

Orale antibiotica en nasale corticosteroiden voor acute rhinosinusitis?

Klinische vraag

Wat is de effectiviteit van budesonide intranasaal, amoxicilline peroraal of de combinatie van beide versus placebo bij patiënten met klinische tekens van acute maxillaire sinusitis?

Duiding

A. De Sutter

Bespreking van

Williamson IG, Rumsby K, Bengt S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis. *JAMA* 2007;298:2487-96.

Achtergrond

De meeste studies die werden uitgevoerd in de huisartspraktijk bij patiënten met klinische tekens van acute sinusitis, tonen aan dat antibiotica niet effectiever zijn dan placebo¹. Het gebrek aan effectiviteit wordt vaak toegeschreven aan het feit dat deze studies te weinig patiënten met bacteriële sinusitis includeerden.

Niet alleen het behandelen van de infectie maar ook het onderdrukken van de ontsteking zou kunnen leiden tot een verbetering van de klachten. Een recente Cochrane review² toonde aan dat intranasale corticosteroiden effectief zijn bij acute sinusitis, maar men includeerde vooral studies die niet werden uitgevoerd in de huisartspraktijk.

Bestudeerde populatie

- 240 patiënten, ouder dan 16 jaar (mediane leeftijd 44 jaar), drie vierde vrouwen, gerekruteerd in 58 huisartspraktijken
- acute sinusitis met \geq twee criteria van Berg en Carenfelt³: purulente rhinorree erger aan één kant, gelokaliseerde pijn erger aan één kant, bilaterale purulente rhinorree, purulent secreet in de neusholte bij inspectie
- exclusie: recidiverende sinusitis (\geq twee episodes van acute sinusitis in de afgelopen twaalf maanden); slecht gecontroleerde diabetes of hartfalen; zwangerschap en borstvoeding; allergie; voorgeschiedenis van ongewenste effecten met nasale corticosteroiden of antibiotica.

Onderzoeksopzet

- dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met **factorial design**
- vier behandelingsgroepen: amoxicilline + budesonide (n=53); amoxicilline + placebo (n=60); placebo + budesonide (n=64); placebo + placebo (n=63)
- orale toediening van amoxicilline gedurende zeven dagen aan een dosis van 500 mg tid en nasale toediening van budesonide gedurende tien dagen aan een dosis van 200 μ g qd
- dagelijkse evaluatie door de patiënt van de ernst van elf symptomen (neusverstopping rechts en links, neusloop rechts en

links, onaangename smaak en reuk, gelaatspijn rechts en links, hoofd-, kaak- of tandpijn bij buigen, beperking van dagelijkse activiteiten, welbevinden en hoofdpijn) op een 7-punten Likertschaal.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: percentage patiënten zonder klachten na tien dagen (score ≤ 1 voor elk symptoom)
- secundaire uitkomstmaten: ernst van de klachten, duur van de klachten
- intention to treat analyse.

Resultaten

- 29% van de met amoxicilline behandelde groep versus 33,6% van de groep die niet behandeld werd met amoxicilline had nog klachten na tien dagen: OR 0,99 (95% BI 0,57 tot 1,73)
- 31,4% van de met budesonide behandelde groep versus 31,4% van de groep die niet behandeld werd met budesonide had nog klachten na tien dagen: OR 0,93 (95% BI 0,54 tot 1,62)
- subgroepanalyse: budesonide was voordelig voor patiënten met minder ernstige klachten en schadelijk voor patiënten met meer ernstige klachten
- geen ernstige ongewenste effecten na zes weken follow-up.

Besluit van de auteurs

Noch antibiotica noch nasale corticosteroiden in mono- of combinatietherapie zijn effectief voor de behandeling van acute sinusitis bij patiënten in de huisartspraktijk.

Financiering: UK Department of Health, die in geen enkel stadium van de studie is tussengekomen.

Belangenvermenging: één van de auteurs ontving vergoedingen van Abbott Pharmaceuticals voor 'consultancy'.

1. De Sutter A, Gordts F, Van Lierde S. Acute rhinosinusitis. Aanbeveling voor een goed gebruik van antibiotica. *Huisarts Nu* 2005;34(5):234-57.
2. Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 2.
3. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343-9.
4. Hansen JC, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233-6.
5. Young J, De Sutter A, Merenstein D, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008;371:908-14.
6. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.

7. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, et al; Cefdinil and Flonase for Sinusitis (CAFFS) Investigators. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. *The CAFFS Trial: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2001;286:3097-105.
8. Nayak AS, Settapani CA, Pedinoff A, et al; Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:271-8.
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.

Methodologische beschouwingen

Deze studie is methodologisch goed uitgevoerd: correcte randomisering en blindering, en onderling goed vergelijkbare groepen bij inclusie. Het aantal geïncludeerde patiënten per behandelingsgroep was echter laag en de studieuitval bedroeg gemiddeld 14%, waardoor de power van deze studie in vraag gesteld kan worden. Om acute sinusitis te identificeren maakten de onderzoekers gebruik van de criteria van Berg en Carenfelt. Berg en Carenfelt³ includeerden in hun studie patiënten die zich op spoedgevallen aanmeldden met klachten van sinusitis (soms langer dan één maand). Met als gouden standaard bacterieel secreet bij sinuspunctie konden ze vier criteria voor de diagnose van bacteriële sinusitis onderscheiden: wanneer twee van de vier criteria aanwezig waren, bleek de sensitiviteit 81%, de specificiteit 88% en de positief voorspellende waarde 86% te zijn. Of deze diagnostische waarde ook geldt voor een huisartspopulatie, werd echter nooit onderzocht. In de studie van Hansen⁴, wél uitgevoerd bij een eerstelijns populatie, werd geen enkele correlatie vastgesteld tussen bepaalde symptomen en bacterieel secreet in de sinussen.

Bespreking van de resultaten

Deze studie wou twee belangrijke vragen beantwoorden:

1. Zullen patiënten met duidelijke klachten van sinusitis baat hebben bij antibiotica?

Voor deze studiepopulatie bestaande uit patiënten met suggestieve tekens van bacteriële sinusitis is geen effect van antibiotica aangetoond. Omdat de gebruikte criteria van Berg en Carenfelt niet zijn gevalideerd in de eerste lijn (zie hoger), weten we echter niet of alle onderzochte patiënten bacteriële sinusitis hadden. Zoals bij vroegere studies, uitgevoerd in de huisartspraktijk, zou men ook hier het gebrek aan effectiviteit van antibiotica kunnen wijten aan ondervertegenwoordiging van patiënten met bewezen bacteriële sinusitis. In de onlangs gepubliceerde IPDMA ('Individual Patient Data Meta-analysis') van tien placebogecontroleerde RCT's bij patiënten met sinusitisklachten werd aangetoond dat het niet mogelijk is om een subgroep te identificeren van patiënten met klachten van acute maxillaire sinusitis die wel baat heeft met antibiotica⁵.

2. Zijn intranasale corticosteroiden effectief bij acute sinusitis?

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat intranasale corticosteroiden niet effectief zijn voor de behandeling van acute sinusitis bij een eerstelijns populatie. Dit resultaat is tegenstrijdig met de resultaten van een recente meta-analyse met vier placebogecontroleerde RCT's. Uit deze meta-analyse² bleek immers dat de NNT om met intranasale corticosteroiden na 15 tot 21 dagen symptoomvrij te zijn, zeven bedraagt. In drie studies⁶⁻⁸ werden de patiënten geïncludeerd na bevestiging van de diagnose via een technisch onderzoek (CT, RX of endoscopie) en werden nasale corticosteroiden of placebo toegediend als adjuvans bij antibiotica. In de vierde studie⁹ bleek intranasaal mometason bid (niét qd) effectiever te zijn dan 500 mg amoxicilline tid of placebo. Men gebruikte klinische inclusiecriteria en patiënten met ernstigere sinusitisklachten werden blijkbaar uitgesloten. De resultaten van deze studie bevestigen dus enkel het feit dat intranasale corticosteroiden wel effectief kunnen zijn bij mensen met minder ernstige klachten van sinusitis. Meer onderzoek naar de effectiviteit van monotherapie met intranasale corticosteroiden bij patiënten met ongecompliceerde acute sinusitis is dus noodzakelijk.

Voor de praktijk

Deze studie stelt de huidige richtlijnen over de aanpak van acute sinusitis niet in vraag: bij ongecompliceerde acute rhinosinusitis (zonder hoge koorts, zonder verminderde afweer) schrijven we in de eerste plaats een symptomatische behandeling voor, namelijk paracetamol, neusspray met oxymethazoline of xylomethazoline en inhalatie van warme vochtige dampen. Antibiotica zijn in dit stadium niet geïndiceerd¹. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het effect van monotherapie met intranasale corticosteroiden bij ongecompliceerde acute rhinosinusitis.

● Besluit Minerva

Uit deze studie in de huisartspraktijk blijkt dat bij patiënten met klachten van acute rhinosinusitis, amoxicilline, intranasaal budesonide of de combinatie van beide niet effectiever zijn dan placebo. De bestaande richtlijnen blijven dus geldig: in dit stadium wordt enkel een symptomatische behandeling aanbevolen met paracetamol, decongestieve neusspray en inhalatie van warme vochtige dampen, zonder gebruik van antibiotica.

