

EVIDENS FOR BEHANDLING AF AKUT SINUITIS MED ANTIBIOTIKA I ALMEN PRAKSIS

VEJLEDER HANS CHRISTIAN KJELDEN

UDARBEJDET AF MARICICA LARSEN OG VIBEKE EMTKJÆR BYSKOV

INDHOLDSFORTEGNELSE:

Baggrund	side 3
Patofysiologi	side 3
Ætiologi	side 4
Definition	side 4
Formål	side 5
Metode	side 5
Gennemgang af review	side 6
Gennemgang af artikel	side 8
Tabeloversigt over studier	side 10
Diskussion	side 14
Konklusion	side 16
Litteraturliste	side 17

BAGGRUND:

I vores dagligdag i almen praksis møder vi ofte patienter, som enten selv henvender sig med mistanke om bihulebetændelse, eller hvor vi efter anamnese og objektiv undersøgelse får mistanke om akut sinusitis. Prævalencen er mellem 6 – 15 % i den generelle af befolkningen pr år, højest i om vinteren. (1)

Vi oplever, at patienterne ofte henvender sig med en forventning om at få udskrevet antibiotika. Sinusitis er den femte hyppigste diagnose, der udskrives antibiotika for og står samlet for op til 21 % af alt antibiotika til voksne, som udskrives i almen praksis i Norden.(2)

På trods af at sinusitis oftest er en selvlimiterende sygdom og kun en lille andel kompliceres af bakteriel infektion, er der forsat et stort overforbrug af antibiotika i almen praksis relateret til denne lidelse. Mere end 80 % af alle patienter, som henvender sig med symptomer på akut sinusitis får udskrevet antibiotika. (3)

Overforbrug af antibiotika er generelt et problem, da det er medvirkende til en stigende resistensudvikling af bakterier både på individuel og samfundsmæssigt plan. Dette medfører igen en øget omkostning for samfundet. Desuden pådrages patienterne ved overforbruget også en række bivirkninger som optimalt kunne undgås.(4)

Patofysiologi:

Akut sinusitis starter med en virus infektion i næsen, som medfører inflammation i en eller flere af de paranasale sini. Derved kan der opstå negativt atmosfærisk tryk, nedsat pH og nedsat ilt partial tryk i sini. Samtidig er der en stor sekret produktion, som bevirker nedsat eller stop af ciliabevægelser. Dette medfører stase af sekret og occlusion af afløb fra sini. Herved opstår et miljø, som fremmer væksten af patogene organismer. Da næseslimhinden stort set altid er medinddraget bruges sinusitis i flæng med rhinosinusitis. (1) .

Ætiologi:

Den hyppigste ætiologi til akut sinusitis er virus (90-98%). 0,5- 2 % af alle virale øvre luftvejes infektioner udvikler sig til bakteriel sinusitis (5)

De hyppigste virale årsager er i aftagende rækkefølge rhino- og coronavirus efterfulgt af parainfluenza, adenovirus, RS- og enterovirus.

De hyppigste bakterielle årsager er i aftagende rækkefølge S. Pneumonia, H. Influenza, S. Pyogenes, M. Catarrhalis , S. Aureus (1)

Definition:

Ifølge de nyeste Europæiske guidelines 2012(EPOS12) foreslåes akut sinusitis hos voksne defineret som følgende:

Pludselig opståen af to eller flere af følgende symptomer, hvoraf en skal være enten tilstoppet næse eller næseflåd (anterior/posterior)

+/- ansigtssmerter/ ømhed

+/- reduceret lugtesans

i mindre end 12 uger.

Da ovenstående definition ikke adskiller viral fra bakteriel sinusitis har guidelines fra EPOS12 foreslået følgende kriterier, som skal hjælpe med at adskille dette udelukkende ud fra klinikken i almen praksis.

Således inddeles:

* Akut viral rhinosinuitis/forkølelse: Varighed af symptomer < 10 dage.

* Akut post-viralrhinosinusitis: Tiltagende symptomer efter 5 dage eller persisterende symptomer efter 10 dage. Mindre end 12 ugers varighed

* Akut bakteriel rhinosinusitis: Tilstedeværelse af minimum 3 af følgende symptomer/sygdomstegn:

- misfarvet næseflåd (med unilateral dominans) og purulent sekret i næsehulen
- Stærk lokal smerte (med unilateral dominans)
- Feber (>38 C)
- Forhøjet SR/CRP
- 2-puklet forløb, dvs forværring efter et initialt mildt forløb af sygdommen.

Tager man brug af billeddiagnostisk , så som røntgen, ultralyd eller CT-scanning bliver diagnosen sinusitis generelt mere sikker, men er forsat usikker i forhold til at skelne mellem virus og bakteriel sinusitis. Den sikreste måde at adskille de to ætiologier på er ved punktion af kæbebihule med skylning og efterfølgende dyrkning af sekret., som betegnes for 'gold standard.(6)

FORMÅL:

At belyse effekten af antibiotika udskrevet ved klinisk diagnosticeret akut sinusitis hos voksne i almen praksis, målt i NNT.

METODE:

I vores søgen efter litteratur til denne forskningsopgave, lavede vi 1. søgning i Pubmed med ' Acute sinusitis adults general practice'. Vi havde 'Randomized controlled trials', 'Humans', og 'Abstracts available' som filter. Herved kom 23 artikler. De 19 af disse blev sorteret fra ud fra titlen eller abstract , da de enten omhandlede øvre luftvejsinfektioner generelt, brugte billeddiagnostisk til at stille diagnosen, var genganger, sammenlignede to forskellige slags antibiotika med hinanden eller slet ikke undersøgte effekten af antibiotika.

Vi lavede 2. søgning under Pubmed, med ' Acute sinusitis treatment general practice' med filter 'Review', 'Abstract available' , 'Humans'

og '10 Years' . Vi fandt her 11 artikler, hvor af vi sorterede 7 fra, da de enten omhandlede kronisk sinusitis, var canadisk guideline, eller omhandlede behandling af infektioner generelt. Vi fandt ved denne søgning den europæiske guidelines fra 2007. Ved videre nærlæsning på dette, fandt vi den nyeste guideline herfra fra 2012. Ved denne søgning fandt vi et review fra The Cochrane Collaboration, 2012 og en artikel, som udelukkende var en gennemgang af endnu et review, Young 2007. Ved sammenligning af artiklerne i disse to reviews fra Cochrane og Young kunne vi konstatere, at alle primær artiklerne er fundet i Cochrane, med undtagelse af en som også omhandlede nasalsteroid.

Vi fandt også at 3 af de 4 artikler, vi fandt ved 1.søgning var med i Cochranes review.

3. søgning var også i Pubmed med Mesh-ord 'sinusitis', 'antibiotic', 'placebo', efterfulgt af advanced søgning med filter som første søgning samt engelsk og dansk som sprog. Dette gav 32 artikler. Vi sorterede 30 fra efter læsning af overskrift og abstract, da de omhandlede kronisk sinusitis, børn, nasal steroid, naturmedicin eller stillede diagnose vha billeddiagnostisk. Desuden var der nogle som ikke omhandlede antibiotika vs placebo. De to artikler, der var tilbage, indgår også i Cochranes review.

Vi har derfor valgt at gennemgå review'et fra The Cochrane Collaboration samt den fundne primær artikler fra 1. søgning som ikke er med i reviewet fra Cochrane.

GENNEMGANG AF ARTIKLER:

ANTIBIOTICS FOR CLINICALLY DIAGNOSES ACUTE RHINOSINUSITIS IN ADULTS(Review). Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J,De Sutter AIM. THE COCHRANE COLLABORATION,2012:

Metaanalyse baseret på 10 randomiserede placebokontrollerede kliniske forsøg, hvis formål er at undersøge effekten af antibiotika ved kliniske diagnosticeret sinuitis hos voksne i almen praksis. I alt inkluderet 2450 voksne personer. (Der dropper samlet 4,8 % af deltagerne ud.)

Inklusionskriterier for artiklerne i studiet:

- 1) Randomiserede kontrollerede forsøg som sammenligner antibiotika med placebo
- 2) Personer over 18 år med klinisk diagnosticeret sinusitis. Hovedsymptomerne til at stille diagnosen er forkølelse/øvre luftvejs infektion og sinuitis lignende symptomer i form af nasal sekretion, ansigtssmerter, smerter ved foroverbøjning, tandsmerter og tyggesmerter samt 'to fase forløb' (dvs forværring efter et initialt mild forløb af sygdom). Varighed minimum 7 dage.
- 3) Supplerende lindrende behandling, hvis tilladt i både antibiotika- og placebogruppen

Primær effektmål:

*Andelen af patienter der blev raske efter dag 7, 10 og 14.

Sekundær effektmål:

*Bivirkninger (Hyppigst gastrointestinale)

*Behandlingssvigt og alvorlige komplikationer

* Purulent sekretion

Resultater:

Man fandt, at i placebogruppen blev 46% raske i løbet af 1 uge, 49,5% efter 10 dage og 64% efter 14 dage. Til sammenligning kan det oplyses, at der i behandlingsgruppen blev hhv. 48%, 53% og 73 % helbredte efter de samme perioder.

OR for behandlingseffekt af antibiotika vs placebo ved 1 uge 1.07(0.81, 1.41), efter 10 dage 1.18(0.92,1.52) og efter 14 dage 1.48(0.99,2.23).OR for den samlede behandlingseffekt af antibiotika vs. placebo 1.25 (1.02, 1.53). 18 patienter skal behandles med

antibiotika for at en ekstra patient vil blive hurtigere rask til en hver tid i tidsrummet 7-14 dage. (NNT 18)

Purulent nasal sekretion helbredes hurtigere ved behandling med antibiotika versus placebo OR 1,58 (1,13 til 2,22), NNTB 11

27% af patienterne som modtog antibiotika fik bivirkninger sammenholdt med 15 % i placebogruppen. OR 2,10(1.60 , 2.77) (NNTH 8)

Alvorlige komplikationer var meget lav i både antibiotika og placebogruppen. Kun en patient, som startede i placebogruppen men efter 14 dage fik antibiotika, udviklede efter i alt 3 uger en cerebral absces.

RANDOMISED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED TRIAL OF PENCILLIN V IN TREATMENT OF ACUTE MAXILLARY SINUSITIS IN ADULTS IN GENERAL PRACTICE. HANSEN JG, SCHMIDT H,GRINSTED P. SCAN J PRIM HEALTH CARE 2000:

Et klinisk randomiseret blindet forsøg, hvis formål er at sammenligne behandlingseffekten af pencillin V med placebo på sinuitis diagnosticeret i almen praksis i Danmark. 133 personer over 18 år deltager i forsøget, rekruttering via 26 almen praksis. Periode: fra 1 november 1995 til 30 april 1997.

Inklusionskriterier:

- Ansigtssmerter og CRP over 10 eller SR over 10 for mænd og over 20 for kvinder.

Primær effekt mål:

- Smertescore (0= helbredt, 1-3 =svag, 4-5 = høj)

- Sygdomsopfattelsesscore (næseobstruktion, nasal sekretion og utilpashed)
- CRP/ SR måling

Sekundær effekt mål:

- Bivirkninger i form af gastrointestinale symptomer.

Resultater:

Pencillin V medfører en hurtigere helbredelse end placebo. Forskellen var signifikant efter 3 dages behandling i forhold til smertereduktion. På 7. dagen var der signifikant flere patienter i penicillingruppen, der var helbredt end i placebogrupper. Der findes ingen signifikant forskel mht. sygdomsopfattelse. Helbredelsesraten var efter 7 dage 71 % i penicillingruppen og 37 % i placebogrupper. Denne forskel, blev kun fundet hos patienter, som initialt havde høj smertescore. Der blev ikke fundet signifikant association mellem initialværdi af CRP/SR og graden af smerter, sygdomsfølelse og sygdomsvarighed inden behandlingsstart. 7 dage efter behandlingsstart, fik 88 % i behandlingsgruppen normaliseret CRP vs. 75 % i placebogrupper. Dette fundet signifikant. Ingen signifikant forskel mht. SR mellem de to grupper.

18 % af patienterne i penicillingruppen oplevede bivirkninger i modsætning til 3% i placebogrupper. Forskellen var signifikant. Bivirkningerne var primær gastrointestinale. Oplysninger om 3 tilfælde af uspecifikke bivirkninger, ingen oplysninger om alvorlige bivirkninger.

STUDIER	DESIGN	INKLUSION KRITERIER	INTERVENTION	EFFEKT MÅL	RESULTATER
Nørrelund 1978 Denmark Treatment of sinusitis in general practice. A controlled investigation of pivampicillin	RCT Rekruttering fra 19 GP. Registrering af symptomscore (purulent sekretion, nasal stenose, almen tilstanden, hovedpine, hoste) samt klinisk undersøgelse 1. og 8. dag. Ved kontrol besøg 8. dag også registrering af bivirkninger ved spørgeskema.	Alder: ældre end 14. N=140, 3,6% dropouts Diagnosen stilles ud fra klinikken: mindst 3 symptomer hvor mindst 1 skal være følgende hovedsymptom: purulent sekret eller nasal passage med nasal stemme. Andre symptomer: hovedpine, især omkring øjnene-næse-maxillerne, hoste.	To-behandlingsarme 1: Pivampicillin 700 mg x2 dgl. i 6 dage 2: Placebo x2 dgl. i 6 dage Symptomlindrende medicin tilladt.	Andelen af helbredte, defineret som reduktion på > 2/3 af symptomscore på 8. dag.	Helbredt: Antibiotika: 40/71 . Placebo: 33/64. OR 1.21 (0.62, 2.39) Bivirkninger: Antibiotika: 31/71 Placebo: 17/64 OR 2.14 (1.04, 4.43)
Kaiser 2001 Schweiz Role of nasopharyngeal culture in antibiotic prescription for patients with common cold or acute sinusitis Formål: At undersøge hypotesen at S.pneumoniae, H. influenzae og Moraxella catarrhalis påvist ved nasopharyngeal dyrkning, spiller en patogenisk rolle tidligt i forløbet af en ØLL.	RCT Rekrutteret via ambulatorium ved Universitetshospitalet i Geneve. Perioden: 2 følgende efterår og vinter sæson, årstal ikke angivet. Dag 1: Anamnese og klinisk undersøgelse inkl. Rhinoskopi udført af en ØNH læge med udtagelse af nasopharyngeal sekret til dyrkning. Samt RTG Registrering af symptomer i dagbog gn. 7 dage. Klinisk undersøgelse og evaluering dag 8.	18 år eller ældre. N=269, dropouts 1.2% Deltager med forkølelse el. akut sinusitis symptomer med næseflåd mindre end 4 uger. Bekræftet ØLL v. klinisk us.	To-behandlingsarme 1: Azitromycin 500 mg x 1 dgl. i 3 dage 2: Placebo x 1 dgl. i 3 dage. Symptomlindrende medicin tilladt	Antal af helbredte på dag 8, defineret som minimum 80% reduktion i symptomscore sammenlignet med dag 1. Sekundær outcome: Respiratoriske komplikationer, der kræver AB eller forværring af symptomer.	Helbredte: 1: Antibiotika 76/133 2: Placebo 75/132 OR 1.01 (0.62, 1.65) Bivirkninger: 1: AB 32/133 2: Placebo 14/132 OR 2.67 (1.35, 5.28)

<p>Stalman 1997 Holland The end of antibiotic treatment in adults with sinusitis-like complains in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. Formål: Til at vurdere effekten af doxycycline hos voksne med symptomer på akut rhinosinusitis i almen praksis.</p>	<p>RCT Rekrutteret fra 12 GP, perioden 1 september 1992 til 31 august 1995. Dag 1: Anamnese og klinisk undersøgelse. Follow up : dagbog i 10 dage med registrering af symptomer samt evaluering hos læge på dag 10 og 42.</p>	<p>Alder mellem 15-65, gn.alder 37 år N=192, dropouts 3,1% ved 10.dagen Klinisk diagnose med symptomer på ØLI i mindst 5 dage med 3 hovedsymptomer el. 2 hovedsymptomer og et andet symptom. Hovedsymptomer: forværring efter forkølelse el. influenza, purulent næsesekret, ansigtssmerte ved foroverbøjning). Andre symptomer : unilateral ansigtssmerter, tandsmerter, smerter ved tygning</p>	<p>To-behandlingsarme 1: Doxycycline 100 mg x 2 første dag, herefter x 1 dgl i 9 dage. 2: Placebo som ovenstående. Symptomlindrende medicin tilladt</p>	<p>Andelen af helbredte patienter der på dag 10, ud fra dagbog kun har milde el ingen symptomer(ansigtssmerte og genoptagelse af daglige aktiviteter).</p>	<p>Helbredte: 1:AB 56/94 2: Placebo 56/92 OR 0.95 (0.53,1.70) Bivirkninger: 1:AB 17/94 2:Placebo 2/92 OR 9.94 (2.22,44.37)</p>
<p>De Sutter 2002 Belgien Does amoxicillin improve outcomes in patients with purulent rhinorrhea? Formål: At bestemme hvorvidt kliniske symptomer eller Rtg diagnostiske fund kan forudsige varigheden af sygdom, effekten af antibiotika, eller begge dele.</p>	<p>RCT Rekrutteret fra 69 GP, perioden okt. 1998 til dec. 1999 Dag1: Anamnese og klinisk undersøgelse. Valgfri RGT us. Spørgeskema (SNOT 20) og 3 spørgsmål ang. smerte og værste symptom for patienten udfyldes på dag 1 og 10 . Symptomer angives på en skala fra 0-5. Dagbog over symptomer og medicinindtag i 10 dage Klinisk undersøgelse ved lægen på dag 1 og 10</p>	<p>Alder > 12 år, Gn.alder 37 N= 408, dropouts 5.9% på dag 10 Klinisk diagnosen: ØLI med purulent nasal sekret</p>	<p>To behandlingsarme: 1: Amoxicillin 500 mgx3 dgl. I 10 dage 2: Placebo 3 dgl. I 10 dage</p>	<p>Andelen af pt. helberedt på dag 10 , defineret som en score på 0 eller 1 ud fra pt. "værste symptomer"</p>	<p>Helberedte AB:73/189 Placebo:59/195 OR: 1.45(0.95, 2.21) Bivirkninger: AB:55/189 Placebo: 37/195 OR: 1.75(1.09,2.82)</p>

<p>Butcher 2003 Effect of amoxicillin-clavulante in clinically diagnosed acute rhinosinusitis Schweitz Formål: Vurdere effekten af amoxicillin-clavulansyre hos voksne med acute rhinosinusitis hvor diagnose er stillet under forhold som i almen praksis</p>	<p>RTC Deltager rekrutteret fra 24 GP og fra 2 ambulatorier : intern medicinsk og ØNH ved Basel Universitets Hospital(henviste pt. undtaget). Periode: Nov. 1997 til april 2001/ 4 vintre perioder. På dag 1 der blev lavet klinisk undersøgelse, Rtg billede, blodpøver(CRP> 100 blev ekskludert), og der blev udleveret spørgeskema mhp. på rating af symptom sværhedsgrad Klinisk undersøgelse og compliance, opølgning samt spørgeskema ved dag 7. Follow up tlf. interview via sygeplejersken på dag 14 og 28</p>	<p>Gn. Alder 37 N= 250, dropouts 0,8 % på dag 8 Klinisk diagnose: Purulent sekret og ansigtssmerter for mindst 48 timer og fund af pus ved rhinoskopi.</p>	<p>To behandlingsarme: 1: Amoxicillin 875 mg og clavulansyre 125 mgx 2 dgl. i 6 dage 2:Placebo 2 x dgl. I 6 dage Symptomlindrende medicin var tilladt</p>	<p>Helbredsraten vurderet ved dag 7 og 14, 28 Helberedt defineret som 0 dage (siden sidste interview/besøg) uden symptomer der begrænser daglige aktiviteter .</p>	<p>Ingen forskel mellem grupperne ved dag 7 og 14. Helberedte dag 14: 1:AB: 95/124 2: Placebo: 93/126 OR: 1.16(0.65, 2.07) Bivirkninger ved AB behandling: OR dag 7: 3.89(2.09,7.25) OR dag 14: 1.71(0.91,3.23)</p>
<p>Varonen 2003 Finland Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care Formål:Sammenlign e antibiotika og placebo hos pt. med klinisk diagnosticeret akut rhinosinusitis. At undersøge hvorledes UL/ billededagnostik kan hjælpe med at identificere pt. som vil have gavn af AB behandling</p>	<p>RTC Rekruttering fra 9 GP. Perioden: november 1998 til okt. 1999 Spørgeskema, anamnese og klinisk undersøgelse ved dag 1. Samt UL billede, dyrkning fra nasopharynx og Rtg. Follow up: dagbog og telefon interview efter 2 uger</p>	<p>Pt. over 18 år. N= 150. Drop-out 4,7% efter 14 dage Klinisk diagnose: ØLI og mindst 3 hovedsymptomer(: nasal obstruktion, hovedpine, postnasal tilbageløb, hoste, ansigtssmerter, nedsat lugtesmagssang, utilpashed eller feber) og et klinisk symptom: purulent sekretion, sekret i pharynx og ømhed ved bank over sinus.</p>	<p>Fire interventionsarme: 1: Amoxicillin 750 gx2 dgl. i 7 dage 2: Penicillin V 1500 IU x2 dgl. i 7 dage 3: Doxycykline 100 mgx2 i 7 dage 4: Placebo x2 dgl i 7 dage Symptomlindrende medicin var tilladt</p>	<p>Helbredsraten på 14 dagen . Defineret som pt. rapporteret helberedelse på 14. dagen via telefoninterview</p>	<p>Helbredte på 14 dage: 1:Antibiotica: 70/85 2:Placebo: 39/57 OR:2.15(0.98, 4.74) Bivirkninger: 1:Antibiotica: 32/82 2:Placebo 13/48 OR: 1.72(0.79,3.74)</p>
<p>Merenstein 2005 USA Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complains? Formål: At bestemme hvorvidt pt. med purulent rhinit, "sinusitis lignende symptomer" har</p>	<p>RTC Rekruttering fra 1 GP, periode på 18 mdr.(okt. 2001-marts 2003) Anamnese og klinisk undersøgelse ved dag 1. Follow up ved tlf. interview med spørgeskema ved dag 3, 7, 14.</p>	<p>Deltagere > 18 år. N=135, drop-out 14% ved 14 dag Klinisk diagnose: Mindst 1 hovedsymptom som har været i 7 dage : purulent nasal sekret, unilaterale ansigtssmerter, pus i næsekaviteten.</p>	<p>2 interventionsarme: 1: Amoxicillin 500 mgx2 dgl. i 10 dage 2:Placebo x2 dgl. i 10 dage Ingen oplysninger om symptomlindremde behandling</p>	<p>Helbredsraten på 14. dag. Defineret som 'forbedret' eller 'ikke-forbedret' oplyst via telefoninterview.</p>	<p>Helbredte på 14 dagen 1:Antibiotica: 32/56 2:Placebo: 25/60 OR: 1.87(0.89,3.90) Bivirkninger: 1:Antibiotica 13/56 2:Placebo:7/60 OR:2.29(0.84,6.24)</p>

gavn af antibiotika					
<p>Meltzer 2005 International Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furorate nasal spray, amoxicillin and placebo Formål: At vurdere effekten og sikkerheden af mometasone furorate nasal spray(MFNS) versus amoxicillin og placebo hos pt. med akut ukompliceret rhinosinusitis</p>	<p>RTC Recrutteret fra 71 medical centers i 14 lande, ikke nærmere oplyst. Periode fra januar til september 2003 Dag. 1: Klinisk undersøgelse og optagelse af Major Symptom Score/MMS Follow up tlf. interview på dag 3. Og 4. Besøg på dag 8,15, 29 med evaluering af MMS og klinisk kontrol</p>	<p>Deltagere over 12 år N=981, alle 4 interventionsgrupper N=499(antibiotica og placebo gruppen) Drop- out: 2,6% ved 14. dag og 5.2% ved 29. dag Klinisk diagnose: Symptomer på akut rhinosinusitis i min. 7 dage og max. 28 dage. Score mellem 5-12 af hovedsymptomer(MMS): nasal sekret, sekret nedløb i svælg, nasal obstruktion, ansigtssmerter eller bankeømhed ved sinus. Sværhedsgraden graderet fra 0=ingen, 3=alvorligt</p>	<p>1 original artiklen er der 4 interventionsarme men i Cochrane reviewet er der kun kigget på 2 interventionsarme : 1:Amoxicillin 500x3 dgl. i 10 dage og placebo nasal spray x 2 dgl i 15 dage 2: Placebo 3 x dgl i 10 dage og placebo nasal spray 2 x dgl. i 15 dage Symptomlindrende behandling er ikke tilladt, hverken smertestillende eller næsedråber</p>	<p>Helberedt er ikke defineret i dette studie. I stedet vurderes effekten på symptomer vha ændringer i MSS fra 2. til 15. behandlingsdag.</p>	<p>Ingen forskel fundet i symptomscore mellem antibiotica og placebo</p>
<p>Garbutt 2012 USA Amoxicillin for acute rhinosinusitis, a randomized controlled trial. Formål: At bestemme effekten af amoxicillin versus symptomatisk beh. for voksne med klinisk diagnosticeret akut rhinosinusitis</p>	<p>RCT Rekruttering fra 10 GP, perioden fra 1. nov. 2006 til 1. maj 2009 Dag 1: Spørgeskema SNOT-16(16 spørgsmål der skal afdække sværhedsgraden og hyppigheden af 16 symptomer. Scoring fra 0= ingen gener til 3=svære gener). Telefon opfølgning af spørgeskema. Follow-up tlf. interview på dag 3,7,10,28 med udfyldelse af spørgeskema</p>	<p>Alder 18-70 år N=166. Drop-out 6.6 % på 28. dagen Klinisk diagnose: Ansigtssmerter eller tand smerter, purulet nasal sekret og rhinosinusitis symptomer, varighed mellem 7-28 dage. Eller 2 fase sygdomsforløb trods varighed mindre end 7 dage.</p>	<p>To interventionsarme: 1: Amoxicillin 500x3 dgl. i 10 dage 2:Placebo x3 dgl. i 10 dage Symptomlindrende behandling tilladt i begrænset dosis</p>	<p>Helbredt ikke defineret. Istedet vurderes behandlingseffekt vha. ændringer i SNOT -16 symptom score. Markant bedring = symptom er fraværende eller meget bedre</p>	<p>Ingen significant forskul i gennemsnit SNOT- 16 score på dag 3 og 10. På 7. dagen er der signifikant effekt af AB 1: AB: 60/81 2: Placebo: 41/74 OR: 2.30(1.17,4.52) På 10. dag. AB: 63/81 Placebo: 59/74 OR:0.89(0.41,1.93) Data fra dag 3 er ikke oplyst Bivirkninger: AB:13/81 Placebo:10/74 OR:1.22(0.50, 2.99)</p>
<p>Williamson 2007 UK Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis Formål: At undersøge effekten af amoxicillin og nasal budesonin ved behandling af akut sinusitis</p>	<p>RTC Rekruttering: 74 GP over en periode på 4 år, fra november 2001 til november 2005. Dag 1. : spørgeskema og klinisk undersøgelse samt rhinoskopi Follow up dagbog i 14 dage med daglige vurdering af 11 symptomer. Sværhedsgraden : score 0=normal, score 6=værst tænkelig</p>	<p>Pt. over 15 år. N=240, Drop-out 12,9% på 14 dag Klinisk diagnose: mindst 2 af følgende symptomer(Berg og Carenfelts kriterier): uni- eller bilateralt purulent nasal sekret, lokal ansigt smerter og purulent sekret ved rhinoskopi. Varighed <28 dage.</p>	<p>Interventionsgrupper I original artiklen er der 4 interventionsarme, men i Cochrane studiet er der set på 2 behandlingsarme: 1: Amoxicillin 500 mgx3 dgl. i 7 dage og placebo/steroid næsesprayx1 dgl. i 10 dage 2: Placebo x3 dgl. i 7 og placebo/ steroid næsesprayx1 dgl. i 10 dage Symptomlindrene med. ikke nævnt</p>	<p>Andelen af helbredte på dag 10. Helbredt defineret ved en score på 0- 1 ved alle 11 symptomer ud fra dagbøgerne</p>	<p>Helbredte på dag 10 1:AB: 71/101 2:Placebo:71/108 OR:1.23(0.69,2.21) Bivirkninger: Ingen oplysninger</p>

DISKUSSION:

De enkelte studier i Cochrane finder overvejende tendens til en lille behandlingsgevinst ved antibiotikabehandling, men dette ikke signifikant. Der i mod finder de fleste signifikant flere bivirkninger.

Resultatet af Cochrane studiet viser overordnet at antibiotika kan afkorte sygdomsforløbet. Behandlingsgevinsten er signifikant men meget lille.

Der er således opnået et mere sikkert estimat ved at sammenfatte flere mindre studier i en metaanalysen.

Cochrane inddrager kun studier, hvor diagnosen akut sinusitis stilles ud fra de kliniske symptomer og fund. Den andel af patienter, der har en bakterielt sinusitis er således ukendt. Man finder, at ca. 50 % af patienterne bliver raske efter 1 uge og ca 2/3 efter 14 dage uanset behandlingsgruppen.

Studierne i reviwet har forskellige design mht formål, inklusionskriterier, settings, outcome og valg af antibiotika. Desuden er primær effektmål "helbredt" mht definitionen og tidspunktet, samt om det er patienterne eller lægen, der vurderer det, forskelligt mellem studierne. Dette kan give udfordringer i forhold til sammenlignelighed og fortolkning af resultaterne.

I flere af studierne er der inddraget patienter med alder under 18 år. Dette er påfaldende, da et eksklusionskriterie for Cochrane studie var alder over eller lig med 18. Dette er en svaghed i forhold til vores formål, som er at undersøge effekten af antibiotiskbehandling hos voksne.

Desuden har flere af studierne rekrutteret patienter via speciale afdelinger og ambulatorier. Det nævnes, at der er lagt vægt på, at diagnosen forsat er stillet udfra klinikken. Det er dog muligt, at disse patienter ikke kan ligestilles med de patienter, vi ser i almen praksis. Det må derfor også anses som en svaghed i fht vores opgave.

Der er forskel mellem valget af antibiotika i de forskellige studier, hvilket formodes at være på baggrund af resistensproblematikken i de forskellige lande. Dette kan have betydning på resultaterne. I Danmark er førstevalget pencillin V (7)

Der er 4 studier (Bucher 2003, De Sutter 2002, Kaiser 2001, Varonen 2003), som bruger billeddiagnostik, blodprøver og dyrkning fra nasopharynx. Det bruges ikke til at stille diagnosen. Kaiser 2001 bruger røntgen og dyrkning til vurdering af outcome. De finder hos 29% af deltagerene en positiv dyrkning fra nasopharynx. I denne subgruppe er der på 7. dagen en helbredelsesrate på 73% i azythromynggruppen vs 47% i placebogrupper. I gruppen med negativ dyrknings svar er andelen af helbredte på 7. dagen næsten det samme i begge grupper, 64% i antibiotikagrupper vs 69% i placebogrupper. De finder en signifikant større effekt af antibiotika, hvis diagnosen stilles på baggrund af positiv dyrkning. I subgruppen af deltagere med positiv røntgenfund ved studiestart finder man en helbredrate på 71% i antibiotikagrupper vs 60% i placebogrupper. Vi finder ikke disse resultater overraskende, men de er ikke relevante for vores dagligdag i almen praksis.

De nyeste guideline fra EPOS 2012 har netop opstillet en række symptomer og fund, som skal hjælpe med den diagnostiske afklaring mellem viral og bakteriel sinuitis i klinikken. Kriterierne er nævnt tidligere og indeholder bla. 'forhøjet CRP'.

Det danske studie af Hansen i vores opgave undersøgte udover effekt af antibiotika vs placebo også sammenhængen mellem sværhedsgraden og varigheden af symptomer med CRP/SR ved studiestart og - slut. Den finder lidt overraskende ingen signifikant sammenhæng mellem disse. Det kan skyldes det sparsomme antal deltagere. Cutpoint for CRP forhøjelse i dette studie er 10. Det kunne være interessant at undersøge om dette ville ændres, hvis cutpoint var sat højere ex ved 50. Hansen antyder dog forsat, at CRP/SR er en god indikator for at skelne mellem viral og bakterielt sinuitis på trods af, at deres studie ikke kan påvise dette.

Der ligger fortsat en udfordring i almen praksis i at finde den subgruppe af patienter, der har gavn af antibiotika. Ud fra de 2 ovenstående studier er der en mulig bedre effekt af antibiotika hos

patienter med purulent nasal sekret (NNT 11) og hos patienter med svær ansigtsmerte.(Ingen oplysninger om NNT)

Antibiotikabehandling medfører signifikant flere bivirkninger. Her under er gastrointestinale langt de hyggigst. Der er ikke omtalt alvorlige bivirkninger hos den enkelte patient. Det er dog forsat vigtigt at huske på resistensudvikling af bakterier ved øget antibiotikaforbrug. Dette har på samfundsmæssig plan økonomiske konsekvenser, men i sidste ende har det også konsekvenser for den enkelte patienten i form af forlænget sygdomsforløb og alvorlighed

Der bliver interessant at se, om de nyeste guideline fra EPOS 2012 vil påvirke udskrivelsen af antibiotika for sinusitis i almen praksis i fremtiden. Det kræver under alle omstændigheder, at de praktiserende læge i Danmark er/bliver bekendt med disse guidelines. Dette kunne ske via IRF udsendte vejledninger, som følger ugeskriftet, DSAM eller lægehåndbogen. Der er forsat behov for yderligere studier i fremtiden som skal forsøge at afdække den subgruppe af patienter med sinusitis som vil have gavn af antibiotika.

KONKLUSION:

Akut sinusitis er en hyppig henvendelsesårsag i almen praksis. Der ordineres ofte antibiotika til denne lidelse på trods af , at gevinsten ved at behandle med antibiotika er meget lille, NNT 18. Til sammenligning er bivirkninger ved antibiotikabehandling forholdsvis hyppige, NNTH 8. Desuden er dette antibiotikaforbrug medvirkende til en stigende resistensudvikling.

Akut ukompliceret sinusitis er i de fleste tilfælde en selvlimiterende tilstand og har en lav komplikationsrate. Antibiotika er således ikke indiceret hos patienter med klinisk diagnosticeret ukompliceret akut sinusitis.

LITTERATURLISTE:

1: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 (EPOS12)

2: Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV; Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW, Jr et al: Antibiotics for acute maxillary sinusitis. Cochrane Database Syst Rev.2008

3: Gwaltney JM. Jr: Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis. 1996

4: Goossens H, Ferech M, Vander Stichele Ret et al. Outpatient antibiotic use in Europe an association with resistance: a cross-national database study, Lancet 2005

5: Teeters J, ACT, Boles M, Ethier J, Jenkins A, L Gail Curtis, PA-C, MPAS: Acute rhinosinusitis: New guidesines for diagnosis and treatment. JAAPA 2013

6: Lindbæk M red. Nasjonale faglige retningsinjer for antibiotikabruk I primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet, 2008.

7: IRF