

Er der evidens for brug af nasal steroid til sinuit?



**Forskningstræningsopgave
af Morten Beith, Louise Lilleholt Schjørring og Martin Simonsen
Januar 2017, hold FT32
Vejleder: Mogens Vestergaard.**

INDHOLDSFORTEGNELSE	2
BAGGRUND	3
FORMÅL	4
METODE	5
RESULTAT	7
- Barlan et al	8
- Yilmaz et al	8
- Dolor et al	9
- Nayak et al	10
- Meltzer et al	12
- Rahmati et al	13
DISKUSSION	14
KONKLUSION	16
KLINISK ANBEFALING	17
REFERENCER	18

BAGGRUND

Akut rhinosinuit, en inflammationstilstand i øvre luftveje, opstår oftest på baggrund af en viral eller allergisk genese, men bakteriel infektion kan også gøre sig gældende.

Inflammation og ødem af slimhinderne leder formentlig til okklusion af sinus og deraf til symptomerne. Formodningen er, at en lindring af denne okklusion vil fremme helbredelsen (Barlan).

Symptomerne udløses af inflammation af næsens slimhinder og består af *tilstoppelse, purulent flåd, feber, hovedpine, ansigts- og tandpine, snot i svælget (postnasal drip) og ømhed over sinus* varende under 12 uger (Meltzer og DSAM).

Der er tale om en tilstand med høj grad af spontan remission og oftest viral genese. Dette til trods kan antibiotika afkorte sygdomsforløbet med number needed to treat 18 (NNT=18) og number needed to harm 8 (NNH=8) ved klinisk diagnosticerede, ukomplicerede akutte rhinosinuitter (DSAM). Hermed menes, at 18 personer skal behandles i 7-14 dage med antibiotika for at opnå effekt på 1 i form af afkortet forløb i forhold til spontanforløbet. Omvendt skal der kun behandles 8 for at 1 oplever bivirkninger til antibiotikaen.

Noget tyder på at nasal steroid kan have en symptomlindrende effekt, i hvert fald som supplement til antibiotika, og måske endda som monoterapi. Medikamentets relative sikkerhed gør det til et interessant alternativ til antibiotika (Dolor) uden bivirkninger i form af øget recidivfrekvens eller resistensudvikling.

Det er en praksisrelevant problemstilling, idet amerikanske data indikerer en stigning i prævalensen af rhinosinuitdiagnosen. Alene i 1992 blev diagnosen estimeret til at koste 6 milliarder amerikanske dollars. På samme amerikanske datagrundlag ser man, at der anvendes antibiotika i primærsektoren hos 85-98% af sinuittilstandene (Meltzer).

Tilstanden er mestendels selvlimiterende, og 98% er ikke af bakteriel genese (Cochrane). Ordinationspraksissen med den hyppigt ordinerede antibiotika formodes at skyldes, at ætiologien typisk ikke klart verificeres i forbindelse med diagnostik.

Særligt i praksis har man ikke kunnet finde evidens for brugen af antibiotika (Meltzer). De overvejende viralt betingede infektioner, og bekymringerne om øget prævalens af antibiotikaresistente bakterier, gør problemstillingen relevant at se nærmere på.

Intranasale kortikosteroider virker på glukokortikoid receptoren og hæmmer transskriptionen af proinflammatoriske mediatorer, der ellers er opreguleret som led i det inflammatoriske respons (Cochrane). I teorien kan man ved at nedsætte det inflammatoriske respons og slimhindehævelsen øge drænen og udluftningen af sinus og dermed fremskynde eliminationen af de infektiøse organismer (Meltzer). Intranasal steroid til brug ved sinuit er vist i flere studier at være effektivt som adjuverende behandling til antibiotika. Intranasal steroid som monoterapi er ikke velundersøgt (Meltzer).

Et review fra 2015 ser på effekten af systemisk/oral steroid undersøgt ved 5 randomiserede studier. Det er undersøgt som monoterapi i det ene studie og synes ikke at virke symptomlindrende. I de øvrige 4 studier vises en adjuverende effekt med antibiotika sammenlignet med placebo eller NSAID. Hovedparten af patienterne er radiologisk verificerede med diagnosen og rekrutteret fra ØNH-speciallæger, hvilket gør generaliserbarheden af disse data til den kliniske diagnostik i almen praksis beskeden (Venekamp).

DSAM's vejledning om behandling af akut sinuit diskuterer primært 2 behandlingsmoduler: antibiotika og nasal steroid. Der er som skitseret vist divergerende resultater af effekten af nasal steroid.

I praksis er akut sinuit en hyppig problemstilling, og behandlingen er meget individuel varierende afhængig af superviserende læge. I DSAM's vejledning henvises til et Cochrane Review fra 2013, hvor man finder støtte for brugen af intranasal steroid, både som monoterapi og som adjuverende terapi til antibiotika.

FORMÅL

Formålet med opgaven er at lave et litteraturstudie til at belyse evidensen for brug af nasal steroid som led i behandlingen af klinisk diagnosticeret akut sinuit.

METODE

Vi har valgt et litteraturstudie til belysningen af effekten af nasal steroid som led i behandlingen af akut sinuit i almen praksis. Vi har søgt i PubMed databasen, samt taget udgangspunkt i vores specialeselskabs kliniske vejledning (DSAM). Denne refererer til et Cochrane Review og diskuterer primært 2 behandlingsmoduler i form af antibiotika og nasal steroid. Endelig har vi kun inkluderet randomiserede, blindede studier samt kun søgt engelsk litteratur. Søgningen blev foretaget d. 8/11 2016.

Vi har søgt i MeSH databasen, og fundet følgende MeSH-terms, der hierarkisk fandtes dækkende for vores problemstilling. Disse er kombineret jævnt før nedenstående:

#1: "Acute Disease"[Mesh] AND "Sinusitis"[Mesh] - 1656 hits

#2: #1 AND "Steroids"[Mesh] - 53 hits

#3: #2 AND "Administration, Intranasal"[Mesh] - 15 hits

#4: #3 AND "Double-Blind Method"[Mesh] AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] - 4 hits

#5: #3 AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] - 7 hits

#6: #3 AND "Double-Blind Method"[Mesh] - 5 hits

Af de 4 hits fundet ved #4, frafalder 1 på titelniveau, da den omhandler et helt andet emne. Af de 7 hits i #5 får vi 3 duplikater, samt 3 relevante titler. Den samme artikel frafalder på titelniveau som i #4. Af de 5 hits i #6 findes 3 duplikater fra #4, 1 ekskluderes da den er fransk og samme frafalder på titelniveau igen.

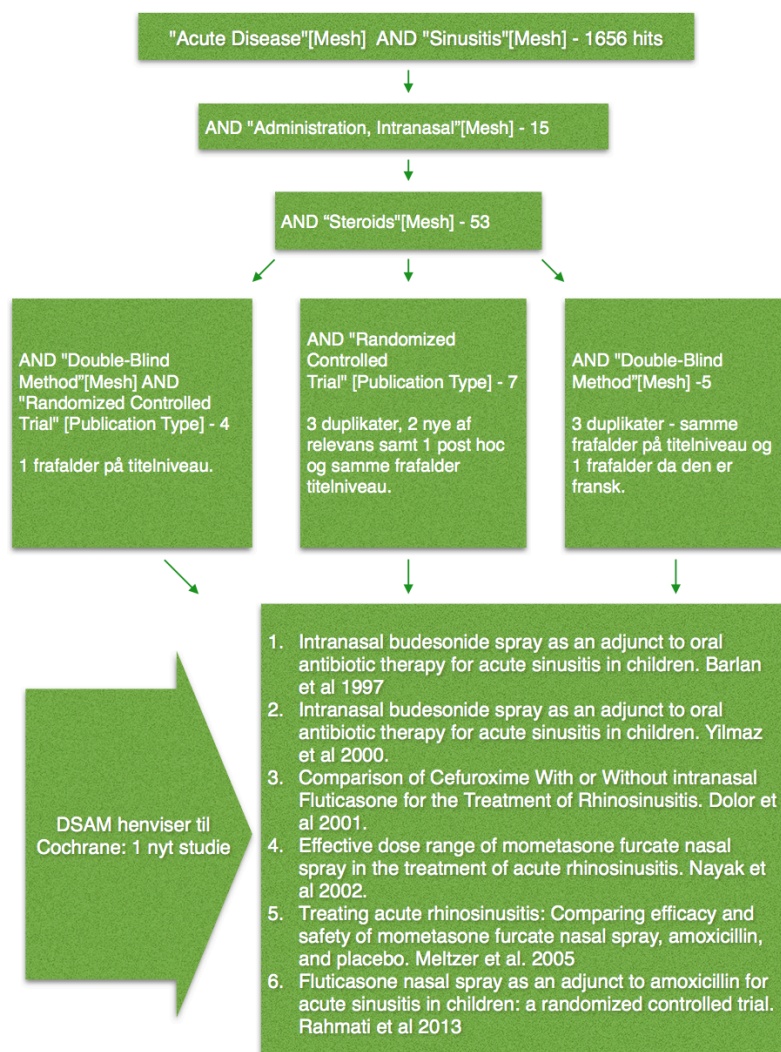
DSAM-vejledningen henviser til Cochrane Review, der tager udgangspunkt i 4 artikler - 3 duplikater og 1 vi ikke fandt på vores MeSH terms.

Ved læsning af disse 7 artikler udelukkes 1, da der er tale om en post hoc analyse af et datasæt, der allerede er i et inkluderet studie (Meltzer).

Ved gennemlæsning af litteraturlisterne på de nu ialt 6 inkluderede studier findes ingen yderligere relevante artikler for aktuelle problemstilling.

Således ender vi med følgende 6 artikler i tidsmæssig kronologisk rækkefølge:

1. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Barlan et al. 1997. Annals of Allergy, Asthma & Immunology.
2. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Yilmaz et al. 2000. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.
3. Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis. Dolor et al. 2001. The Journal of the American Medical Association
4. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Nayak et al. 2002. Annals of Allergy, Asthma & Immunology.
5. Treating acute rhino sinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. Meltzer et al. 2005. The Journal of Allergy and Clinical Immunology
6. Fluticasone nasal spray as an adjunct to amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. Rahmati et al. 2013. European Review for Medical and Pharmacological Sciences.



RESULTATER

Her præsenteres resultaterne af de 6 udvalgte artikler i tabelform. De uddybes i det efterfølgende:

*ikke oversat for at undgå misforståelser.

Forfatter	År	Metode	Setting	N	Resultat	Kommentar
Barlan et al.	1997	RCT - Dobbeltblindet Placebokontrolleret .	Istanbul. Ambulant sygehusforløb på pædiatrisk afdeling	89	Adjuverende steroid giver signifikant hurtigere symptomlindring hos 2-15 årige.	Veldesignet studie. Lavt antal forsøgspersoner. Der ses signifikant lindring af symptomer på interventionsgruppen i 2. uge, men ingen forskel i 3. uge.
Yilmaz et al.	2000	RCT - En "blindet" speciallæge vurderer røntgen og nasal smear.	Ankara. Ambulant sygehusforløb på pædiatrisk afdeling	52	Signifikant helbredelse af nogle symptomer i budesonidgruppen i forhold til behandling med oral pseudoefedrin.	Ikke dobbeltblindet. Ikke placebokontrolleret. Skal derfor tillægges værdi derefter. Der er fx målt signifikant helbredelse af hovedpine. Kun 1 af 26 har hovedpine i interventionsgruppen, mod 6 af 26 i kontrolgruppen. Der er ikke anvendt anerkendte score-systemer.
Dolor et al.	2001	RCT - Dobbeltblindet Placebokontrolleret .	USA. Multicenterstudie i 12 almen praksis og 10 ØNH-klinikker.	95	Adjuverende steroid giver signifikant hurtigere symptomlindring med NNT=6 hos +18 årige.	Veldesignet studie. Interventionsgruppens symptomer var cured eller much improved fra 6. dagen modsat kontrolgruppens 9.5 dage.
Nayak et al.	2002	RCT - Dobbeltblindet Placebokontrolleret .	Multicenter 61 "treatment centres" i USA	967	Adjuverende steroid giver signifikant hurtigere symptomlindring hos +12 årige	Veldesignet studie, mange deltagere. Steroid som adjuverende og dosis-respons afhængigt. Viser en gennemsnitligt symptomlindring fra dag 1-15, hos de to steroidgrupper på 50 & 51% mod kun 44% symptomlindring hos placebogruppen.
Meltzer et al.	2005	RCT - Dobbeltblindet Placebokontrolleret .	International multicenterstudie i 14 lande på 71 "medical centres"	981	Monoterapeutisk steroid giver signifikant hurtigere symptomlindring hos +12 årige	Veldesignet studie. Steroid som monoterapi undersøges. Man kunne ønske sig undersøgelse af kombinationsbehandling. På symptomskala fra 0-15 var medianscore fra start 8.17-8.53 og vi ser en 9% relativ forbedring (0.81 point) i hele behandlingsperioden med P<0.001 fra dag 4.
Rahmati et al.	2013	RCT - Singleblinded	Iran. Ambulant sygehusforløb på pædiatrisk afdeling	100	Adjuverende steroid giver 42% kureret på 15. dagen mod 4% i kontrolgruppen. De resterende 58% i steroidgruppen var much improved, og de resterende 96% i kontrolgruppen var også much improved.	Studiet fremstår mangelfuldt, med påfaldende 100% tilslutning og ligeledes 100% kan defineres som enten helbredt eller "much improved" ved afslutningen. Ingen frafald, ingen complianceproblemer, ingen placebokontrol og ikke en velbeskrevet metodik. Omvendt repræsenterer de praksis populationen, da der er tale om rent kliniske diagnoser.

Barlan et al.: *Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children.* 1997

Denne artikel omhandler et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret forsøg. Man undersøger effekten af intranasal steroidspray som adjuverende behandling til antibiotisk behandling hos børn (2-15 år). Forsøgsrammen er pædiatrisk ambulatorium på Marmara University Hospital i Istanbul 1993-1994. I forsøget indgår 89 patienter, som opfylder standardiserede diagnostiske kriterier for sinuitis. Alle var røntgenverificerede (N=89). De blev randomiseret til 2 grupper. Begge fik antibiotika (amoxicillin-clavulansyre, 40 mg/kg/dag). Der kombineres respektivt med budesonide 50 µg nasalspray (N=43) og placebo (N=46). Samlet behandlingsvarighed var 21 dage, i hvilke forældrene udfyldte symptomscoringsskema dagligt. Herudover blev der ugentligt gennemført standardiseret klinisk lægeundersøgelse af samme blindede læge.

Studiet viser signifikant symptomlindring i begge behandlingsmoduler i forhold til baseline. Man fandt ikke samlet forskel i effekt over 21 dage. Der fandtes imidlertid en signifikant hurtigere forbedring i den ugentlige symptomscore i nasal steroid-gruppen. Således indfandt signifikant effekt sig her i løbet af 2. behandlingsuge, mens den kun i beskeden, og ikke signifikant grad, viste sig bedre i 3. behandlingsuge. I modsætning hertil så man et mere gradvist fald i symptomer i placebogruppen over 2. og 3. behandlingsuge med signifikant fald i symptomscore i begge uger. Recidiv sås hos i alt 4 forsøgspersoner 1 måned efter endt behandling. Disse var ligeligt fordelt på begge grupper. Man fandt ikke forskel i symptombilledet i de 2 grupper.

Resultatet indikerer, at der er en additiv effekt af budesonid nasalspray i tillæg til antibiotisk behandling. Effekten består i en hurtigere symptomlindring.

Yilmaz et al: *Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children.* 2000

Denne artikel omhandler et studie, hvor 52 børn med akut maxillær sinuit, medianalder 8 år, blev randomiseret til enten oral pseudoephedrin (2x30 mg) + Cefaclor 40 mg/kg eller intranasal budesonid (2x100 µg) + Cefaclor 40 mg/kg. Pseudoephedrin er et oral antikongestivum, som i udlandet er blevet brugt til lindring af sinuit-symptomer. Cefaclor er et antibiotikum i cefalosporin-gruppen. Begge gruppers behandlingsvarighed var 10 dage. Forsøgsrammen for studiet var et børneambulatorium på et universitetshospital i Tyrkiet.

De patienter, som man troede havde allergi som disponerende faktor til sinusitis, blev ekskluderet fra studiet.

Studiet måler på data, der kan inddeles i "symptomer og tegn", altså patienternes subjektive oplevelser og lægens objektive fund, samt fund på røntgenbilleder af sinus og mikroskopi af nasal sekret. Før behandlingsstart og efter 10 dage blev symptomerne *hovedpine, dårlig ånde, hoste, nasal tilstoppehed, nasal sekretion og feber* samt de objektive fund *sinus-ømhed, ansigtsødem, ødem over nasale conchae, nasal dræning og postnasal sekretion* observeret og gradueret på følgende skala: 0 (ingen), 1 (mild), 2 (moderat) og 3 (svær). Artiklen er dog lidt uklar og inkonsistent i teksten med hensyn til, hvad de anser som symptomer, og hvad de anser som objektive fund. Derudover blev der taget røntgenbilleder af sinus og disse gradueret med Waters' view klassifikationen (0-4). Alle patienterne fik også taget et nasalt smear ved start og slut, og dette blev mikroskopert med henblik på at kvantificere antallet af neutrofile og eosinofile leukocytter.

De symptomer og tegn, der fuldstændigt normaliseredes efter de 10 dage, blev betragtet som helbredte, og studiet sammenligner de to gruppers antal "helbredte" symptomer. Man fandt signifikant højere helbredelsesrate med hensyn til symptomerne *hovedpine, nasal tilstoppehed og hoste*. Der var også signifikant effekt på det objektive fund "nasal drainage" i gruppen behandlet med nasal budesonid, i forhold til gruppen behandlet med oral pseudoephedrin ($P < 0,05$). På de øvrige symptomer og objektive fund fandtes ingen signifikante forskelle. Røntgenbilleder samt mikroskopi af nasalt sekret viste heller ingen signifikante forskelle. Der blev ikke observeret nogen bivirkninger til behandlingerne under studiets forløb.

Dolor et al. : *Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis.* 2001

Denne artikel omhandler et dobbeltblindet randomiseret placebo-kontrolleret multicenter studie, hvor 95 patienter med median alder på 39 år blev randomiseret til enten fluticason-spray 200 µg x 1 eller placebo-spray x 1 dagligt i 21 dage. Herudover blev alle patienter behandlet med Cefuroxim 250 mg 2 gange dagligt i de første 10 dage og Xymelin-spray x 2 dagligt i de første 3 dage. Patienterne havde alle en fortid med enten recidiverende sinuitter eller kronisk sinuit og nuværende symptomer på akut sinuit verificeret enten med røntgen eller nasal endoskopi.

Data blev genereret ved, at patienterne angav daglig *symptom-status, compliance til behandlingen, om de var på arbejde eller sygemeldt og deres arbejdssevne* i en standardiseret dagbog i 21 dage. Herudover blev der ved baseline, dag 10, 21 og 56 udført spørgeskemaundersøgelse i form af "Sinonasal Outcome Test-20" (SNOT-20), som måler på helbredsstatus og helbredsrelateret livskvalitet for patienter med rhinosinuit. Ved baseline og dag 21 blev der også målt på patienternes generelle livskvalitet med spørgeskemaet "Short Form-12 (SF-12) survey".

Data blev indsamlet ved telefonisk follow-up på dag 10, 21 og 56. Patienterne blev bedt om at graduere deres sinuit-symptomer på en 6-punkts skala: *Kureret, meget forbedret, noget forbedret, ingen ændring, noget værre og meget værre*. Hvis symptomerne var *kureret* eller *meget forbedret*, blev dette anset som klinisk succes, og patienterne blev bedt om at finde datoen i deres dagbog for, hvornår ændringen skete.

Det primære effektmål var andelen af patienter med klinisk succes ved studiets afslutning og tiden til klinisk succes. Studiet fandt, at en højere andel af patienter, der blev behandlet med fluticason-spray, opnåede klinisk succes ved studiets afslutning (dag 56) i forhold til placebogruppen, 93,5% versus 73,9%, $P=0,009$. Number needed to treat er 6, d.v.s. antallet, man skal behandle med fluticason-spray for at opnå 1 ekstra rask er 6 patienter. Desuden fandt man, at patienterne i nasal steroid gruppen hurtigere blev raske end i placebogruppen, henholdsvis 6,0 dage mediant til klinisk succes versus 9,5 dage mediant til klinisk succes, $P=0,01$.

De sekundære effektmål var spørgeskemaundersøgelserne nævnt ovenfor, *arbejdsfravær, arbejdssevne og recidiv af sinuitsymptomer*. Studiet fandt ingen signifikante forskelle mellem nasal steroid gruppen og placebogruppen i disse sekundære effektmål, fraset et højere subjektivt niveau af arbejdssevnen i nasal steroid gruppen på 21. dagen. Bivirkninger var også et sekundært mål. Ingen alvorlige eller uforventede bivirkninger blev rapporteret.

Nayak et al.: *Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinuitis.* 2002

Studiets formål var at undersøge effekten af henholdsvis mometasone furoate nasal spray (MFNS) 200 μg x 2 dagligt, MFNS 400 μg x 2 dagligt samt placebo. Alle givet som adjuverende behandling til oral antibioka, amoxicillin/clavulansyre 875 mg x 2 dagligt.

Opfølgningsperioden blev sat til 21 dage. Forsøgsrammerne er opstillet som et amerikansk lokaliseret multicenterstudie med 61 behandlingscentre i USA. Designet er et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie.

I alt indgik 967 forsøgspersoner (N=967), som alle var over 12 år, og som alle præsenterede sig med et klinisk billede af akut sinusitis. Herefter fulgte anamneseoptagelse med eksklusion af patienter med tidligere gennemgået nasalkirurgi, cystisk fibrose, polypper, glaucom, Kartageners syndrom eller subkapsulær katarakt, ligesom patienter der havde indtaget antikongestive medikamina indenfor en specifik periode blev ekskluderet. Ingen anden form for medicinsk behandling med umiddelbar indflydelse (f.eks. antihistamin, kortikostereoid, etc) var tilladt i forsøgsperioden. På 18 centre undersøgte man yderligere underliggende kortisolspejl samt funktionen af HPA-systemet (hypothalamus-hypofyse-binyreaksen) ved synacthen-test. CT verificering af sinusitis blev gennemført henholdsvis dag 1 og dag 21, ligeledes til diagnostisk støtte og med henblik på evaluering af behandlingsrespons. Patienter som ikke fik påvist tegn på sinusitis ved standard CT analyse blev ekskluderet. Det effektive patientmateriale til statistisk analyse blev således 864 forsøgspersoner (N=864).

Der blev i opfølgningsperioden udfyldt 2 daglige standardiserede symptomscoringsskemaer af de enkelte forsøgspersoner. Herudover blev der udført standardiseret klinisk undersøgelse med scoring henholdsvis dag 1 og dag 21 med henblik på forbedring af symptomer.

Overordnet viste undersøgelsen en signifikant reduktion i symptomer på akut sinusitis hos de to grupper der blev behandlet med nasal steroid i forhold til placebogruppen. Således påviste man henholdsvis 50% og 51% reduktion i total symptomscore (TSS) hos behandlingsgruppen (200/400 µg MFNS) indenfor første 15 dage, mod 44% reduktion i placebogruppen. Efter 21 dage opnåede man henholdsvis 54% og 56% symptomreduktion i behandlingsgrupperne (200/400 µg MFNS) mod 50% reduktion i placebogruppen. Ved den kliniske undersøgelse dag 21 fandt man, specifikt med hensyn til forbedring i forhold til baseline dag 1, en samlet forbedring på 60% og 61% i behandlingsgruppen (200/400 µg MFNS) i forhold til placebogruppen, hvor man registrerede 54% generel forbedring. Symptomreduktionen var, som det fremgår af resultaterne, statistisk mest tydelig i løbet af de første 15 dage. Man påviste yderligere en additiv effekt af dosisøgning af MFNS, men denne var ikke statistisk signifikant i undersøgelsen.

Der fandtes ikke forskel i kortisolspejl efter endt behandling og bivirkninger til behandling var sparsomme og ligeligt fordelt mellem behandlingsgrupperne.

Meltzer et al.: *Treating acute rhino sinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo.* 2005

Denne artikel er et dobbeltblindet, randomiseret og placebo-kontrolleret multicenterstudie med data fra 14 lande og 71 "medical centres". 981 patienter over 12 år blev randomiseret til 4 grupper med en medianalder på ca. 35 år. Én gruppe fik 200 µg mometasonfuroate som nasal spray (MFNS) morgen og aften i 15 dage. Én fik kun en morgendosis af 200 µg MFNS, og en gruppe fik amoxicillin 500 mg x 3 i 10 dage. Den fjerde gruppe fik placebotabletter i 10 dage og placebospray morgen og aften i 15 dage, ligesom placebokontrollen bestod i at alle grupper indtog supplerende placebokapsler og spray.

Patienterne havde alle haft major symptom score på 5-12 point og 7-28 dage med symptomer. Ingen havde tegn til fulminant bakteriel sinuit defineret ved *temperatur over 38.3, vedvarende svær unilateral ansigts- eller tandsmerter, ansigtshævelse, involvering af tænderne eller forværring efter indledende behandling*, ligesom de ikke havde haft en kronisk problematik eller operation i området indenfor de sidste 6 måneder.

Data indsamledes på dag 3-4 med telefonisk opfølgning og konsultationer på dag 8, 15 og 29. Deltagerne scorede deres symptomer på Major Symptom Score (MSS) for de foregående 12 timer, både morgen og aften (AM/PM). MSS er en score af 5 symptomer på en skala fra 0-3. På dag 8 og 15 gennemgik man også compliance med tildelte terapi.

Det primære effektmål var gennemsnitligt AM/PM MSS i dagene 2-15, hvor 15 dages næsespray og 10 dages kapselbehandling var færdiggjort. De sekundære effektmål involverede total symptom score TSS (MSS plus en hoste score), samt en score på hvert enkelt symptom AM/PM i dagene 2-15 og 16-29.

Studiet finder i første fase (dag 2-15), at nasal steroid 200 µg x 2 er signifikant bedre end placebo ($P < 0.001$) og amoxicillin ($P < 0.002$). Nasal steroid viser sig relativt bedre end placebo dag 16-29 ($P \leq 0.037$). Nasal steroid 200 µg x 1 var signifikant bedre end placebo ($P = 0.025$), men ikke bedre end amoxicillin. Og der var ingen signifikante forskelle mellem de to doseringer af nasal steroid. Studiet viser signifikant forskel i bedring fra 4. behandlingsdag mellem højdosis nasal steroid versus placebo. Der var ingen alvorlige eller uventede bivirkninger i relation hertil og ingen statistisk betydende forskel i antallet af frafaldne i de forskellige behandlingsgrupper.

Rahmati et al.: *Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial.* 2013

Artiklen omhandler et randomiseret, kontrolleret og single-blinded studie, som undersøger effekten af adjuverende fluticasone nasal spray (FNS) til amoxicillin i forbindelse med behandlingen af akut sinuit hos børn mellem 2-14 år. Forsøgsrammen er pædiatrisk ambulatorium på Shahid Mohammadi Pediatric Hospital i Bandar Abbas i Iran.

Der indgår i forsøget ialt 100 forsøgspersoner (N=100). De mødte alle standardiserede inklusionskriterier i form af relevante simple diagnosekriterier, samt kendte anamnesticke dispositioner i form af f.eks. næsepolypper, medicinering etc. Alle patienter undergik klinisk undersøgelse inden forsøget. Der blev ikke udført parakliniske undersøgelser såsom billeddiagnostik eller blodprøver. Patienterne blev inden intervention vurderet med hensyn til subjektiv sværhedsgrad af symptomer ved hjælp af standardiseret scoring. Herefter blev de randomiseret og allokeret i to sammenlignelige interventionsgrupper og anvist behandling med amoxicillin (80-100 mg/kg/dag) kombineret med henholdsvis FNS (1 pust i begge næsebor 2 gange dagligt) i den ene gruppe og antibiotika alene i den anden.

Samlet behandlingstid i begge grupper blev sat til 14 dage. Der var ikke placebokontrol. Forsøgspersonerne var oplyste med hensyn til behandlingsmodul, men de kliniske undersøgere forblev blindede. Studiet blev således single-blinded. Man lavede opfølgende telefoninterview eller ambulant klinisk opfølgning på 4. dagen efter opstart af behandlingen og igen på 10. og 14. dagen. Patienter som ikke oplevede nogen form for bedring ved undersøgelserne blev ekskluderet.

Studiet viste, at 42% af forsøgspersonerne i interventionsgruppen, som fik adjuverende behandling med FNS, blev symptomfri i løbet af behandlingen, mens 58% oplevede relativ forbedring. I kontrolgruppen, som udelukkende blev behandlet med antibiotika, opnåede 4% komplet symptomfrihed, mens 96% oplevede relativ forbedring. Ingen forsøgspersoner blev ekskluderet på grund af manglende bedring eller forværring. Den specifikke symptomsværhedsgrad var i øvrigt generelt faldet mere i interventionsgruppen blandt de patienter som oplevede forbedring i forhold til kontrolgruppen. Dette resultat var dog ikke signifikant med det tilgængelige talmateriale. Ingen bivirkninger registreret.

Resultatet viser signifikant ($p < 0,001$) forskel mellem de to grupper. Studiet viser således fordelagtig effekt af adjuverende behandling med FNS i undersøgte dosering i tillæg til antibiotisk behandling med amoxicillin hos børn i alderen 2-14 år. Effekten består i en markant højere symptomfrihedsrate efter 14 dages behandling. Herudover peger forsøget i retning af, at der generelt opleves hurtigere bedring i symptomer i interventionsgruppen.

DISKUSSION

En gennemgang af den foreliggende litteratur tyder på en signifikant effekt nasal steroid i behandlingen af akut sinuit. Særligt højdosis nasal steroid i monoterapi, eller i kombination med antibiotika. Effekten er signifikant, men dog beskeden. Effekten består især i en hurtigere bedring af symptomer i forhold til placebo.

I et Cochrane Review fra 2013 omhandlende netop vores emne, konkluderes ligeledes støtte for brugen af nasal steroid, omend effekten er beskeden og baseret på begrænsede data.

DSAM's kliniske vejledning på området beskriver både behandling med antibiotika og nasal steroid, men giver ikke klare anvisninger for, i hvilke mere specifikke tilfælde de respektive behandlinger skal bruges.

Yderligere studier vil være nødvendige for at afklare effekten og betydningen af brugen på patienter i almen praksis. Alle de inkluderede studier tager udgangspunkt i udvalgte patienter, som alle mødte specifikke diagnostiske kriterier, der i flere tilfælde er blevet suppleret af parakliniske undersøgelser i form af f.eks. billeddiagnostik og biokemi. Vi har herudover kun ét tilgængeligt studie af brugen af nasal steroid som monoterapi. Det ville være ønskværdigt med yderligere studier, som undersøger effekten i en almen praksis kontekst, der er domineret af uselekterede patienter med vage symptom billeder, som repræsenterer tidlige stadier i sygdomsudviklingen. Heri vil også indgå patienter med komorbiditet, som i de fleste studier er ekskluderet. Eksempelvis patienter med næsepolyper eller allergisk rhinit, der begge både disponerer til sinuit, men som også selvstændigt responderer på nasal steroid behandlingen.

Man kunne forestille sig, at der vil være effekt af systemisk behandling med steroid, da der synes at være effekt af lokalbehandling. Venekamp et al. finder imidlertid i et review fra 2015, at der ikke kan påvises effekt af peroral behandling med steroid som monoterapi. Dette taler for, at lokalbehandling i sig selv har en fordel i forhold til systemisk behandling. Man kunne overveje om lokalbehandling med antibiotika ligeledes vil være systemisk behandling overlegen?

Den mikrobiologiske flora er domineret af viral genese. I de bakterielle tilfælde er der primært tale om streptokokker, staphylokokker, Haemophilus Influenzae og Moraxella Catharalis (DSAM).

Det kompromitterer generaliserbarheden til danske forhold, at alle studierne antibiotikavalg er væsentligt mere bredspektret end den typiske førstevalgsbehandling i Danmark, som er phenoxymethylpenicillin.

Akut sinusitis er en hyppigt forekommende øvre luftvejsinfektion i almen praksis. Årsagerne kan være mange herunder viral, allergisk og bakteriel genese. Tilstanden er forbundet med ikke ubetydelige samfundsmæssige implikationer. Udover de for patienten generende symptomer, er det forbundet med store udgifter og et nok hidtil overdrevet forbrug af antibiotika med dertil hørende resistensproblematik. Desuden er det en tilstand, som er forbundet med ganske få komplikationer og er spontant selvlimiterende. Der er diskrepans vedrørende valg af behandling, og de primære modaliteter har været antibiotika, nasal steroid og anden detumescerende spray.

Vi har fundet 4 artikler, der alle er randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede, hvor Dolor lægger vægt på sygdomsfølelsen og kun Meltzer undersøger nasal steroid som monoterapi. Barlan adskiller sig ved at se specifikt på behandlingen af børn. Nayak ser på forskellig dosering af steroid i kombination med antibiotika. De 2 sidste studier af henholdsvis Yilmaz og Rahmati finder nogen støtte for brugen af nasal steroid, men studiedesign, fravær af placebokontrol, formidling af metode og resultattolkningen gør, at disse ikke tillægges samme værdi.

Noget tyder på, at man kan afvente det spontane forløb, men vælger man behandling kan det ifølge Meltzer se ud til, at man lige så godt kan vælge, eller måske nærmere snarere bør vælge, steroid fremfor antibiotika. Dette er tilsyneladende mere effektivt, ikke forbundet med øget recidivrate og indebærer ej heller resistensproblematik. Samtidig er behandlingen vel tolereret og uden betydende bivirkninger, hvilket også var særligt vel undersøgt i Nayaks artikel. Denne måler desuden hormonelle påvirkninger af steroidaksen, som man kunne være bekymret for. Man kunne også argumentere for, at en høj dosering af steroid, giver en additiv gevinst i forhold til 200 µg (Nayak), hvilket også bekræftes i Meltzers artikel. Da dette ikke giver betydende ekstra bivirkninger, kan man tilsyneladende sætte ind med høj dosering for fornuftig effekt/bivirknings mål. Imens Meltzer finder statistisk signifikant symptomlindring ved høj steroid dosering ca. fra 4. dagen målt på pointsystemets reduktion i score, finder Dolor ikke nogen signifikant effekt i patienternes "Quality of life assessment", omend signifikant forskel i tid til klinisk succes.

Dette kan tolkes som udtryk for forskel imellem forskningsmæssige versus patientrelaterede succeskriterier.

Helt centralt ser vi altså nogle på papiret signifikante effekter af behandlingsmodaliteterne, men en symptomreduktion tyder på, at kunne have statistisk signifikans uden at have overbevisende betydning for den enkelte patients sygdomsoplevelse. Dette er ret centralt set fra praksis perspektiv, da patienterne ofte i høj grad forventer en subjektiv og mærkbar effekt, snarere end en pointreduktion på en for dem abstrakt skala. Vi ser i Meltzers artikel en 9 % relativ symptomreduktion fra ca 4. dagen (også støttet af Nayak), hvilket oversat til praktisk klinisk hverdag betyder, at vi tilbyder den enkelte patient en lidt omfattende langvarig behandling med en forventning om, at de i snit vil have 9% færre symptompunkt fra 4. dagen.

Dolor finder også man bliver hurtigere rask, men ser man på "Quality of life" er der ikke signifikant påviselig forskel mellem behandlede og ubehandlede med steroid. Dertil er der tale om en relativ langvarig behandling, mindst 14 dage, med nasal steroid, men er det en realistisk compliance-periode? Der er forskellige tidspunkter for dataindsamlingen, hvilket også påvirker effekten, der er målt.

KONKLUSION

Konklusionen på de 4 veltilrettelagte studier er, at man statistisk kunne måle en effekt af nasal steroid som adjuverende terapi til antibiotika, men tilsyneladende også som monoterapi - omend kun undersøgt i Meltzers studie. Således opstår et alternativ til brug af antibiotika og dertil knyttede resistensproblematikker. Tilbage står stadig spørgsmålet, om effekten af diverse behandlingsmodaliteter og deres plads i den kliniske hverdag. Hertil kommer spørgsmålet om, hvordan den forventede effekt skal formidles til den enkelte patient, der oftest er mere interesseret i en subjektiv effekt end i en statistisk.

Denne gennemgang af foreliggende litteratur har ikke beskæftiget sig med brugen af antibiotika primært, men vi vil anbefale adjuverende nasal steroid, hvis man først vælger en antibiotikakur. Dette da symptomlindringen må være det centrale og primære bekymringspunkt, også ved behandling mod formodede bakterier - under 2% af sinuitterne.

Skal man så bruge nasal steroid som monoterapi mod formodet viral genese med en vis symptomsværhed på baggrund af den beskrevne symptomreduktion? Der er ingen målte effekter på det samfundsøkonomiske aspekt, for eksempel med tidligere tilbagevenden til arbejdsmarkedet. Men vi står med en målbar og signifikant behandlingseffekt, som vi har til opgave at formidle til patienterne ved valg af nasal steroid behandling.

KLINISK ANBEFALING

Vi vil med udgangspunkt i inklusionskriterierne i Meltzers studie foreslå, at man scorer de formodede virale sinuitter ud fra nedenstående symptomscore skema. Såfremt varigheden er over 1 uge og scoren ≥ 5 , kan anbefales valg af nasal steroid 200 μg x 2 i 14 dage som monoterapi. I ovenfor omtalte studier er undersøgt følgende medikamina: Mometason Furoat, Fluticason og Budesonid.

Symptom/Score	0 - ingen	1 - milde	2 - moderat	3 - svære
Næseflåd				
Postnasal drip				
Nasal tilstoppethed				
Sinus hovedpine				
Palpatoriske ansigtssmerter				
I alt				

REFERENCER

- (Barlan) Barlan et al: Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1997;78:598-601
- (Yilmaz) Yilmaz et al: Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2000;257:256-259
- (Dolor) Dolor et al: Comparison of Cefuroxime With or Without intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis. *The Journal of the American Medical Association*. 2001;286:3097-3105
- (Nayak) Nayak et al: Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2002;89:271-278
- (Meltzer) Meltzer et al: Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116:1289-1295
- (Rahmati) Rahmati et al: Fluticasone nasal spray as an adjunct to amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17:3068-3072
- (Venekamp) Venekamp et al: Systemic Corticosteroid Therapy for Acute Sinusitis. *The Journal of the American Medical Association*. 2015;313:1258-1259.
- (Cochrane) Zalmanovici et al: Intranasal steroids for acute sinusitis (review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 12. art.no.: CD005149
- (DSAM) DSAM's kliniske vejledning til akut rhinosinuit: <http://vejledninger.dsam.dk/luftvejsinfektioner/?mode=visKapitel&cid=743&gotoChapter=743>