

Nasalt administreret steroids plads i behandlingen af akut sinuitis.



**“Nasal sprays are very harmful to your sinuses.
From now on I want you to use this tiny plumber’s helper.”**

**Forskningsprojekt vinter 2011/2012.
Udarbejdet af Line Skipper, Tina Mark Høst og Maria Nielsen**

BAGGRUND:

Patienter med symptomer på akut sinusitis er hyppige gæster i almen praksis især i vinterhalvåret. Sygdommen er en af de ti hyppigste diagnoser, der stilles i almen praksis. Det er den 5. hyppigste lidelse, der udskrives antibiotika til, hvilket svarer til 16% af det samlede antibiotikaforbrug til voksne i Danmark(1). Ydermere viser studier fra almen praksis at mellem 37-63% af de patienter der møder op i praksis med symptomer på sinusitis ikke får diagnosen bekræftet(2).

Akut sinusitis er en inflammatorisk tilstand i en eller flere af næsens bihuler, oftest sinus maxillaris, med slimhindehævelse og nedsat eller ophævet drænage med varighed mindre end 30 dage (3). I forbindelse med inflammationen i sini er der også inflammation af næsens slimhinder, hvorfor tilstanden mere korrekt betegnes rhinosinusitis.

De symptomer patienterne præsenterer sig med i praksis er tiltagende gener over flere dage af

- 1) Nasal obstruktion
- 2) Purulent nasal sekretion
- 3) Sekretedløb i svælget
- 4) Smerter over sini
- 5) Hoste
- 6) Nedsat lugtesans
- 7) Forværring ved foroverbøjning(3,4).

Patienten kommer ofte med en forventning om at få en recept på antibiotikum. En relativ stor del af patienterne får deres forventning indfriet.

Akut sinusitis er forudgået af en viral øvre luftvejsinfektion hyppigst betinget af rhino-, adeno-, corona-, eller influenzavirus. Heraf udvikler 0.5 – 2% sinusitis acuta (3), hvoraf de fleste fortsat er viralt betinget. I de tilfælde hvor tilstanden kompliceres af sekundær bakteriel infektion er ætiologien oftest pneumokokker, H. influenza, anaerobe bakterier, Moraxella Catarralis og gruppe A streptokokker.

Diagnosen stilles som golden standard via kæbepunktur og dyrkning (4). Dette er dog ikke realistisk at udføre hos patienter i almen praksis pga risici ved undersøgelsen samt af samfundsøkonomiske årsager.

Diagnosen baseres derfor i daglig klinisk praksis på en kombination af symptomer, og derved er der ikke nogle entydige objektive mål for hvornår man har sinusitis. Ydermere er der udfordringer i forbindelse med skelnen mellem viral og bakteriel betinget sinusitis

American Rhinologic Society har opstillet følgende diagnostiske kriterier for diagnosen akut sinusitis. Hvis patienten opfylder to majorsymptomer eller et major- og to minorsymptomer, giver det mistanke om akut sinusitis(4)

Sinuitissymptomer	
Majorsymptomer	Minorsymptomer
Ansigtssmerter eller trykken	Hovedpine
Ødem	Træthed
Nasalstenose	Tandsmerter
Purulent sekret fra næsen (tykt og farvet)	Hoste
Nedsat lugtesans	Øresmerter
	Feber



Berg og Carenfelt fra Karolinska Hospital i Stockholm har også opstillet diagnostiske kriterier, hvor patienten skal opfylde to ud af 4 kriterier.

Berg og Carenfelt's kriterier
Purulent sekret fra næsebor, hovedsagelig unilateralt
Lokale smerter, hovedsagelig unilateralt
Purulent sekret fra begge næsebor
Purulent sekret ved rhinoskopi

Diagnosen kan understøttes af billeddiagnostiske undersøgelser, såsom konventionel røntgen samt CT-scanning og nasal endoskopi, hvilket dog kun undtagelsesvis finder sted i daglig klinisk praksis.

I Danmark stiller vi diagnosen bakteriel sinusitis acuta i almen praksis ud fra patientens symptomatologi og ofte suppleret med CRP måling. Symptomer, der taler for at patienten har en bakteriel infektion, er varighed over 7 dage, forværring på 5.-7.dagen, purulent sekret, tandsmerter, pus i næsen ved nasal inspektion og forværring af symptomer ved foroverbøjning. Crp bruges som rettesnor for, hvornår infektionen er purulent. Lægehåndbogen.dk karakteriserer infektionen som purulent ved crp > 50 mg/l (3). Der er dog ikke konsensus om denne grænse i litteraturen, da purulent sinusitis praktisk taget er et empyem, og dermed ikke altid påvirker crp i svær grad. Diagnose baseret på klinisk undersøgelse er usikker, men kliniske kriterier er alligevel i de fleste tilfælde mest hensigtsmæssig.

Akut sinusitis er i de fleste tilfælde en selvlimiterende sygdom. I sjældne tilfælde udvikles alvorlige komplikationer som orbital cellulitis, subperiostal absces, intraorbital absces, osteomyelitis, meningitis, intrakraniell absces og sinus cavernosus trombose (5). Behandlingen af sinusitis acuta har igennem årene været kontroversiel, og har været associeret med et overforbrug af antibiotika. Resistensudvikling er et stigende problem, hvorfor der er kommet fokus på andre behandlingsmetoder (6)

Nasalt administreret steroid har igennem en årrække været brugt i behandlingen af allergisk samt kronisk rhinosinusitis. Baggrunden for at anvende nasalt administreret steroid er dets anti-inflammatoriske effekt, der virker ved at reducere mucosatykkelsen, og dermed øge afløbet fra sinitis igennem ostierne, nedsætter sekretionen og mindsker nasalstenosen. Det er erfaringen at nasalt administreret steroid har få og milde bivirkninger (7).

Som tidligere nævnt er mange af symptomerne ved akut sinusitis betinget af det inflammatoriske respons, hvorfor det synes relevant at undersøge om nasal steroid også kunne have en plads i behandling af akut sinusitis.

Formålet med denne opgave er gennem litteratursøgning at undersøge, om der er evidens for behandling med nasalt administreret steroid ved akut sinusitis hos voksne. Vi vil således undersøge om sygdomsvarigheden nedsættes, om der er signifikant symptomlindring og om behovet for antibiotika nedsættes.

METODE:

Denne forskningsopgave er et litteraturstudie, som har taget udgangspunkt i artikler søgt i den internationale medicinske database pubmed.gov.

Den 6/9-2011 søgte vi i PubMed med søgeordene "acute sinusitis corticosteroid" hvilket gav 132 resultater. For at begrænse vores søgning søgte vi samme dag på MESH-ordene : "Acute Sinusitis" AND "corticosteroid", dette gav 36 resultater. Ved en kort gennemgang af flere reviews og artikler i denne søgning kunne vi se, at mange henviste til de samme randomiserede kontrollerede undersøgelser.

Den 12/9-2011 begrænsede vi søgningen yderligere ved at søge i PubMed med søgeordene "Sinusitis[MESH]" AND "Acute Disease[MESH]" AND "Nasal Steroid". Under "limits" søgte vi i "Randomiserede Kontrollerede Undersøgelser" (RCT). Dette gav 8 resultater, hvoraf vi kunne se, at flere omhandlede sinusitis hos børn. Vi afgrænsede søgningen yderligere under limits ved at begrænse til "adults". Herefter havde vi 5 søgeresultater, hvoraf de 4 var velegnede RCT, der omhandlede vores emne, og den sidste omhandlede komplikationer i forbindelse med brug af nasal steroid efter polypektomi, hvorfor vi udelukkede denne.

De 4 relevante studier vi fandt var :

- Williamson IG, Rumsby K, Bengt S et al. Antibiotics and Topical Nasal Steroid for Treatment of Acute Maxillary Sinusitis: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2007;298(21):2487-96 (2).
- Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis. Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. J. Allergy Clin. Immunol. 2005;116(6):1289-95 (8).
- Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A et al. Effective dose range of mometasone furoate spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89(3):271-8 (9).
- Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS et al. Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis. The CAFFS Trial: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001;286:3097-105 (10).

Ved at bruge samme søgeord og udvide til metaanalyser og reviews samt fjerne grænsen "adult" fik vi 18 resultater. Udover de 5 ovenfor nævnte var der 3, vi udelukkede, fordi de udelukkende beskæftigede sig med børn, 2 var fra før år 2000, 1 omhandlede otitis media, 2 omhandlede kronisk sinusitis eller hvor nasal steroid primært var nævnt i forbindelse med kronisk sinusitis. 1 viste sig ved nærmere gennemlæsning kun at berøre emnet i forbindelse med allergisk rhinitis.

Efter eksklusion af ovennævnte var der følgende tilbage:

-Ovennævnte RCT-studier.

-2 Cochrane reviews, der var næsten identiske, men med forskellig udgivelsesår, hvoraf vi valgte den seneste udgivelse: Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD005149 (1).

-Et dansk review, der kommenterer cochrane analysen: Lous J. Nasal steroids for acute sinusitis. A survey of a cochrane review. Ugeskrift for læger 2008;170(37):2869-71 (11).

-Ah-See KW, Evans AS. Sinusitis and its management. BMJ 2007;334(7589):358-61 (5).

Da vores mål var at sammenligne med de generelle danske anbefalinger vedrørende behandling af akut sinusitis, søgte vi på lægehåndbogen.dk, hvor vi fandt en vejledning til håndtering af akut

sinuitis.

Desuden søgte vi på IRF, hvor vi fandt 2 relevante artikler:

- a) Behandling af sinuitis (4).
- b) Antibiotika og nasal steroid ved akut maxillær sinuitis: Ingen gevinst (12).

Desuden fandt vi anbefalinger til behandling af akut sinuitis på www.medicin.dk (7).

RESULTATER:

Der blev i dette litteraturstudie inkluderet fire randomiserede kontrollerede studier, der har undersøgt om nasal steroid har en plads i behandlingen af akut sinuitis.

Samlet set viser 3 af de 4 artikler en effekt af nasalt administreret steroid i behandlingen af akut sinuitis, dog undersøger to af disse studier effekten af nasalt administreret steroid i kombination med antibiotika. To af studierne undersøger effekten af steroid som monoterapi, heraf viser det ene studie effekt og det andet viser ingen effekt.

Et af vores formål var at undersøge om sygdomsvarigheden blev reduceret ved anvendelse af nasalt administreret steroid. Kun to af studierne måler direkte på sygdomsvarigheden, heraf viser et studie ingen effekt (2) mens det andet studie viser effekt (10). De to øvrige studier vurderer forekomst og sværhedsgraden af symptomer, men har ikke defineret hvor lav symptomscore skal være, før man vurderes at være rask. De viser dog en faldende symptomscore i behandlingsforløbet, hvilket tyder på at sygdomsvarigheden mindskes (8,9). Behandlingsvarigheden varierede fra 10 til 21 dage i de 4 studier. Det studie med den korteste behandlingsvarighed havde ingen effekt af nasalt administreret steroid, hvorimod de studier med behandlingsvarighed på 15 og 21 dage viste effekt.

Et andet af vores formål vedrører symptomlindring. Her påviser 3 af de 4 studier symptomlindring (8,9,10), mens det sidste studie ikke viser effekt på symptomlindring (2).

Herudover var formålet også at vurdere om behovet for antibiotika kunne nedsættes ved anvendelse af nasalt administreret steroid. Et studie (8) viste, at nasalt administreret steroid havde større behandlingseffekt end behandling udelukkende med amoxicillin. Et andet studie (2) viste at hverken nasalt administreret steroid eller antibiotika havde signifikant behandlingseffekt i forhold til placebo. De 2 øvrige studier undersøgte kun nasalt steroid som adjuverende behandling til antibiotika og kan derfor ikke besvare spørgsmålet, om antibiotikaforbruget kan nedsættes (9,10).

I forhold til dosering af nasalt administreret steroid benytter de 4 studier 3 forskellige steroidpræparater, der er nogenlunde ækvipotente. I studierne anvendes tre forskellige doseringer på hhv. 200, 400 og 800 µg. To af studierne sammenligner forskellige doser (200 µg vs 400 µg samt 400 µg vs 800 µg)(8,9). Dosering med 400 µg har bedre effekt end behandling med 200 µg, hvorimod der ikke er den store gevinst ved at øge doseringen til 800 µg.

Nedenfor findes en kort gennemgang af disse artikler. Yderligere beskrivelse kan findes i bilag 1.

Antibiotics and Topical Nasal Steroid for Treatment of Acute Maxillary Sinusitis

(Williamson, JAMA, December 5, 2007-vol 298, No. 21

Formål: At undersøge effekten af både amoxicillin og nasalt administreret budesonid hos voksne med akut sinusitis i primærsektoren.

Metode: Dobbeltblindet RCT med 4 interventionsarme.

I perioden nov. 2001 til nov. 2005 blev 240 patienter inkluderet i studiet af 74 praktiserende læger i det sydvestlige England. Inklusionskriterier var voksne > 15 år, der præsenterede sig med symptomer på akut sinusitis i almen praksis med symptomvarighed < 28 dage og minimum 2 af Berg og Carenfelts kriterier. (IRF 2003) Eksklusionskriterier er < 2 af Berg og Carenfelts kriterier, recidiverende sinusitis defineret ved 2 eller flere tilfælde det sidste år, antibiotika eller steroid indenfor den sidste måned og alvorlig komorbiditet (dårlig reguleret diabetes eller hjerteinsufficiens, graviditet, amning, og allergi eller bivirkninger til de to medikamina).

De 4 interventionsarme bestod af :

- 1) antibiotika i kombination med nasal steroid,
- 2) antibiotika og placebo næsespray,
- 3) placebo tabletter og nasal steroid og
- 4) placebo tabletter og placebo næsespray.

Antibiotisk behandling var T. amoxicillin 500 mg 3 gange dagligt i 7 dage og nasal steroid i form af budesonid 200 µg 1 gang dagligt i hvert næsebor i 10 dage.

Ved inklusionen udfyldte lægen spørgeskema og lavede en objektiv undersøgelse. Patienterne udfyldte symptomdagbog i 14 dage med daglig vurdering af 11 symptomer på en skala fra 0-6. Helbredelse var defineret ved en score på 0-1 ved alle 11 symptomer. Primære endemål var andelen af helbredte efter 10 dage ud fra patientdagbøgerne

Resultater: N = 240. 33 faldt fra (6-12 i hver gruppe). Af de resterende havde 14 ikke afleveret dagbog, men blev fulgt op med telefoninterview efterfølgende. Ift. antibiotika havde 29 % i antibiotikagruppen efter 10 dage stadig symptomer mod 33,6 % i placebogruppen, hvilket gav OR på 0,99 med 95% CI på 0,57-1,73. Ift. steroid havde 31,4 % i steroidgruppen stadig symptomer efter 10 dage mod 31,4 % i placebogruppen, hvilket gav OR på 0,95 med 95% CI på 0,54-1,62. Der ses også på TSS (Total Symptoms Severity) score, og efter 10 dage er differensen i grupperne = 0 med 95% CI på -0,7-0,7 for både antibiotika og nasal steroid. Således ingen signifikans for behandling med begge medikamina. Man fandt dog ved sekundær analyse signifikant bedring i symptomer ved behandling med nasal steroid hos patienter med lette symptomer på sinusitis ved inklusionen, men derimod forværring hos patienter med svære symptomer.

Konklusion: Hverken amoxicillin eller nasalt administreret budesonid har signifikant effekt i behandlingen af akut sinusitis i primærsektoren, hverken alene eller i kombination. Endemålet der som omtalt er defineret ved andelen af helbredte på 10. dag ud fra symptomscore betyder at undersøgelsen hverken kan påvise nedsat sygdomsvarighed eller symptomlindring. Undersøgelsen giver ikke svar på om behovet for antibiotika kan nedsættes. Studiet anvender 1 dosering af steroid (budesonid 200 µg), der er dermed ikke undersøgt om doseringens størrelse har betydning for effekten.

Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo.

(Meltzer EO, J Allergy Clin. Immunology 2005)

Formål: At vurdere effektiviteten og sikkerheden af mometasone furoat nasal spray (MFNS) versus amoxicillin og placebo hos patienter med akut ukompliceret rhinosinuitis.

Metode: RCT. Dobbelt-blindet studie med 4 interventionsarme.

Undersøgelsen blev udført i 71 medicinske centre fra 14 lande fra januar til september 2003. Inklusionskriterier var patienter over 12 år med symptomer på akut rhinosinuitis med sygdomsvarighed mellem 7 og 28 dage. I inklusionen anvendtes "Major symptom score" (MSS), hvor symptomerne a) forkølelse b) sekretedløb i svælget c) nasal obstruktion d) hovedpine samt e) ansigtssmerter/smerter ved palpation over sini hver især blev graderet fra 0 = ingen til 3 = alvorlig. For at blive inkluderet i studiet skulle MSS ligge fra 5 til 12. Eksklusionskriterier: Tegn på fulminant bakteriel rhinosinuitis, kronisk rhinosinuitis, otitis media, atrofisk rhinitis, polypper, symptomatisk sæsonbetinget allergisk rhinitis, allergi overfor corticosteroid eller ustabil astma. I studiet blev 981 patienter inkluderet.

Deltagerne blev randomiseret i 4 behandlingsarme:

- a) MFNS 200 µg x 1 daglig i 15 dage.
- b) MFNS 200 µg x 2 daglig i 15 dage.
- c) T. amoxicillin 500 mg x 3 daglig i 10 dage.
- d) placebo.

Patienterne registrerede 2 gange daglig graden af de ovenfor nævnte 5 symptomer. Undersøgelsens primære mål var at sammenligne den daglige gennemsnits-MSS fra dag 2 til 15. Sekundært at sammenligne de individuelle symptomers udvikling samt sammenligne "Total symptom score" (TSS, som er defineret ved MSS samt hoste). Samtidig registreredes eventuelle bivirkninger.

Resultater: N= 981. Frafald på 96 patienter, flest i placebo-gruppen. MFNS x 2 daglig havde signifikant større effekt på middel MSS end amoxicillin ($P = 0,002$) og placebo ($P < 0,001$). I forhold til placebo gav MFNS x 2 daglig 9 % relativ bedring i MSS. Middel TSS gav samme resultater.

MFNS x 1 daglig var signifikant bedre end placebo ($P = 0,025$), men ikke bedre end amoxicillinbehandling.

I de individuelle symptom-score var MFNS x 2 daglig signifikant bedre end amoxicillin og placebo indenfor 4 (Forkølelse ($P < 0,001$), nasal obstruktion ($P < 0,001$), hovedpine ($P < 0,01$), ansigtssmerter/trykken over sini ($P < 0,05$)) af de 6 symptomgrupper. MFNS x 1 daglig var signifikant bedre end placebo i 2 (Forkølelse ($P < 0,001$) og nasal obstruktion ($P < 0,001$)) af de 6 undergrupper. Amoxicillin havde signifikant effekt ift. placebo indenfor forkølelse ($P < 0,032$) og hoste ($P < 0,032$).

Bivirkninger til behandlingen var milde/moderate og vurderedes ikke at have relation til studiemedicinen.

Konklusion: Intranasal behandling med corticosteroid har signifikant effekt som monoterapi ved akut rhinosinuitis. Undersøgelsen har vurderet effekten ud fra symptomscore og påviser effekt i relation til symptomlindring. Der er ikke ud fra symptomscore vurderet hvornår patienterne er raske, hvilket betyder, at undersøgelsen ikke direkte vurderer, om der er en nedsættelse af sygdomsvarighed. Med henblik på om antibiotikaforbruget kan nedsættes vurderer undersøgelsen at nasalt administreret steroid har bedre effekt på akut sinuitis end amoxicillin, hvilket indikerer at antibiotikaforbruget vil kunne nedsættes.

Undersøgelsen har anvendt 2 forskellige doseringer af MFNS og det konkluderes at dosering på

MFNS 200 µg x 2 daglig havde større signifikans i forhold til de øvrige grupper, men der var ikke signifikant forskel ved direkte sammenligning imellem de 2 steroidgrupper.

Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in treatment of acute rhinosinuitis

(Nayak, Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002)

Formål: At undersøge effekten og sikkerheden af mometasone furoate nasal spray (MFNS), som tillæg til peroral antibiotika ved akut rhinosinuitis.

Metode: Dobbeltblindet placebo-kontrolleret RCT med 3 interventionsarme.

Patienter fra 61 behandlingscentre i USA (periode ukendt). Inklusionskriterier var patienter 12 år eller derover med symptomer på akut rhinosinuitis. Eksklusionskriterier: Patienter, der behøvede akut nasal operation, CF, nasalpolypper, Kartagener Syndrom, glaucom, subkapsulær katarakt eller patienter i behandling med influerende medicin (systemisk steroid, detumescerende næsespray, peroral antibiotika). Patienterne blev klinisk gennemundersøgt incl. diverse prøver. Ved inklusionen scorede både patient og undersøger 6 hovedsymptomer fra 0-3, som gav TSS (total symptoms score). Dette tal skulle være 6 eller derover for at patienten kunne indgå i randomiseringen. Der blev foretaget paranasal CT, der skulle være positiv for, at patienten kunne inkluderes.

Patienterne blev randomiseret i 3 grupper:

- a) placebospray + ACP (amoxicillin/clavulanate potassium 875 mg) x 2,
- b) MFNS 200 µg x 2 + ACP x 2,
- c) MFNS 400 µg x 2 + ACP x 2.

Behandlingsvarighed var 21 dage. 2 gange dagligt skulle patienterne evaluere deres individuelle symptomscore (ISS) i en dagbog. På dag 21 blev TSS og CT-scanning gentaget, og man foretog en general evaluering af behandlingsresponsen. Som udtryk for sikkerheden af brug af MFNS måltas plasmacortisol før og efter iv. cosyntropin på dag 1 og 21. Effekt blev målt ved TSS, ISS, responsen på dag 21, dagen for symptomlindring og CT forandringer. Sikkerhed blev målt ved bivirkninger og cosyntropin-test.

Resultat: N=967. Frafald på 103 patienter pga. afkræftet diagnose ved CT, mangelfuld udfyldt dagbog, manglende medicinsk compliance eller mindre end 7 dages behandling. Frafaldet var ligeligt fordelt i de 3 grupper.

På dag 1 til 15 var der signifikant forbedring i TSS ved behandling med MFNS 200 µg x 2 og 400 µg x 2 på hhv. 50% og 51% i forhold til placebo på 44% (P=0.014 og P=0.017). Der fandtes også signifikant forbedring af TSS hos de steroidbehandlede allerede på 4. dag, som udtryk for hurtig lindring, og tendensen fortsatte i alle 21 dage. Både patienter og læger evaluerede det generelle behandlingsrespons, og her sås også markant forbedret tilstand hos de steroidbehandlede. Begge doser af MFNS var veltollede, og der var ingen forskel i bivirkninger ift. placebogruppen. Der var heller ikke signifikant påvirkning af plasmacortisol hos de steroidbehandlede.

Konklusion: Kombinationsbehandling af ACP og MFNS er signifikant bedre end ACP alene, og behandlingen er veltollet.

Undersøgelsen tager udgangspunkt i symptomscore og vurderer at der er signifikant symptomlindring ved behandling med både steroid og antibiotika i forhold til behandling med antibiotika alene. Undersøgelsen vurderer ikke direkte effekten på sygdomsvarigheden, da de ikke

vurderer hvor lav symptomscore skal være før patienten vurderes at være rask. Undersøgelsen undersøger kun behandling med intranasal steroid i kombinationsbehandling med antibiotika og vurderer dermed ikke om behovet for antibiotika kan reduceres. Der er ikke signifikant forskel mellem de 2 forskellige doseringer af steroid.

Comparison of Cefuroxime With or Without Intranasal Fluticasone for the Treatment of Rhinosinusitis (Dolor, JAMA, 2001)

Formål: At undersøge om supplement af intranasal corticosteroid til antibiotisk behandling af akut rhinosinuitis påvirker helbredelseshastighed samt andelen af patienter med klinisk succes (helbredt eller meget bedret).

Metode: RCT. Double-blindet undersøgelse med 2 interventionsarme.

95 patienter. Patienter fra 22 forskellige praksis (12 almen praksis, 10 ØNH-klinikker) fra oktober 1998 til april 2000. Inklusionskriterierne var:

- a) 18 år og ældre med tidligere tilbagevendende/kronisk sinuitis behandlet med antibiotika,
 - b) min. 2 symptomer på rhinosinuitis (1. hovedpine, 2. ansigtssmerter/trykken i ansigtet, 3. nasal tilstopning, 4. tyktflydende purulent sekret, 5. nedsat lugtesans),
 - c) alle patienter skulle have påvist infektion i sinus enten ved røntgen eller nasal endoskopi.
- Eksklusionskriterier: Tidligere sinuskirurgi, skylning af bihulerne de seneste 7 dage, nasal polypose, gentagen moderat epistaxis, kronisk bakteriel sinuitis med mislykket antibiotisk behandling, intranasal corticosteroid de seneste 14 dage, kronisk forbrug af corticosteroider eller immunsupprimerende midler, immunkompromitterede patienter, allergi overfor cephalosporiner eller penicillin, ingen hjemmetelefon, antibiotika de seneste 7 dage eller 21 dage for stoffer med lang halveringstid, gravide og ammende.

Patienterne blev randomiseret i 2 grupper:

- a. T. cefuroxim 250 mg x 2 daglig i 10 dage samt xylometazolin hydrochlorid 2 pust i hvert næsebor x 2 daglig i 3 dage 10 minutter før studiespray + næsespray med fluticasonpropionat 200 µg i hvert næsebor x 1 daglig i 21 dage.
- b. T. cefuroxim 250 mg x 2 daglig i 10 dage samt xylometazolin hydrochlorid 2 pust i hvert næsebor x 2 daglig i 3 dage 10 minutter før studiespray + placebo nasal spray x 1 daglig i 21 dage.

Patienterne registrerede daglig symptom status, tilstedeværelse på arbejde samt performance på arbejde. Der blev afholdt telefonisk follow-up på dag 10, 21 og 56.

På forhånd blev det besluttet, at den primære undersøgelse skulle sammenligne andelen af patienter i de 2 grupper, der oplevede klinisk succes (helbredt eller meget bedret) sv.t. dag 10, 21 og 56.

Desuden blev tiden fra optagelse i studie til klinisk succes i de 2 grupper sammenlignet.

Resultater: N=95. Heraf modtog 47 fluticason og 48 modtog placebo. 6 personer faldt fra, 3 i hver gruppe. Telefon-follow-up blev gennemført i 88 tilfælde (93 %), dagbog blev gennemført af 67 patienter (71 %). Sv.t. dag 10 var der klinisk effekt hos 32 patienter (69.6 %) i fluticason-gruppen sammenlignet med 24 (52.2 %) i placebo-gruppen. Undersøgelsen arbejder med begrebet "Absolut benefit increase" der svarer til risikodifferensen. Denne er sv.t. dag 10 17.4 % (95 % CI på -1.9 % - 36.7 %). Sv.t. dag 21 var der klinisk effekt hos 39 patienter (84.8 %) i fluticason-gruppen sammenlignet med 30 (65.2 %) i placebo-gruppen. Risikodifferens: 19.6 % (95% CI på 2.7 % - 36.5 %). Sv.t dag 56 var der klinisk effekt hos 43 patienter (93.5 %) i fluticason-gruppen sammenlignet med 34 (73.9 %) i placebo-gruppen. Risikodifferens 19.6 % (95% CI på 5.3 % - 33.9 %). NNT var 6 i alle 3 grupper. Mediantiden til helbredelse var 6 dage i fluticason-gruppen

sammenlignet med 9.5 dage hos de patienter i placebogruppen.

Konklusion: Undersøgelsen konkluderer, at der er effekt af kombinationsbehandling med fluticason nasal spray og cefuroxim samt detumescerende næsespray i forhold til behandling med cefuroxim og detumescerende næsespray alene. Undersøgelsen vurderer at der er signifikant effekt på både sygdomsvarighed og symptomlindring. Undersøgelsen vurderer kun effekten af steroid i forbindelse med behandling med antibiotika og undersøger dermed ikke om behovet for antibiotika kan nedsættes. Der blev anvendt en fast dosering af steroid, hvorfor undersøgelsen ikke giver vejledning til den optimale dosering af steroid.

Udover de fire beskrevne studier er der i 2011 lavet et Cochrane review med titlen "Intranasal steroids for acute sinusitis".(Cochrane). Dette Cochrane review var baseret på 4 undersøgelser og indeholdt en metaanalyse, hvor 3 af vores primære artikler indgår (Meltzer 2005, Nayak 2002, Dolor 2001). Resultaterne af denne metaanalyse viser signifikant effekt på symptomlindring og helbredelse ved behandling med intranasal steroid med $RR = 1,11$ (95% CI 1,04-1,18). Ved separat metaanalyse af de forskellige doser MFNS var der stærkere signifikant effekt ved behandling med 400 µg ift 200 µg ($RR = 1,10$ (95% CI 1,02-1,18) ved 400 µg og $RR 1,04$ (95% CI 0,98-1,11) ved 200 µg). Cochrane finder RD på 0,07, og ud fra dette beregnes $NNT = 14$.

DISKUSSION:

Resultatet af vores litteraturstudie viste, at der er en effekt af nasalt administreret steroid i behandlingen af akut sinuitis, dog baseres dette resultat på gennemgang af kun fire studier, hvoraf der er behandlingseffekt i de tre. (2,8,9,10). De fire inkluderede studier er alle velopbyggede RCT-studier, men med meget forskellige design. Spørgsmålet er, om fire studier er nok, til at konkludere noget på, set i lyset af, at de har så forskellige design.

Cochrane reviewet (1) bestod også kun af fire studier, hvoraf de tre var inkluderet i dette litteraturstudie (8,9,10), mens det sidste udelukkende var baseret på børn, og derfor ikke inkluderet i dette studie (13). Vi havde inkluderet en undersøgelse af Williamsons et al.(2), der ikke var en del af Cochrane reviewet, da der ikke blev brugt billeddiagnostik i inklusionen.

Styrker og svagheder ved de inkluderede studier

En udfordring i fortolkningen af undersøgelsesresultaterne er, at diagnosen akut sinuitis ikke kan stilles ud fra globalt vedtagne kriterier, hvilket tydeligt ses i de meget forskellige inklusionkriterier, der anvendes i studierne. Kun Williamson et al.(2) benytter sig udelukkende af kliniske kriterier, hvorimod de øvrige anvender billeddiagnostik eller nasal endoskopi (8,9,10). I almen praksis i Danmark er disse undersøgelser ikke tilgængelige, hvorfor diagnosen baseres på en kombination af symptomer og crp.

De tre af studierne er svære at overføre til danske forhold. De to er lavet i USA (9,10) og i det tredje er data indsamlet i 14 unavngivne lande(8). Kun Williamson et al.(2) er umiddelbart sammenligneligt med danske forhold. Dette studie er lavet i Sydengland og inddrager kun patienter fra almen praksis. Mens de øvrige studier også inddrager patienter fra ØNH-klinikker og medicinske behandlingscentre. Størrelsen af studierne er også meget forskellig. Der er 2 studier på knap 1000 inkluderede, 1 mellemstort med 240 inkluderede og 1 lille med kun 95 inkluderede. Det kan være svært at opnå signifikante resultater i de to mindste studier, men det mindste studie finder dog signifikant effekt af nasalsteroid i kombination med antibiotika.

En anden udfordring er den store variation i behandlingsvarighed, der varierer fra 10 til 56 dage.

Endvidere bruges forskellige steroidpræparater i forskellig dosering. Tre af studierne (8,9,10) bruger hurtigtvirkende steroidpræparater, mens et studie (2) anvender budesonid, der har mere langsomt indsættende effekt. I budesonid studiet er behandlingsvarigheden af nasal steroid kun 10 dage, i modsætning til de andre studier, der behandler i 15 eller 21 dage. Dette kan være medvirkende årsager til, at dette studie i modsætning til de øvrige studier, ikke kan påvise nogen signifikant effekt af steroid.

Der anvendes i studierne tre forskellige doseringer af steroid på henholdsvis 200 µg, 400 µg og 800 µg. I alle studierne bruges 400 µg, hvoraf tre viste effekt ved denne dosis, mens et studie (2) ikke finder signifikant effekt, som beskrevet ovenfor. De to studier (8,9), der sammenligner forskellige doseringer viste ikke signifikant forskel på doseringerne indbyrdes, men der er en tendens til at 400 µg har en større effekt end 200 µg, hvorimod 800 µg ikke ser ud til at øge effekten yderligere. Alle studierne finder, at behandlingen med nasal steroid er veltålt.

Ydermere adskiller studierne design sig ved, at kun to af studierne undersøger effekten af nasal steroid som monoterapi, mens de andre to af studierne undersøger effekten af nasal steroid som adjuverende behandling til antibiotika. I Danmark er vi restriktive i forhold til brug af antibiotika, men vi bruger det. Williamson et al (2) finder ingen effekt af antibiotika i forhold til placebo, hvilket yderligere understøtter vores restriktive holdning til brugen af antibiotika. Valget af antibiotika i studierne er ikke fuldt sammenligneligt med danske forhold, hvor 1. valg er V-penicillin.

Formålet i studierne er meget forskellige. I to af studierne (2,10) er målet defineret ved andelen af helbredte, mens de andre to (8,9) er baserede på symptomlindring. Dette vanskeliggør yderligere sammenligningen af studierne. Et studie kontrollerer behandlingseffekt med CT-scanning efter endt behandling, hvilket ikke er realistisk i almen praksis, og heller ikke strålehygiejnisk korrekt.

Efter gennemgang af artiklerne finder vi, at Williamson et al.(2) studie er mest repræsentativt i forhold til almen praksis i Danmark. Vi finder dog svagheder i relation til behandlingsvalget i dette studie i forhold til de øvrige.

Kliniske anbefalinger i Danmark

I Danmark diagnosticeres akut sinuitis ud fra kombination af symptomer og crp. I gentagne eller svære tilfælde af akut sinuitis henvises til ØNH-læge mhp yderligere undersøgelse og behandling.

Den primære behandling af akut sinuitis er ifølge:

1.Medicin.dk:

- Detumescerende næsespray og analgetika. I de tilfælde, hvor antibiotika er indiceret, anbefales penicillin V 1 MIE x 3 i 7 dage.

2. Laegehaandbogen.dk:

- Symptomatisk behandling med detumescerende næsespray, analgetika og højt hovedleje.
- Evt steroid næsespray ved recidiverende sinuitis. Ved mistanke om purulent sinuit > 7 dage eller ved høj feber, stærke smerter og/eller påvirket almentilstand anbefales behandling med penicillin V 1-2 MIE x 3-4 i 7-10 dage.

3. IRF:

- Saltvandsskylning. Detumescerende næsespray. Nasal steroid blev i 2003 (4) anbefalet som behandling, men dette er senere ændret (12), og nu anbefales større tilbageholdenhed, hvilket er på baggrund af Williamsons studie fra 2007. Ved den påvirkede patient anbefales V-penicillin i 7-10 dage.

Nasal steroid er således ikke anbefalet i de danske retningslinier på nuværende tidspunkt.

Resultatet af denne litteraturgennemgang betyder dog, at man kan overveje at behandle patienter

med akut sinusitis med nasal steroid. Ingen af de fire studier påviste bivirkninger af nasal steroid sammenlignet med placebo. Forhold, der taler for behandling med nasal steroid er netop den gunstige bivirkningsprofil og effekt i form af symptomlindring. NNT på 14 er relativt højt taget i betragtning af, at akut sinusitis er en forholdsvis benign og selvlimiterende lidelse. Det kan således overvejes at anvende nasal steroid i de tilfælde, hvor sygdomsvarigheden er over 7 dage, og hvor detumescerende næsespray ikke har haft tilstrækkelig effekt på symptomerne, forudsat at patienterne er alment upåvirkede, da de ellers skal behandles med antibiotika. Det bør have i mente, at behandlingen kun er symptomlindrende. Patienter med langvarige symptomer kommer ofte med et krav om behandling, og ved anvendelse af nasal steroid kan forbruget af antibiotika måske nedsættes.

Som det fremgår af vores litteratursøgning, findes der begrænset forskning på området, og det er ønskeligt med yderligere belysning heraf. Bl.a. forskning, der primært tager udgangspunkt i de forudsætninger, der er mulige i almen praksis, herunder klinik og crp.

Bilag 1. Oversigt over artikler

Artikel	Design	Inklusion	Ekklusion	Intervention	Resultater	Vurdering
Antibiotics abd topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis Williamson et al JAMA 2007	RCT Dobbelt blindet 58 almen praksis i England. Us. effekten af amoxicillin og nasal budesonid til beh. af akut sinuit. Endemål er andelen af helbredte efter 10 dg.	N=240 Voksne > 15 år med min. 2 af Berg og Carenfeldts kriterier og varighed < 28 dg.	< 2 af B og G's kriterier, recidiverende sinuit, antibiotika/steroid indenfor den sidste måned, alvorlig komorbiditet.	1. Amoxicillin 500 mg x 3 + nasal budesonid 400 µg x 1 2. Amoxicillin 500 mg x 3 + placebo næsespray 3. Placebo tabletter + nasal budesonid 400 µg x 1 4. Placebo tabletter + placebo næsespray	Ingen signifikant effekt for behandling med hverken amoxicillin eller nasal budesonid. Sekundært dog effekt af nasal budesonid ved patienter med lette symptomer ved inklusionen.	Mellemstort studie med godt design. God intern og ekstern validitet dog med forbehold for, at nogle patienter er inkluderet med meget kort sygdomsvarighed, og inklusionskriterierne er ikke primært designet til anvendelse i almen praksis.
Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin and placebo. Meltzer et al. J Allergy Clin. Immunology 2005	RCT Dobbelt blindet 71 medicinske centre i 14 lande. Vurdere effekten og sikkerheden af MFNS vs amoxicillin og placebo hos ptt med akut ukompliceret rhinosinuit. Primære endemål var at sammenligne effekten på symptomer fra dag 2 til 15 ud fra MSS. Registrering af bivirkninger.	N = 981 Patienter > 12 år med akut rhinosinuit med sygdomsvarighed fra 7-28 dg. MSS 5-12	Fulminant rhinosinuit Kronisk rhinosinuit Otitis media Atrofisk rhinosinuit Polypper Symptomatisk allergisk rhinit Allergi for corticosteroid Ustabil astma	1. MFNS 200 µg x 1 2. MFNS 200 µg x 2 3. Amoxicillin 500 mg x 3 4. Placebo	MFNS x 2 havde signifikant større effekt på MSS ift. amoxicillin og placebo. MFNS x 1 havde signifikant større effekt ift. placebo, men ikke ift amoxicillin. Amoxicillin havde ikke signifikant større effekt på MSS ift. placebo, men på 3 individuelle symptom scores.	Stort studie med godt design. God intern og ekstern validitet. Eneste problem er, at det i artiklen ikke er nævnt, hvilke 14 lande undersøgelserne er foretaget i.
Effective dose range of mometasone furoate nasalspray in treatment of acute rhinosinusitis. Nayak et al. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002	RCT Dobbelt blindet 61 behandlingscentre i USA. Undersøge effekten og sikkerheden af MFNS som tillægsbehandling til antibiotika i behandlingen af akut rhinosinuit sammenlignet med placebo. Studievarighed 21 dage.	N = 967 Patienter ≥ 12 år med symptomer på akut rhinosinuit.	Behov for akut nasal kirurgi. CF Nasalpolypper Kartageners syndrom Glaukom Subkapsulær katarakt Behandling med influerende medicin.	1. Placebo næsespray + ACP x 2 2. MFNS 200 µg x 2 + ACP x 2 3. MFNS 400 µg x 2 + ACP x 2 Cosyntropin iv dag 1 og 21 med efterflg. måling af P-cortisol. ACP = amoxicillin/ clavulanate potassium 875 mg	Signifikant effekt af MFNS i begge doser på middel-TSS for perioden dag 1-15. Signifikant effekt på TSS allerede fra dag 4. Ingen signifikant påvirkning af plasmacortisol.	Stort studie med godt design. God intern validitet, men dog med forbehold for mulig informationsbias. Manglende klare endemål. Den eksterne validitet er ringe grundet brug af CT-scanning ved inklusionen, og undersøgelsen er amerikansk.
Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis Dolor et al JAMA 2001	RCT Dobbelt blindet. 12 almen og 10 ØNH-klinikker i USA. Undersøge om MFNS som tillægsbehandling til antibiotika i behandlingen af akut rhinosinuit påvirker helbredeshastighed og andelen af patienter med klinisk succes. Primære endemål var sammenligning af andelen af patienter i de to grupper med klinisk succes dag 10, 21 og 56.	N = 95 Patienter ≥ 18 år med recidiverende/kronisk sinuit behandlet med antibiotika. Min. to symptomer på rhinosinuit. Påviselig sinuit ved røntgen eller nasal endoskopi.	Tidl. sinuskirurgi Skylning af bihuler indenfor 7 dage. Nasalpolypper. Gentagen moderat epistaxis Kronisk bakteriel sinuit med mislykket antibiotisk beh. Intranasal steroid indenfor 14 dg. kronisk brug af corticosteroid eller immunsupprimerende midler. Immunkompromiterede ptt. Allergi (antibiotika) Ingen hjemmetlf. Antibiotika indenfor 7 (21) dg. Gravide og ammende.	1. Cefuroxim 250 mg x 2 + XH 2 x 2 + Fluticasone propionat 400 µg x 1 2. Cefuroxim 250 mg x 2 + XH 2 x 2 + placebo næsespray XH = xylometazolin hydrochlorid	Signifikant effekt af fluticasone på dag 10, 21 og 56. NNT = 6 Mediantiden til helbredelse var 6 dg i behandlingsgruppen sammenlignet med 9,5 dg i placebogruppen.	Lille studie med godt design. God intern validitet. Ekstern validitet mindre god pga. valget af antibiotika samt inklusionskriterier.

Formateret: Venstre

Formateret: Top: 0,8 cm, Bund: 0,8 cm, Bredde 29,7 cm, Højde 21 cm, Sidehovedets afstand fra kanten: 1,25 cm, Sidefodens afstand fra kanten: 1,25 cm

Litteraturliste

- 1) Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4);CD005149.
- 2) Williamson IG, Rumsby K, Bengt S et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis. JAMA. 2007 Dec 5;298(21):2487-96.
- 3) www.laeghaandbogen.dk / 23/9-2011.
- 4) Ørntoft S. Behandling af sinusitis. Rationel Farmakoterapi 2003;10;1-3.
- 5) Ah-See KW, Evans AS. Sinusitis and its management. BMJ. 2007 Feb 17;334(7589):358-61.
- 6) www.ssi.dk / 23/9-2011
- 7) www.medicin.dk / 23/9-2011
- 8) Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol. 2005 Dec;116(6):1289-95.
- 9) Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A et al. Effective dose of mometasone furoate nasal spray in treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Sep;89(3):271-8.
- 10) Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. JAMA. 2001 Dec 26;286(24):3097-105.
- 11) Lous J. Nasal steroidbehandling ved akut sinuit. Ugeskrift for Læger. 2008 sep 8;170(37):2869-71.
- 12) Ukendt forfatter. Antibiotika og nasal steroid ved akut maxillær sinuitis: ingen gevindst. (artikel fundet på www.irf.dk / 7/9-2011
- 13) Barlan IB, Erkan E, Bakir M et al. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998 Feb;80(2):198-206.
- 14) Starke PR, Chowdhury BA, Efficacy of intranasal corticosteroids for acute sinusitis. JAMA. 2002 Mar 13;287(10):1261-62.
- 15) Rosenfeld RM. Antibiotics and nasal steroids for acute sinusitis. JAMA. 2008 Mar 26;299(12):1422-23.
- 16) Lindbaek M. Acute sinusitis-to treat or not to treat? JAMA. 2007 Dec 5;298(21):2543-44.
- 17) Venekamp RP, Sachs AP, Bonten MJ et al. Intranasal corticosteroid monotherapy in acute rhinosinusitis. Otolaryngo-Head and Neck Surgery 2010 Jan 26;142:783-788.