

Behandeling van het chronisch loopoor en het loopoor met buisjes

Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. *Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD005608.

Vaile L, Williamson T, Waddell A, Taylor G. *Interventions for ear discharge associated with grommets (ventilation tubes)*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. DOI:10.1002/14651858.CD001933.pub2.

Achtergrond Een chronisch loopoor, gedefinieerd als langer dan twee weken otorroe, vormt een bedreiging voor het gehoor door beschadiging van de gehoorbeentjes of de vorming van een cholesteatoom. Behandeling in een vroege fase is dan ook van belang. Dit kan in de vorm van lokale behandeling met oordruppels en oortoilet en/of systemische behandeling met orale antibiotica. Als er al complicaties zijn, moet er vaak chirurgisch worden ingegrepen.

Bij patiënten met trommelviesbuisjes komt otorroe ook vaak voor: 26% van de patiënten bij wie langer dan 2 weken tevoren buisjes zijn ingebracht, heeft er klachten van. KNO-artsen schrijven dan vaak antibioticadruppels voor, terwijl huisartsen vaak een recept voor orale antibiotica uitschrijven.

Doel Beoordeling van het effect van systemische antibiotica in vergelijking met lokale middelen bij de behandeling van het chronisch loopoor. Bij het loopoor met buisjes ging het om de beoordeling van het effect van niet-chirurgische interventies.

Methode Bij het chronisch loopoor hebben de reviewers in de verschillende databases volgens de gebruikelijke Cochrane-procedure gezocht naar RCT's waarin een systemische behandeling vergeleken werd met een lokale behandeling. Als primaire uitkomstmaat namen zij de tijd tot het verdwijnen van de otorroe.

Wat betreft het loopoor met buisjes zochten de reviewers naar RCT's waar syste-

mische behandeling, lokale behandeling of placebo met elkaar vergeleken werden. Zij sloten onderzoeken uit waarbij het plaatsen van de buisjes minder dan 2 weken eerder had plaatsgevonden voor het optreden van de otorroe. Als primaire uitkomstmaat kozen zij de duur van de otorroe. Bij beide reviews is ook gekeken naar bijwerkingen van de behandelingen.

Resultaten De zoekactie voor het chronisch loopoor leverde 9 RCT's op, waarbij verschillende behandelingen met elkaar vergeleken zijn. De insluitingscriteria van de verschillende onderzoeken varieerden van de acute fase van het chronisch loopoor tot een al bestaand cholesteatoom. De grote meerderheid van de ingesloten patiënten was ouder dan 18 jaar. Slechts 1 onderzoek betrof patiënten vanaf 6 jaar. Onderzoeken met kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet opgenomen in deze review. In 6 onderzoeken werd bij alle patiënten tevens een oortoilet uitgevoerd. De methodologische kwaliteit van de onderzoeken was matig. Twee onderzoeken hebben lokale antiseptica vergeleken met systemische antibiotica; er bleek geen statistisch significant verschil tussen beide behandelingen (RR 0,81; 95%-BI 0,61-1,08 in het voordeel van de antibiotica). In 2 onderzoeken zijn quinolonendruppels met systemische non-quinolonantibiotica vergeleken en in 3 onderzoeken ging het om quinolonendruppels versus systemische quinolonen. In beide situaties kwamen de quinolonendruppels als beste uit de bus. De gepoolde RR's waren respectievelijk 3,21 (95%-BI 1,88-5,49) en 3,18 (95%-BI 1,87-5,43). Non-quinolonendruppels bleken niet beter te zijn dan systemische antibiotica. Het toevoegen van een systemisch antibioticum naast het gebruik van lokale druppels met antibioticum liet ook geen toegevoegde waarde zien. De systemische antibiotica lieten de gebruikelijke bijwerkingen zien, zoals diarree, maagklachten en huiduitslag. In 1 onderzoek werd bij het gebruik van quinolonendruppels bij 10% van de patiënten een schimmelinfectie van de gehoorgang gezien.

Voor het loopoor bij buisjes leverde de zoekactie slechts 4 RCT's op, die alle

verschillende interventies onderzochten. Een onderzoek vergeleek amoxicilline/clavulaanzuur met een placebo bij 79 kinderen. De kans om na 8 dagen nog een loopoor te hebben was in de interventiegroep 28% en in de placebogroep 67% (NNT 2,5). Een ander onderzoek ging na of toevoeging van oraal prednison aan orale antibiotica effectief was. Dit gaf wel een statistisch significant verschil na 3 dagen, maar niet meer na 7 dagen. Toevoeging van dexamethasonoordruppels aan antibioticadruppels liet geen verschil zien. De vergelijking tussen de toediening in sprayvorm of in druppelvorm van hydrocortison/neomycine/polymyxine B liet ook geen verschil zien.

Conclusie Bij het chronisch loopoor blijken lokale quinolonendruppels effectiever dan systemische antibiotica als het om het verdwijnen van de otorroe gaat. De beschreven onderzoeken zijn echter van matige kwaliteit en gering in aantal. Ook zijn er geen gegevens van kinderen jonger dan 6 jaar.

Wat het loopoor bij buisjes betreft, ook daar zijn niet genoeg onderzoeken beschikbaar. Slechts 1 onderzoek bij 79 kinderen laat een beter effect zien van systemische antibiotica in vergelijking met een placebo.

Commentaar

Deze Cochrane-reviews tonen nog eens aan dat het onderzoek naar de behandeling van looporen schaars is. De NHG-Standaard Otitis media acuta was tot de laatste herziening erg terughoudend met de behandeling van een loopoor in de acute fase. Pas na 2 weken otorroe was behandeling met orale antibiotica geïndiceerd. Volgens de definitie die in de eerste review is gehanteerd, is er dan al sprake van een chronisch loopoor. Recent is aangetoond dat onmiddellijke behandeling met orale antibiotica van het loopoor bij een acute middenoorontsteking wel effectief is.¹ In de antibioticagroep had 24% nog pijn en/of koorts na 3 tot 7 dagen en in de placebogroep was dat 60% (RR 0,52; 95%-BI 0,37-0,73). De recent herziene NHG-Standaard OMA adviseert nu dan ook om onmiddellijke behandeling

met orale antibiotica bij kinderen met een loopoor te overwegen. Interessant is dan ook of lokale behandeling in de vorm van antibioticadruppels effectief zou zijn. De eerste review liet zien dat quinolonen-druppels de otorroe zelfs sneller stopten dan systemisch toegediende antibiotica. Voordat we nu allemaal gaan druppelen bij een loopoor is echter toch meer en goed onderzoek nodig, met name bij de jongste kinderen.

Volgens de NHG-Standaard OME is er geen bezwaar tegen het gebruik van antibioticadruppels bij patiënten met trommelvliesbuisjes die een loopoor hebben, ook al is het effect beperkt. De tweede review laat zien dat er eigenlijk geen bewijs is voor het effect van deze handelwijze. Wel is dit een behandeling die KNO-artsen veelvuldig toepassen bij patiënten met buisjes. Er is wel bewijs dat orale antibiotica effectief zijn in het bekorten van de duur van de otorroe bij deze kinderen. Maar ook hier is het bewijs dun en er zal zeker nog aanvullend onderzoek nodig zijn om hier evidence-based te kunnen handelen. Of uitzuigen van het oor bijdraagt aan de genezing blijft daarnaast ook nog onduidelijk.

Roger Damoiseaux

1 Rovers MM, Glasziou P, Appelman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, et al. *Antibiotics for acute otitis media: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet* 2006, aanvaard voor publicatie.

Antibiotica bij COPD blijft niet zinvol

Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. *Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. DOI:10.1002/14651858.CD004403.pub2.

Inleiding Het nut van antibiotica bij de behandeling van exacerbaties van COPD staat nog altijd ter discussie.

Methode De reviewers zochten in het Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, MEDLINE (1966-2005),

EMBASE (1974-2005), Web of Science en op medische websites. Het moest gaan om RCT's met antibiotica. In de trials mocht de diagnose COPD gesteld zijn op basis van de anamnese van chronische lageluchtwegproblemen, maar ook op basis van spirometrie (BTS 1997; GOLD 2005; NICE 2004). De reviewers sloten ook onderzoeken in waarin sprake van een klinische diagnose COPD, conform de criteria van het Medical Research Council (MRC 1965). Onderzoeken met antibiotica zonder placebo of ter preventie van exacerbaties van COPD werden uitgesloten.

Uitkomstmaten Als primaire uitkomstmaten kozen de reviewers: de duur van ziekenhuisopnames of aantal heropnames, het aantal intensivecareopnames en de spirometrie aan het einde van de interventie (FEV₁, VC en PEF). De secundaire uitkomstmaten waren: mortaliteit tijdens interventie, falen van interventie (onvolledig herstel), reductie van sputumvolume en purulentie aan het einde van de onderzoeksperiode.

Resultaten De reviewers sloten 11 onderzoeken met in totaal 917 patiënten in, van Elmes (1965) tot Nouria (2001). Acht onderzoeken gingen het effect na van antibiotica bij patiënten in ziekenhuizen, één onderzoek deed dat bij COPD-patiënten op de intensive care en bij twee onderzoeken ging het om de open populatie. Zeven onderzoeken waren full-text tijdschriftartikelen. De overige onderzoeken betroffen een vertaling uit het Spaans, een abstract, een ingezonden brief over een klinisch onderzoek en een pilotonderzoek.

Eén onderzoek kon uitsluitsel geven over de primaire eindpunten; slechts 4 van de 10 onderzoeken over secundaire eindpunten waren methodologisch goed uitgevoerd. Bij deze vier ging het om onderzoeken bij gehospitaliseerde COPD-patiënten (1965, 1967, 1972 en 2001), waarbij in de antibioticagroep een relatieve mortaliteitsreductie van 77% werd gezien. In de 6 andere onderzoeken waarin falen van de onderzoeksmedicatie werd nagegaan, gaf behandeling met antibiotica een RR van 25%. In 56% van de gevallen was er na behandeling met antibiotica geen purulent sputum meer.

Conclusie van auteurs Antibiotica reduceren de mortaliteit en complicaties van de exacerbaties met respectievelijk 77% en 53%.

Commentaar

De definitie van COPD is afgelopen decennia veranderd (van anamnese tot GOLD-criteria). Auteurs hebben zodoende patiënten ingesloten met 'COPD-achtige' symptomen en met de spirometrische diagnose COPD (pre/postbronchodilatoir). Het aantal onderzoeken met de spirometrische diagnose was veel te klein om de onderzoeksvragen te beantwoorden. Alleen de onderzoeken van Manresa en Nouria zouden elk afzonderlijk aan de inclusiecriteria voldoen. Toch concluderen de auteurs dat antibiotica een klinisch significant effect hebben voor naar het ziekenhuis verwezen patiënten. Deze conclusie is absoluut niet terug te vinden in de resultaten – er waren zeer grote betrouwbaarheidsintervallen. In de twee onderzoeken in de open populatie bleken antibiotica geen meerwaarde boven placebo te hebben. Het lijkt erop dat de auteurs door hun gegoochel met getallen de kliniek geheel uit het oog hebben verloren. Ze concluderen zelfs dat antibiotica ook een klinisch significant effect zouden hebben bij toegenomen hoest en purulent sputum. Afgezien van het feit dat deze conclusie slechts gebaseerd is op twee oude onderzoeken (uit 1968 en 1972), gaan de auteurs voorbij aan de vraag of groen sputum een risicofactor kan worden genoemd. Groen sputum en klachten van de luchtwegen zijn namelijk niet synoniem met bacteriële infecties. Dit zou namelijk impliceren dat de auteurs ons adviseren om 's morgens tussen zes en elf uur wél en erna geen antibioticum voor te schrijven. Essentieel bij de beantwoording van de vraag of de sputumkleur correleert met een onderliggende bacteriële infectie, is dat er geen RCT's met antibiotica zijn gedaan waarbij groen sputum een inclusie criterium was. In drie onderzoeken (1965, 1968, 1972) is weliswaar een statistisch, maar geen klinisch significante verbetering in de antibioticagroep waargenomen. De auteurs