

# Antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis?

## Referentie

Head K, Chong LY, Piroomchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD011994.pub2

## Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB), Laboratoire de médecine factuelle de l'ULB

## Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de veiligheid van een systemische of lokale toediening van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis?

## Achtergrond

In een korte bespreking over de medicamenteuze behandeling van chronische sinusitis besloten we dat antibiotica (macroliden) alleen aangeraden zijn bij exacerbaties van chronische sinusitis zonder neuspoliepen en dat lokale toediening niet aangewezen is (1,2). Wat is de plaats van antibiotica bij chronische rhinosinusitis, een chronische ontsteking van de neusbijholten met invaliderende symptomen sedert meer dan 12 weken (verstopte neus, neusloop, pijn of drukkend gevoel in het gezicht, vermindering of verlies van reukvermogen)? Een onderzoeksgroep uit Thailand voerde in 2011 een systematische review uit voor de Cochrane Collaboration over het effect van een systemische toediening van antibiotica (3). De auteurs vonden slechts 1 gerandomiseerde studie die voldeed aan hun strenge inclusiecriteria. Sindsdien zijn er nieuwe studies verschenen en dat was voor de Cochrane Collaboration de aanleiding voor een nieuwe systematische review die we hier bespreken. In 2016 is de eerdere versie van 2011 verwijderd uit de Cochrane Library (4).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Register of Studies ENT Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid MEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations), PubMed, Ovid EMBASE, ClinicalTrials.gov (via Cochrane Register of Studies), World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform en Google Scholar (tot september 2015)
- referentielijsten van de gevonden publicaties en van relevante systematische reviews; raadpleging van de auteurs van oorspronkelijke studies indien nodig
- geen restricties voor taal, publicatiejaar of publicatiestatus.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die een systemische of topische toediening van antibiotica vergeleken met placebo, geen behandeling, een andere antibioticumklasse of een andere farmacologische behandeling met een minimale follow-up van 3 maanden
- exclusiecriteria: studies die een behandeling per neusgat vergeleken (het ene neusgat met en het andere zonder antibioticum) en peri-operatieve studies; studies die een groot aantal patiënten includeerden met mucoviscidose, allergische, mycotische of eosinofiele chronische rhinosinusitis, een aspirine-geïnduceerde respiratoire aandoening, antrochoanale poliepen, maligne poliepen of primaire ciliaire dyskinesie
- inclusie van 5 RCT's op 63 gevonden publicaties: 3 RCT's in China, Australië en Nederland en 2 multicenter RCT's
- geen enkele studie met topische toediening van antibiotica voldeed aan de inclusiecriteria.

### Bestudeerde populatie

- 293 patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen; volwassenen van 20 tot 70 jaar (N=4) en kinderen van 2 tot 12 jaar (N=1); 1 RCT met 3 studiearmen; evenveel mannen als vrouwen
- patiënten met chronische rhinosinusitis met (N=1) of zonder (N=3) neuspoliepen, of gemengde populatie (N=1)
- 4 RCT's (n=236) vergeleken een systemisch antibioticum met placebo en in 1 van deze RCT's (n=60) kon supplementair lokaal fysiologisch serum of een lokaal corticosteroid toegediend worden
- 1 RCT (n=43) vergeleek een systemisch antibioticum met lokale corticosteroiden
- 1 RCT (n=28) vergeleek een systemisch antibioticum met een systemisch corticosteroid.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
- gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van scores voor ziektespecifieke kwaliteit van leven zoals de SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test-22) (N=2) of de SNOT-20 (N=1)
- ernst van de aandoening op basis van symptomen gerapporteerd door de patiënt (anterieure of posterieure nasale drip, neusverstopping, verlies van reukvermogen, druk of pijn in het gezicht, hoofdpijn)
- ongewenste effecten: de belangrijkste gastro-intestinale klachten (nausea, braken, diarree en buikpijn)
- secundaire uitkomstmaten: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op basis van algemene scores voor kwaliteit van leven, bijvoorbeeld de SF-36 (N=1) of de EQ-5D; ongewenste effecten (allergische reacties, anafylaxie of andere ernstige ongewenste effecten); endoscopische score (N=4); CT-scan.

### Resultaten

- de heterogeniteit in onderzoeksopzet en beschikbare gegevens was zo groot dat het niet mogelijk was om de resultaten te poolen; onderstaande tabel geeft een samenvatting van de resultaten voor de primaire uitkomstmaten

Referentie	n (aantal patiënten) (antibioticum)	Resultaten voor de primaire uitkomstmaat		
		ziektespecifieke kwaliteit van leven	symptomen	gastro-intestinale ongewenste effecten
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus placebo</i>				
Wallwork 2006 (5)	64 volwassenen zonder neuspoliepen (roxithromycine)	SNOT-20 na 3 maanden: gemiddeld verschil van - 0,54 punten op een schaal van 0 tot 5 punten (95% BI van - 0,98 tot -0,10); matig niveau van bewijskracht	niet vermeld	niet vermeld
Van Zele 2010 (6)	33 volwassenen met neuspoliepen (doxycycline)	niet vermeld	niet interpreteerbaar	geen statistisch significant verschil; zeer gering niveau van bewijskracht

Otten 1994 (7)	79 kinderen zonder neuspoliepen (cefactor)	niet vermeld	niet vermeld	niet vermeld
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus placebo met supplementaire lokale toediening van fysiologisch serum en corticosteroiden</i>				
Videler 2011 (8)	60 volwassenen met of zonder neuspoliepen (azithromycine)	SNOT-22: geen effect	geen duidelijk effect	geen verschil
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus lokale behandeling met corticosteroiden</i>				
Zeng 2011 (9)	43 volwassenen zonder neuspoliepen (clarithromycine)	niet vermeld	geen duidelijk effect	niet vermeld
<i>Systemische behandeling met antibiotica versus systemische behandeling met corticosteroiden</i>				
Van Zele 2010 (6)	28 volwassenen met neuspoliepen (doxycycline)	niet vermeld	niet interpreteerbaar	geen verschil

- voor de geëvalueerde secundaire uitkomstmaten zijn er geen statistisch significante verschillen vastgesteld.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er zeer weinig bewijs is voor de werkzaamheid van antibiotica bij patiënten met chronische rhinosinusitis. Er is een matige verbetering vastgesteld op het vlak van ziektespecifieke kwaliteit van leven bij volwassenen met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen die gedurende 3 maanden een macrolide toegediend kregen (matige kwaliteit van bewijskracht). De verbetering was matig (0,5 punt op een schaal van 0 tot 5) en was alleen merkbaar op het einde van de 3 maanden behandeling. Drie maanden na de behandeling was er geen verschil meer. Algemeen is geweten dat antibiotica gepaard gaan met ongewenste effecten o.a. gastro-intestinale klachten, maar de resultaten in de review zijn zeer onzeker omdat de studies klein waren en er weinig ongewenste effecten gerapporteerd werden. Geen enkele RCT met lokale toediening van antibiotica voldeed aan de inclusiecriteria. Meer onderzoek is nodig over dit onderwerp, vooral voor de evaluatie van de uitkomstmaten op langere termijn en van de ongewenste effecten.

### Financiering van de studie

National Institute for Health Research (UK).

### Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs verklaren persoonlijk of voor hun instituut vergoedingen te hebben ontvangen van farmaceutische firma's of firma's die medisch materiaal vervaardigen; 3 auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

## Bespreking

### Methodologische beschouwingen

Deze systematische review is uitgewerkt volgens de methodologie van de Cochrane Collaboration. De extractie van de gegevens gebeurde door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar en bij discrepantie raadpleegden ze een derde. De auteurs zochten in de belangrijkste databanken.

Na het screenen van titels en abstracts hielden de auteurs 63 publicaties over waarvan ze de volledige tekst beoordeelden volgens criteria die vóór de selectie van de artikels waren vastgelegd. 47 RCT's (52 publicaties) voldeden niet aan de inclusiecriteria, 5 RCT's waren niet opgenomen omdat ze nog niet beoordeeld konden worden en 1 studie was nog lopende. De auteurs konden dus slechts 5 RCT's opnemen in hun systematische review. De belangrijkste redenen voor exclusie van studies waren een te korte onderzoeksduur (N=32), peri-operatieve context (N=9) en vergelijking van verschillende antibiotica (N=3).

Voor de evaluatie van de kwaliteit van de studies onderzochten de auteurs de risico's van bias aan de hand van de **Collaboration's tool for assessing risk of bias**: randomiseringsmethode, **concealment**

**of allocation**, performance bias (blinding van deelnemers en behandelaars), detection bias (blinding van de evaluatie), attrition bias (onvolledige gegevens), rapporteringsbias (selectieve rapportering van uitkomsten) en andere vormen van bias. In 2 van de 5 RCT's was het risico van attrition bias hoog. De auteurs vonden over het algemeen geen studies met een laag risico van bias. Voor veel items was het risico van bias moeilijk te beoordelen, wat wijst op de geringe methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies.

De uitkomstmaten zijn duidelijk beschreven en geëvalueerd, en zijn klinisch relevant. Er was echter een aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies op het vlak van gebruikte uitkomstmaten, meetinstrumenten, in- en exclusiecriteria, populatie, enzovoort, waardoor het niet mogelijk was om de resultaten samen te voegen. Omdat veel gegevens ontbraken, moesten de auteurs vaak de oorspronkelijke onderzoekers contacteren.

Drie auteurs hadden belangenconflicten met farmaceutische firma's.

### **Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief**

De hier besproken review van de Cochrane Collaboration over de rol van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis is een update van een vroegere review die slechts 1 RCT kon includeren en die in 2016 uit de Cochrane-bibliotheek verwijderd werd na het verschijnen van de update (4).

De huidige beschikbare evidentie wijst niet op een voordeel van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis. Slechts in 1 RCT (5) van de hier besproken systematische review kon een kleine verbetering vastgesteld worden op het einde van de 3 maanden behandeling, maar niet meer op langere termijn (bij follow-up na 3 maanden).

De auteurs vermelden zelf dat de kwaliteit van studies over dit onderwerp sterk moet verbeteren: een gestandaardiseerde methodologie en grotere onderzoekspopulaties. Alleen op die manier kunnen we correct de werkzaamheid en de ongewenste effecten van deze therapeutische aanpak beoordelen. Vijf RCT's zijn niet opgenomen in deze systematische review omdat de auteurs over onvoldoende informatie beschikten voor de evaluatie. Als deze informatie beschikbaar is, zal er een nieuwe update nodig zijn.

## **Besluit van Minerva**

De hier besproken systematische review van de Cochrane Collaboration is goed opgezet maar includeert zeer heterogene studies met geringe tot matige methodologische kwaliteit. De resultaten van deze review brengen geen bewijs aan voor de therapeutische werkzaamheid van antibiotica voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen.

## **Voor de praktijk**

De aanbevelingen die we eerder formuleerden in Minerva voor de behandeling van chronische rhinosinusitis met neuspoliepen, namelijk het gebruik van lokale corticosteroiden, blijven dus geldig (10). Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op een recent herwerkte systematische review van de Cochrane Collaboration, uitgevoerd door dezelfde auteurs als deze van de hier besproken review (11). Minerva gaf in 2016 commentaar op een veeleer narratieve review van 2 Amerikaanse auteurs. Alhoewel het niveau van bewijskracht voor antibiotica gering is, sluiten deze auteurs het effect van een systemische behandeling met antibiotica (doxycycline gedurende 3 weken) bij patiënten met neuspoliepen en met macroliden gedurende 3 maanden bij patiënten zonder neuspoliepen niet volledig uit (1,2). De hier besproken recentere en methodologisch correcter opgezette systematische review van de Cochrane Collaboration besluit dat er geen bewijs is voor een gunstig effect van antibiotica bij patiënten met chronische rhinosinusitis met of zonder neuspoliepen. Momenteel houden we ons best aan deze besluiten.

**Referenties:** zie website