebruik van decongestiva, aangezien hier in de literatuur nog veel controverse over bestaat.

Tot slot stel ik voor nasale decongestiva voorschriftplichtig te maken, om zo hun overgebruik tegen te gaan. Maar ook dan zal patiënteducatie belangrijk blijven en blijft de samenwerking en communicatie tussen huisarts, apotheker en (neus-keel-oor)- specialist van groot belang.

Referenties

1. Lockey RF. Rhinitis medicamentosa and the stuffy nose. The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;118(5):1017-8.
2. Wahid NWB, Shermetaro C. Rhinitis Medicamentosa. StatPearls. Treasure Island (FL)2020.
3. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2006;16(3):148-55.
4. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. Treatments in respiratory medicine. 2005;4(1):21-9.
5. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. The Laryngoscope. 1981;91(10):1614-21.
6. Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. The Laryngoscope. 1996;106(5 Pt 1):605-9.
7. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1995;25(5):395-400.
8. Graf P. Benzalkonium chloride as a preservative in nasal solutions: re-examining the data. Respiratory medicine. 2001;95(9):728-33.
9. Johnson DA, Hricik JG. The pharmacology of alpha-adrenergic decongestants. Pharmacotherapy. 1993;13(6 Pt 2):110S-5S; discussion 43S-46S.
10. Graf PM, Hallen H. Changes in nasal reactivity in patients with rhinitis medicamentosa after treatment with fluticasone propionate and placebo nasal spray. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 1998;60(6):334-8.
11. Graf P, Juto JE. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling. Rhinology. 1995;33(1):14-7.
12. Graf P, Juto JE. Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stuffiness during long-term use of vasoconstrictors. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 1994;56(6):334-9.
13. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during 4-week use of oxymetazoline. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 1994;56(3):157-60.
14. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. Rhinology. 1994;32(3):123-6.
15. Hein P, Michel MC. Signal transduction and regulation: are all alpha1-adrenergic receptor subtypes created equal? Biochemical pharmacology. 2007;73(8):1097-106.
16. Passali D, Salerni L, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. Expert opinion on drug safety. 2006;5(6):783-90.
17. Wang JQ, Bu GX. Studies of rhinitis medicamentosa. Chinese medical journal. 1991;104(1):60-3.
18. Knipping S, Holzhausen HJ, Goetze G, Riederer A, Bloching MB. Rhinitis medicamentosa: electron microscopic changes of human nasal mucosa. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2007;136(1):57-61.
19. Mortuaire G, de Gabory L, Francois M, Masse G, Bloch F, Brion N, et al. Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2013;130(3):137-44.

20. Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. Rhinology. 2003;41(3):167-74.
21. Yoo JK, Seikaly H, Calhoun KH. Extended use of topical nasal decongestants. The Laryngoscope. 1997;107(1):40-3.
22. Akerlund A BM. Sustained use of xylometazoline nose drops aggravates vasomotor rhinitis. American journal of rhinology. 1991;5:157-60.
23. Morris S, Eccles R, Martez SJ, Riker DK, Witek TJ. An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion. American journal of rhinology. 1997;11(2):109-15.
24. Petruson B, Hansson HA. Function and structure of the nasal mucosa after 6 weeks' use of nose-drops. Acta oto-laryngologica. 1982;94(5-6):563-9.
25. Lin CY, Cheng PH, Fang SY. Mucosal changes in rhinitis medicamentosa. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2004;113(2):147-51.
26. Petruson B. Treatment with xylometazoline (Otrivin) nosedrops over a six-week period. Rhinology. 1981;19(3):167-72.
27. Baldwin RL. Rhinitis medicamentosa (an approach to treatment). Journal of the Medical Association of the State of Alabama. 1975;47(2):33-5.
28. Graf P. Rhinitis medicamentosa: aspects of pathophysiology and treatment. Allergy. 1997;52(40 Suppl):28-34.
29. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton E. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2015;132(1):31-4.
30. Hallen H, Enerdal J, Graf P. Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1997;27(5):552-8.
31. Vaidyanathan S, Williamson P, Clearie K, Khan F, Lipworth B. Fluticasone reverses oxymetazoline-induced tachyphylaxis of response and rebound congestion. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(1):19-24.
32. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Berardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2003;14(2):140-3.
33. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Maberry R. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;133(1):3-8.
34. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. Journal of investigational allergology & clinical immunology. 2012;22(1):1-12.
35. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. American journal of otolaryngology. 2008;29(6):403-13.
36. Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. Drug safety. 2007;30(4):317-26.
37. Blaiss MS. Safety considerations of intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. Allergy and asthma proceedings. 2007;28(2):145-52.
38. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, et al. Techniques of intranasal steroid use. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004;130(1):5-24.
39. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2002;89(3):271-8.

40. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics. 2000;105(2):E22.
41. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2009;73(5):651-7.
42. Wilson AM, Sims EJ, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998;102(4 Pt 1):598-604.
43. Lee DK, Robb FM, Sims EJ, Currie GP, McFarlane LC, Lipworth BJ. Systemic bioactivity of intranasal triamcinolone and mometasone in perennial allergic rhinitis. British journal of clinical pharmacology. 2003;55(3):310-3.
44. Cutler DL BC, Affrime MB. Safety of mometasone furoate nasal spray in children with allergic rhinitis as young as 2 years of age: a randomized controlled trial. . Pediat asthma allergy immunol. 2006;19:146-53.
45. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA, et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. Allergy and asthma proceedings. 2004;25(2):115-20.
46. Grossman J, Banov C, Bronsky EA, Nathan RA, Pearlman D, Winder JA, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. Pediatrics. 1993;92(4):594-9.
47. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. Pediatrics. 2003;112(1 Pt 1):96-100.
48. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2003;129(6):739-50.
49. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. Allergy and asthma proceedings. 2002;23(6):407-13.
50. Howland WC, 3rd. Fluticasone propionate: topical or systemic effects? Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1996;26 Suppl 3:18-22.
51. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. Pharmacology & therapeutics. 1999;83(3):153-79.
52. Maspero JF, Rosenblut A, Finn A, Jr., Lim J, Wu W, Philpot E. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2008;138(1):30-7.
53. Ozturk F, Yuceturk AV, Kurt E, Unlu HH, Ilker SS. Evaluation of intraocular pressure and cataract formation following the long-term use of nasal corticosteroids. Ear, nose, & throat journal. 1998;77(10):846-8, 50-1.
54. Bross-Soriano D, Hanenberg-Milver C, Schimelmitz-Idi J, Arrieta-Gomez JR, Astorga del Toro R, Bravo-Escobar G. Effects of three nasal topical steroids in the intraocular pressure compartment. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2004;130(2):187-91.
55. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. Drug safety. 2005;28(8):707-19.
56. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Drug safety. 2003;26(12):863-93.
57. Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. Clinical and translational allergy. 2012;2(1):9.

58. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, Van Hees T, Adriaens E, Christiaens T, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2014;2(3):313-9.
59. Heytens E. Overmatig gebruik van intranasale decongestiva: een oberservationele studie in de officina apotheek: Universiteit Gent; 2013-2014.