

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

25. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46.
26. van der Helm-van Mil AHM, Verpoort KN, le Cessie S et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2007;56:425-32.
27. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1446-53.
28. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861-6.
29. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ et al. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:323-30.
30. Manfredsdottir VF, Vikingsdottir T, Jonsson T et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:734-40.
31. Finckh A, Dehler S, Costenbader KH et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1066-71.
32. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463-9.
33. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62:722-7.
34. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-65.
35. Birrenbach T, Böcker U. Inflammatory bowel disease and smoking; a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
36. Sopori M, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148-56.
37. Glossop JR, Dawes PT, Matthey DL. Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor α and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:1223-9.
38. Masi AT. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:227-40.
39. Holmdahl R, Carlsten H, Jansson L et al. Oestrogen is a potent immunomodulator of murine experimental rheumatoid disease. *Br J Rheumatol* 1989;28:54-8.
40. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005;152:491-9.

Nasal steroidbehandling ved akut sinuitis

En gennemgang af et Cochrane-review

Professor Jørgen Lous

Syddansk Universitet, Institut for Sundhedstjenesteforskning,
Almen Medicin

Akut sinuitis er et hyppigt klinisk problem, der ofte resulterer i ordination af antibiotika, men effekten af antibiotika er marginal. Akut sinuitis defineres som pludseligt opståede inflammationssymptomer i næsens bihuler, dvs. tæthed i næsen, purulent sekretion, trykken eller ømhed svarende til bihulerne, og nedsat lugtsans. Forhøjet C-reaktivt protein eller sænkingsreaktion støtter diagnosen, der kan bekræftes med endoskopisk fund af pus under meatus, kæbe-hulepunktur eller ved computertomografi.

Effekten af antiinflammatorisk behandling med nasale steroider har været undersøgt i et nylig publiceret systematisk Cochrane-review [1].

Metode

Zalmanoici og Yaphe fra Israel gennemførte en systematisk literatursøgning efter alle publicerede randomiserede undersøgelser, hvor intranasalt steroid blev sammenlignet med placebo eller ingen behandling. Diagnosen var bekræftet med radiologi eller endoskopi af høj kvalitet.

De fandt 372 potentielle artikler ud fra titler, abstrakter og litteraturlister. I alt 361 studier blev ekskluderet af en eller flere af følgende årsager: ikke valid randomisering, observationelt studie, brugte ikke relevante effektmål, havde ikke en arm med intranasalt steroid, dobbeltpublikation, var en blanding af akutte og kroniske tilfælde, var et *review* uden originale data. Der var således kun 11 artikler, der kunne indgå i analyserne. Efter nærmere granskning udgik yderligere syv studier, også af ovennævnte grunde. Således var der kun fire undersøgelser med i alt 1.943 børn og voksne, der opfyldte alle betingelser for at blive inkluderet.

Behandlingen med intranasalt steroid varede i de fire undersøgelser i 15-21 dage, og dosis varierede fra 50 mikrogram budesomid to gange daglig i hvert næsebor = 200 mikrogram op til 800 mikrogram pr. døgn. Effekten blev målt på lindring eller helbredelse.

Deltagerne i to studier var fortrinsvis voksne, i et studie kun voksne og i et studie kun børn. Diagnosen akut sinuitis var i de fire undersøgelser stillet på baggrund af anamnese og klinisk undersøgelse, samt røntgen af bihulerne (slimhindefortykkelse, væskespejl eller skygge) eller nasal endoskopi.

Abstract

Steroids for acute sinusitis

Zalmanovici A, Yaphe J

Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 2 (Status: New) Copyright © 2007 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub2. This version first published online: 18 April 2007 in Issue 2, 2007.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 21 December 2006.

This record should be cited as: Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005149. DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub2.*

Background

Acute sinusitis is a common reason for primary care visits. It causes significant symptoms and often results in time off work and school.

Objectives

We examined whether intranasal corticosteroids (INCS) are effective in relieving symptoms of acute sinusitis.

Search strategy

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library Issue 4, 2006), MEDLINE (January 1966 to December 2006), EMBASE (1990 to June 2006) and bibliographies of included studies.

Selection criteria

Randomized controlled trials (RCTs) were considered eligible if they compared INCS treatment to placebo treatment of a control group for acute sinusitis; acute sinusitis was defined by clinical diagnosis and confirmed by radiological evidence

or by nasal endoscopy. The primary outcome was the proportion of participants with either resolution or improvement of symptoms. Secondary outcomes were any adverse events that required discontinuation of treatment, drop-outs before the end of the study, rates of relapse, complications and return to school or work.

Data collection and analysis

Two review authors independently extracted the data, assessed trial quality and resolved discrepancies by consensus.

Main results

Four studies with 1943 participants met the inclusion criteria. The trials were well designed, double-blinded, placebo controlled in which the included participants had acute sinusitis. The treatment assigned was INCS versus control treatment for 15 or 21 days. The rates of loss to follow-up in the studies were 7%, 11%, 41% and 10%. When the results from the three trials included in the meta-analysis were combined, participants receiving INCS were more likely to have resolution or improvement of symptoms than those receiving placebo (73% versus 66.4%; RR 1.11; 95% CI 1.04 to 1.18). Higher doses of INCS had a stronger effect on improvement or complete relief of symptoms: for mometasone furoate (MFNS) 400 mcg versus 200 mcg, (RR 1.10; 95% CI 1.02 to 1.18 versus RR 1.04; 95% CI 0.98 to 1.11). No significant adverse events were reported and there was no significant difference in the drop-out and recurrence rate for the two treatment groups and for groups receiving higher doses of INCS.

Authors' conclusions

For acute sinusitis confirmed by radiology or nasal endoscopy, current evidence is limited, but supports the use of INCS as a monotherapy or as an adjuvant therapy to antibiotics. Clinicians should weigh the modest but clinically important benefits against possible minor adverse events when prescribing therapy.

I de tre studier fik alle patienterne også bredspekteret antibiotika. I den fjerde undersøgelse var det kun en fjerdedel af patienterne, der fik antibiotika.

Resultater

Der var god overensstemmelse mellem resultaterne i de fire undersøgelser. Alderen synes ikke at have betydning. Patienterne, der fik steroid, havde lidt større chance for bedring end dem, der fik placebo eller ingen nasal behandling (73% versus 66%, RR = 1,11; 95% sikkerhedsgrænser 1,04-1,18). Sagt på en anden måde: 14 patienter skulle behandles for én mere havde bedring ved behandling med intranasal steroid sammenlignet med placebo.

De tre studier redegjorde for bivirkninger. Der var ikke signifikant flere bivirkninger i grupperne, der fik intranasal steroid end i kontrolgrupperne. De fleste bivirkninger kunne tilskrives den ledsagende antibiotikabehandling.

Diskussion

Når resultaterne af dette *review* skal tolkes, er det vigtigt at understrege, at der kun blev fundet fire studier, der kunne indgå, og disse studier havde forskelligt design. I alle fire studier blev diagnosen fastslået ved radiologi eller endoskopi. Vi har altså kun et spinkelt videnskabeligt grundlag at bygge på, når vi skal se på eventuelle konsekvenser for vores fremtidige behandling af patienter med akut sinusitis.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

Faktaboks

Kun fire randomiserede studier indgik i dette refererede Cochrane-review.

Diagnosen sinuitis blev altid stillet radiologisk eller endoskopisk.

Næsten alle blev behandlet med bredspekterede antibiotika.

Alderens betydning er vanskelig at vurdere i dette review.

Bivirkninger af nasal steroidbehandling synes at være ringe.

Udbyttet af nasalt steroid var beskedent sammenlignet med placebo.

Omkring 14 patienter skal behandles, før én har lindring.

Effekten af nasalt steroid synes at mangle ved mindre strenge diagnostiske kriterier.

Følgende forhold vanskeliggør overførelse til daglig praksis i Danmark. For det første stilles diagnosen akut sinuitis normalt udelukkende på baggrund af symptomer og klinisk undersøgelse; ikke ved hjælp af røntgen eller nasal endoskopi. For det andet blev næsten alle behandlet med bredspekteret antibiotika. For det tredje er betydningen af forskellige aldersgrupper i de fire studier vanskelig at vurdere nærmere på det givne grundlag.

Dette review tyder på, at bivirkningerne af intranasal steroid var begrænsede. Brug af steroidnæsenspray i 15-21 dage med 200-800 mikrogram daglig gav ikke væsentlige bivirkninger.

Udbyttet var relativt beskedent, idet omkring 14 patienter skal behandles, før der er bedre lindring hos én. Effekten må dermed siges at være beskedent.

Cochrane-analysens resultater stemmer meget godt overens med den omfattende rapport European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 [2], hvor et panel på 25 internationale eksperter gennemgår evidensen for behandling af akut og kronisk sinuitis med og uden polypper.

En nylig velgennemført randomiseret undersøgelse fra almen praksis i det sydvestlige England med 207 patienter med kliniske symptomer på akut sinuitis viste imidlertid ikke nogen effekt hverken af nasal steroid eller amoxicillin på de kliniske forløb [3].

Konklusion

Min konklusion efter at have læst dette Cochrane-review er, at jeg nok noget hyppigere end tidligere vil overveje at behandle patienter med akut sinuitis med nasalt steroid. Dette vil særligt gælde patienter, hvor der ikke er tvivl om diagnosen, og pa-

tienter, der allerede har brugt detumeserende næsedråber/spray i en uges tid uden særlig effekt, og hvor næseslimhinden er ved at være godt irriteret. Vi må afvente yderligere veltilrettelagte randomiserede undersøgelser, før en endelig vurdering af intranasal steroidbehandling til patienter med akut sinuitis er mulig.

Betydningen af den diagnostiske sikkerhed er formentlig vigtig. I undersøgelser med ren klinisk diagnose ser det ud til, at behandlingen har mindre/ingen effekt end i undersøgelser, hvor røntgen eller endoskopisk bekræftelse af diagnosen har fundet sted.

Dette review besvarer ikke spørgsmålet om, hvorvidt der skal gives antibiotika eller ikke. Jeg vil fortsat afgøre det spørgsmål ud fra en klinisk helhedsvurdering suppleret med en CRP-måling. Ved indikation for antibiotika vil jeg primært bruge smalspekteret antibiotika, penicillin-V [4, 5]. Her er det nok værd at nævne, at penicillin-V har vist sig at kunne nedsætte den sekretoriske aktivitet i det eustatiske rør ved eksperimentel mellemørebetændelse hos rotter [6].

Ved klinisk medtagne tilfælde eller langvarige tilfælde vil jeg henvise til en øre-næse-halslæge.

Korrespondance: Jørgen Lous, J.B. Winsløvs Vej 9A, DK-5000 Odense C.
E-mail: jlous@health.sdu.dk

Antaget: 8. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Zalmanovici A, Yaphe J. Steroids for acute sinusitis. Cochrane Database of systematic reviews 2007, Issue 2. Art.No.:CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub2.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. Rhinology 2007;45 (suppl. 20):1-139.
3. 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;298:2487-96.
4. Gahrn-Hansen B, Munck A (eds). Infektion i øvre luftveje. Odense, Audit Projekt Odense, 2005.
5. Hansen JG, Schmidt H, Grinsted P. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults in general practice. Scand J Prim Health Care 2000;18:44-7.
6. Andersen H, Thomsen J, Cayé-Thomasen P. Penicillin reduces eustachian tube gland tissue changes in acute otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133:206-10.