

# Intranasale corticosteroiden voor acute rhinosinusitis?

## Achtergrond

De incidentie van rhinosinusitis in de huisartsenpraktijk wordt geschat op 30 per 1 000 patiënten per jaar<sup>1</sup>. Waarschijnlijk behoort acute rhinosinusitis hierdoor tot de top 10 van diagnoses in de huisartspraktijk. Slechts 0,2 tot 2% van alle bovenste luchtweginfecties zijn gecompliceerd door een bacteriële rhinosinusitis<sup>2</sup>. Pathofysiologisch neemt men dan ook aan dat de klachten bij rhinosinusitis worden veroorzaakt door een virale ontsteking van de nasale mucosa. Het lijkt bijgevolg logisch dat een vermindering van de inflammatie door het toedienen van lokale corticosteroiden kan leiden tot een vermindering van mucosale zwelling en tot een snellere verbetering en genezing van symptomen.

## Samenvatting

### Duiding

An De Sutter, Marc De Meyere, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent.

### Referentie

Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2013, Issue 12.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2013, Issue 4; MEDLINE, EMBASE (april 2011- mei 2013)
- referentielijsten en auteurs van gevonden publicaties
- WHO ICTRP en ClinicalTrials.gov
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusie van 4 dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies die de effectiviteit van inhalatiecorticosteroiden (INCS) met placebo vergeleken; 3 multicenter studies; 1 studie met bijkomende antibiotica-arm
- 1 studie<sup>3</sup> evalueerde mometason na 15 dagen, 3 andere studies evalueerden budesonide<sup>4</sup>, fluticasone<sup>5</sup> en mometason<sup>6</sup> na 21 dagen.

### Bestudeerde populatie

- 1 973 kinderen en volwassenen met een klinische diagnose van acute sinusitis mét radiologische of nasale endoscopische bevestiging.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: proportioneel verschil tussen de INCS- en de placebogroep in aantal patiënten waarbij de symptomen verdwenen of verbeterd waren
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen de INCS-en de placebogroep in: stopzetting van de behandeling omwille van ongewenste effecten, proportie van patiënten die complicaties ontwikkelden, studie-uitval, frequentie van heropflakking van symptomen, proportie van patiënten die terug naar school of aan het werk ging binnen een bepaalde tijdsperiode
- **intention to treat analyse**
- **fixed effects model.**

## Resultaten

- primaire uitkomstmaat:
  - ~ na 5 (N=1) tot 21 (N=2) dagen waren de symptomen verdwenen of genezen bij 73% van de patiënten in de INCS-groep versus bij 66,4% van de patiënten in de placebogroep (**ARV** 0,07 met

## Klinische vraag

Leidt een behandeling met intranasale corticosteroiden (INCS) in vergelijking met placebo of geen behandeling tot meer symptoomverlichting bij volwassenen en kinderen met acute rhinosinusitis?

95% BI van 0,03 tot 0,11 en RR 1,1 met 95% BI van 1,04 tot 1,18)

- ~ het effect versus placebo was groter met een dagelijkse dosis van 400 µg mometason (RR 1,10 met 95% BI van 1,02 tot 1,18) dan met een dagelijkse dosis van 200 µg mometason (RR 1,04 met 95% BI van 0,98 tot 1,11) (N=2)
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ in één studie (3) werd de behandeling stopgezet omwille van ongewenste effecten bij 1% van de patiënten die 200 µg, bij 3% die 400 µg mometason en bij 2% die placebo gebruikten
  - ~ er was geen statistisch significant verschil in studie-uitval tussen INCS en placebo (N=3), noch in frequentie van heropflakking van symptomen (N=2)
  - ~ geen enkele studie rapporteerde de proportie van patiënten die complicaties ontwikkelden en die terug naar school of aan het werk ging binnen een bepaalde tijdsperiode.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat het gebruik van intranasale corticosteroiden als mono- of als adjuverende therapie naast antibiotica in beperkte mate onderbouwd is voor de behandeling van acute sinusitis bevestigd door nasale endoscopie of radiologie. Artsen zouden dan ook de beperkte maar klinisch belangrijke voordelen moeten afwegen tegenover eventuele kleine ongewenste effecten wanneer ze deze behandeling voorschrijven.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs geen belangenconflicten gekend.

## Methodologische beschouwingen

Op de methodologie van deze review van de Cochrane Collaboration valt er fundamenteel weinig aan te merken. Elke stap van de systematische review is zorgvuldig uitgevoerd: de zoektocht in de literatuur en de selectie van de artikels gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar, de methodologie van elke stap is nauwkeurig gesuperviseerd en de hele review is door experts beoordeeld. Men kon slechts 4 studies includeren waardoor het onmogelijk was om publicatiebias op te sporen. De auteurs maakten gebruik van de intention to treat gegevens om de meta-analyses uit te voeren. Bij de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies zijn echter heel wat bedenkingen te maken. In de studie van Meltzer<sup>3</sup> ondergingen de deelnemers een rhinoscopie om nasale poliepen uit te sluiten en niet om de diagnose van sinusitis te stellen, waardoor deze studie strikt genomen niet aan de vooropgestelde inclusiecriteria van de systematische review beantwoordde. In slechts 1 studie is het duidelijk dat de toewijzing van de deelnemers aan de studiegroepen volledig blind verlopen was (**concealment of allocation**) en in geen enkele studie is het duidelijk dat men het effect van de behandeling op een geblindeerde manier beoordeelde.

## Resultaten in perspectief

Een meta-analyse van 3 studies toonde een statistisch significant voordeel aan van inhalatiecorticosteroiden versus placebo op het vlak van verbetering en genezing van symptomen. De studie van Barlan<sup>4</sup> met een studie-uitval van 41% werd terecht niet in de meta-analyse opgenomen. De tweede grootste studie (Meltzer, n=730) van deze meta-analyse toonde geen statistisch significant voordeel aan voor ICS. De auteurs berekenden een **attributief risico** (AR) van slechts 9%, wat betekent dat slechts bij 1 op 11 patiënten de genezing of de verbetering van symptomen aan inhalatiecorticosteroiden kon toegeschreven worden. Op basis van het geringe absolute risicoverschil zouden we ook een NNT van 1 428 kunnen berekenen. De klinische relevantie van het effect is dus klein en waarschijnlijk te wijten aan het hoge percentage genezing in de placebogroep.

Het resultaat van deze meta-analyse is bovendien moeilijk te extrapoleren naar de huisartspraktijk. De criteria voor genezing en verbetering van symptomen in de ver-

schillende geïncludeerde studies zijn zeer heterogeen. Ook het leeftijds criterium voor inclusie verschilde sterk en het aantal ingesloten kinderen is onbekend, waardoor het niet zinvol is om iets te besluiten over het effect bij kinderen. Alle patiënten in de studie van Barlan<sup>4</sup>, Dolor<sup>5</sup> en Nayak<sup>6</sup> kregen naast de studiebehandeling ook een antibioticum en in de studie van Dolor<sup>5</sup> zelfs een xylometazoline neusspray voorgeschreven. In 3 studies werden de deelnemers opgenomen op basis van beeldvorming die de diagnose van rhinosinusitis moest bevestigen (RX<sup>4,5</sup> of CT-scan<sup>6</sup>). Deze benadering is geen routine in de huisartsgeneeskunde en de recent herwerkte NHC-richtlijn Acute Rhinosinusitis<sup>7</sup> raadt beeldvorming trouwens af bij acute sinusitis. Het is dan ook niet duidelijk of de geïncludeerde populaties representatief zijn voor patiënten die de huisarts consulteren omwille van klachten van rhinosinusitis en waar de diagnose hoofdzakelijk klinisch gesteld wordt.

Er zijn tot nog toe slechts 3 studies uitgevoerd die het effect van INCS onderzochten bij acute rhinosinusitis-achtige klachten in de ambulante praktijk. In de studie van Meltzer<sup>3</sup> vonden de auteurs een statistisch significant verschil in vermindering van symptoomscore vanaf dag 2 in de mometasongroepen versus de placebogroep. In 1 RCT<sup>8</sup>, eerder besproken in Minerva<sup>9</sup>, bleek bij patiënten met klachten van acute rhinosinusitis in de huisartsenpraktijk, amoxicilline, intranasaal budesonide of de combinatie van beide na 10 dagen niet effectiever te zijn dan placebo. Een andere studie in de eerste lijn<sup>10</sup> stelde een statistisch significant sterkere daling vast in gemiddelde symptoomscore met fluticason (2 doseringen) versus placebo. De 2 studies met een statistisch significant resultaat<sup>3,10</sup> waren beiden gefinancierd door de industrie terwijl de studie zonder effect<sup>8</sup> onafhankelijke financiering genoot, wat het verschil in resultaat kan beïnvloeden<sup>11</sup>. De 2 studies mét effect includeerden veel deelnemers (respectievelijk 981 en 724) waardoor ook voor kleine verschillen een statistisch significant verschil kon aangetoond worden. Statistisch significant betekent echter niet altijd ook klinisch relevant. Het verschil in ernstscore voor symptomen tussen placebo en actieve behandeling was zeker geen 25%, terwijl aangetoond is dat mensen van een behandeling bij verkoudheid minstens 25% verbetering verwachten om kosten, risico's of andere nadelen te verantwoorden<sup>12</sup>. We kunnen ook vragen stellen bij de klinische relevantie van een symptoomscore. Verschillende symptomen in beperkte mate aanwezig zullen dezelfde som geven als slechts 1 symptoom in hoge mate aanwezig. Toch kan men zich voorstellen dat voor de patiënt de tweede situatie veel minder aangenaam is (denken we bijvoorbeeld aan hoofdpijn). Samengevat kunnen we dus stellen dat ook bij klinisch vastgestelde rhinosinusitis het bewijs voor de effectiviteit van intranasale corticosteroiden zeer zwak is.

Referenties: zie website

## Besluit van Minerva

Deze meta-analyse toont een statistisch significant maar klinisch zeer beperkt effect aan van intranasale corticosteroiden bij patiënten met acute rhinosinusitis. De populatie van deze meta-analyse is echter niet representatief voor de populatie die we zien als huisarts, waardoor we de resultaten niet mogen extrapoleren naar de eerstelijnszorg.

## Voor de praktijk

De huidige richtlijnen bevelen aan om acute rhinosinusitis alleen symptomatisch te behandelen met paracetamol, decongestieve neusspray en inhalatie van warme vochtige dampen, zonder gebruik van antibiotica of intranasale corticosteroiden<sup>7,13</sup>. Op basis van deze meta-analyse kan men besluiten dat er momenteel geen plaats is voor het gebruik van intranasale corticosteroiden bij de behandeling van acute rhinosinusitis in de huisartspraktijk.