

Rationel 10 FARMAKOTERAPI

Behandling af sinusitis



Oktober 2003

Behandling af sinusitis side 1

Glukosamin side 3

**Eretil dysfunktion, enkelttilskud
side 4**

Sinusitis er en hyppig lidelse i både almen og speciallægepraksis. En opgørelse fra USA tyder på, at 15% af befolkningen lider af sinusitislignende gener i løbet af et år.

Sinusitis er en inflammatorisk tilstand i en eller flere af næsens bihuler. Ofte benyttes termen rhinosinusitis for at understrege, at næsens slimhinder ofte også er involverede.

Sinusitis inddeles i akut og kronisk sinusitis. En inddeling svarende til Tabel 1 er generelt accepteret i litteraturen.

Akut sinusitis forudgås oftest af en virusinfektion, der herefter kan udvikle sig til en bakteriel infektion, typisk forårsaget af *H. influenzae* eller *S. pneumoniae*. Sjældnere skyldes det *M. catarrhalis*.

Mens akut sinusitis er en inflammatorisk proces i slimhinden i næse og bihuler på infektiøs baggrund, menes den kroniske sinusitis at opstå på grund af dårlig ventilation og dårlig drænage af sinussyttemet. Ved kronisk sinusitis er floraen mere varieret og ofte polymikrobiel. Her findes oftere *S. aureus* og *P. aeruginosa* samt anaerobe bakterier. Det er uklart, hvilken rolle bakterierne spiller i denne proces.

Sygdomsforløb

Ved akut sinusitis ses typisk tiltagende symptomer over flere dage med nasalobstruktion, purulent nasalsekretion, sekretnedløb i svælget, hoste og smerter, der ofte lokaliseres over afficerede sinus, evt. tænder. Feber er ikke altid til stede. Ved alvorligere infektion kan der ses ødem, især omkring øjne.

Ved kronisk sinusitis er billedet præget af et mere protraheret forløb med længerevarende trykken og knap så intense smerter, stoppet næse og vekslende sekretion. Generne er ofte svingende over perioden.

Diagnostik

Det er meget vanskeligt at stille diagnosen sinusitis, og det må erkendes, at anamnese og klinik alene giver beskeden diagnostisk sikkerhed.

Obligatorisk er dog symptomvarighed på flere dage. Simple oplysninger om smerter over sinus, ringe effekt af detumescerende næsedråber eller antihistamin og forekomst af purulent sekret øger sikkerheden for diagnosen.

Blodprøver, især CRP, SR og leukocytter, er vejledende, men er ikke i sig selv nok til at be- eller af-

Tabel 1. Inddeling af sinusitis.

	Voksne	Børn
Akut sinusitis	Symptomer < 8 uger og < 4 tilfælde årligt	Symptomer < 12 uger og < 6 tilfælde årligt
Akut recidiverende sinusitis	> 4 tilfælde årligt med helt symptomfri intervaller	Tilbagevendende gener med symptomfri intervaller
Kronisk sinusitis	Symptomer > 8 uger eller > 4 tilfælde årligt med restsymptomer	Symptomer > 12 uger eller > 6 tilfælde årligt

Udgivet af
Institut for Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Michael Dupont
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

kræfte diagnosen. En dansk undersøgelse fra almen praksis har vist, at de eneste to parametre, der signifikant er associeret med pus i kæbehulen, er CRP- og/eller SR-forhøjelse.

Kæbehulepunktur og dyrkning er guldstandard for diagnosen, men denne undersøgelse er ikke realistisk at udføre i almen praksis.

Røntgenundersøgelse inkl. CT-samt MR-skanning er sjældent indiceret. Billeddiagnostik er mest anvendelig ved de kroniske tilstande ved vurdering af forhold før evt. operation.

Som vejledning har American Rhinologic Society opstillet følgende (Tabel 2), hvor to major- eller et major- og to minorsymptomer giver mistanke om sinusitis.

Almindelig forkølelse, allergisk rhinitis og nasal polypose er vigtige differentialdiagnoser.

Behandling

Saltvandsskylning kan rense næsen og afhjælpe milde symptomer.

I Tabel 3 ses en oversigt over evidensniveauet for lægemiddelbehandling af sinusitis.

Detumescerende midler

At genskabe normal luftpassage og ventilation er en hovedsten i behandling af både akut og kronisk sinusitis. Der findes ingen placebo-kontrollerede studier om behandling af akut sinusitis med detumescerende midler. Næsespray giver bedre luftpassage, så gener pga. stenose lettes. Klinisk erfaring viser, at direkte applikation af detumescerende midler ved meatus medius giver nogen lindring.

Tabel 2. Sinuitissymptomer.

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

Mukolytika

Der findes ingen dokumentation for terapeutisk effekt hverken ved akut eller kronisk sinusitis, hverken ved solobehandling eller i kombination med antibiotika.

Nasalsteroid

Ved både akut og kronisk sinusitis er slimhindeinflammation væsentlig. Glukokortikoider udøver kraftig antiinflammatorisk virkning.

Ved akut sinusitis har tre kontrollerede studier vist større effekt, når der behandles med antibiotika og nasalsteroid sammenlignet med antibiotika alene. Efter 2 hhv. 3 uger var der signifikant færre symptomer i de steroid- + antibiotikabehandlede grupper. Det gjaldt både smerter, nasalobstruktion og sekretion. Reduktionen var uafhængig af samtidig allergi. I et studie, hvor der blev udført kontrol-CT-skanning efter behandling, viste denne mindre slimhindehævelse ved meatus medius i den steroid-behandlede gruppe.

Ved kronisk sinusitis har tre kontrollerede studier med nasalsteroid, enten i kombination med lokalantibiotika, forudgået af en uges systemisk antibiotikabehandling eller som monoterapi, vist sig at være signifikant bedre end placebo-behandling.

Antihistaminer

Et studie har vist adjuverende effekt af antihistaminer hos allergiske patienter med sinusitis. Der findes ingen dokumentation for effekt af antihistaminer hos ikke-allergikere.

Antibiotika

I seneste Cochrane review fra 2003 blev der identificeret 2.058 artikler, der omhandler antibiotikabehandling ved akut sinusitis. 49 studier, der involverede i alt 13.660 patienter, fandtes at opfylde udvælgelseskriterierne. 39 af studierne anvendte behandlingsvarighed på 10 dage eller mindre.

3 studier sammenligner effekten af aktiv behandling (fenoxymetylpenicillin, amoxicillin hhv. lincomycin) med placebo. Der påvises signifikant effekt i de fenoxymetylpenicillin- og amoxicillinbehandlede grupper, både klinisk og radiologisk. Lincomycin viste derimod ingen effekt sammenlignet med placebo.

10 studier sammenligner penicillinderivater med andre typer antibiotika (makrolider, cefalosporiner). Her var der ingen forskel mellem de to grupper.

10 studier sammenligner amoxicillin-clavulansyre med andre typer antibiotika (makrolider, cefalosporiner). Heller ikke her fandtes

Tabel 3. Behandling af sinusitis.

Behandling	Akut sinusitis (evidensniveau)	Kronisk sinusitis (evidensniveau)
Detumescerende spray/dråber	Ingen evidens for effekt på sinusitis (symptomatisk effekt på nasalstenose)	Ingen evidens for behandling
Mukolytika	Ingen evidens for behandling	Ingen evidens for behandling
Nasalsteroid	Anbefalet som adjuverende behandling (1b)	Anbefalet (1b)
Antihistaminer	Anbefalet ved underliggende allergisk lidelse (1b)	Ingen evidens for behandling
Antibiotika	Anbefalet, fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin i 7-14 dage, evt. med betalaktamaseinhibitor Alternativ: makrolider (1a, 1b)	Ingen evidens for behandling
Analgetika	Anbefalet kun som smertestillende	Anbefalet kun som smertestillende
Evidenskategori: 1a: fra metaanalyse af randomiserede undersøgelser. 1b: fra mindst en randomiseret undersøgelse		

forskel i effekt, men der var væsentligt flere bivirkninger ved amoxicillin-clavulansyre-behandling.

Der findes således dokumentation for effekt af fenoxymetylpenicillin eller amoxicillin i 7-14 dage ved akut sinusitis. Det er dog ikke vist, at amoxicillin giver bedre klinisk effekt end fenoxymetylpenicillin. Skønnes behandling indiceret - dvs. hos den påvirkede patient - foreslås derfor fenoxymetylpenicillin som start.

Ved kronisk sinusitis er det mere vanskeligt at give overblik over effekt af antibiotika. Artiklerne anvender meget forskellige definitioner for at stille diagnosen og dermed behandlingsindikationen. 5 studier har undersøgt effekt af antibiotikabehandling ved vedvarende nasalsekretion, og der er svag effekt på kortere sigt. Et andet studie viste ingen langtidseffekt ved antibiotikabehandling af børn med kronisk sinusitis.

Der er på nuværende tidspunkt ingen dokumentation for, at antibiotika kan kurere kronisk sinusitis.

Øvrige mulige behandlingstiltag

Under tiden bør patienten henvises til øre- næse-halslæge, se boks 1.

Ved lettere symptomer vil ørelægen evt. foretage en Proetz-sugning, hvor patienten i liggende stilling får detumescerende næsedråber med efterfølgende udsugning, hvilket delvist kan fjerne sekret fra bihulerne og mindske trykfornemmelsen.

Ved kraftige symptomer på maxillær sinusitis, kan der foretages punktur i lokalbedøvelse med efterfølgende saltvandsskylning. Eventuelt indsættes et dræn til skylning af bihulerne.

Ved kronisk sinusitis kan operation blive aktuel, hvis nasalsteroid taget konsekvent ikke har reduceret symptomerne til et acceptabelt niveau. Patienter med kroniske

Boks 1. Indikation for henvisning til øre-næse-halslæge.

1. Kraftige symptomer eller mistanke om komplikation
2. Symptomer, der ikke svinder ved initialbehandling
3. Tvivl om diagnose
4. Vurdering vedr. operationsindikation

problemer bør som minimum have foretaget endoskopi af næsekaviteten hos øre-næse-halslæge.

Ved operation søges ventilatio- nen forbedret, så slimhinden kan normaliseres. Dette gøres i dag endoskopisk, og langtidresultater viser forbedring hos 80-90% af patienterne.

Patienter med recidiverende akutte sinusitistilfælde (se Tabel 1) i to på hinanden følgende år kan også overvejes til operation.

Steffen Ørntoft
Praktiserende øre-næse-halslæge
Hvidovre

Glukosamin ved mild-moderat artrose

Glukosamin er godkendt som lægemiddel i fri handel mod symptomer ved mild til moderat osteo- artrose. Godkendelsen er sket på et bibliografisk grundlag.

Glukosamin forekommer endo- gent hos både mennesker og dyr. Den farmakologiske virkningsme- kanisme er uafklaret. Virkningen optræder 2-4 uger efter behand- lingsstart. En rolle som precursor i syntesen af glycosaminoglycaner og hyaluronsyre, som indgår i syn- tesen af ledbrusk, diskuteres. Stof- fet udvindes kommercielt fra kitin i skaldyr eller fremstilles syntetisk.

Evidens for effekt på smerte og funktion

To metaanalyser giver evidens for, at glukosamin – signifikant bedre end placebo og på linje med mode- rate doser NSAID – kan lindre smerter og øge bevægeligheden hos patienter med let til moderat artrose i knæ. For at kunne sam- menligne effekterne, der er målt

med heterogene metoder (WOMAC, VAS, funktionsindekset Lesquesne, general pain osv.), defineredes i begge metaanalyser en Standard Mean Difference (SMD) som den primære responsparameter (korr. for placeborespons samt for varia- tion i placebogruppen). Her svarer 0,8 til en stor effekt, 0,5 til en mo- derat og 0,2 til en mild effekt.

I den ene metaanalyse (Coch- rane) havde glukosamin i 7 rando- miserede blindede studier en signi- fikant bedre smertestillende effekt end placebo. SMD for smerte-out- come var 1,4 (95% CI, 0,65-2,14). Det samme var gældende for en effekt på evnen til at udføre forskellige funktioner (bevægelighed). I tre studier, der målte bevægeligheden med et Lequesne-indeks, gav det samlede resultat af behandling med glukosamin en SMD på 0,63 over for placebo (95% CI, -0,04- 1,29).

Målt over for moderate doser NSAID (primært 1.200 mg ibupro-

fen) var glukosamin, når resulta- terne fra tre studier i Cochrane- metaanalysen blev poollet, signifi- kant bedre til at lindre smerter. Her var SMD 0,86 (95% CI, 0,58-0,92). Der var ikke signifikant forskel på glukosamin og NSAID's effekt på bevægelighed målt med Lequesne- indekset (SMD=0,32; 95% CI, -0,28- 0,92). Der er behov for større sam- menlignende studier mellem glu- kosamin og andre gigtpreparater. 1.588 individer med knæartrose deltager p.t. i et studie, hvor effek- ten af glukosamin testes mod cele- coxib og placebo (GAIT-studiet). Re- sultaterne forventes i 2005.

I den anden metaanalyse (Mc- Alindon et al.), der evaluerede seks studier, var glukosamins effekt sig- nifikant større end placebo mht. smerter (SMD=0,51; 95% CI, 0,05- 0,96), og det havde ligeledes en større effekt end placebo på bevægelighed målt ved Lequesne- indekset (SMD=0,41; 95% CI, 0,14- 0,69).

Sygdomsmodificerende effekt

Et 3-årigt studie med 212 individer med knæartrose viste, at de, der fik glukosamin dagligt, ved forsøgets slutning i gennemsnit havde en brøkdelt (0,3 mm) – men dog signifikant – mindre fald i knæbrusk (målt ved knæspaltebredden) end patienter i placebogruppen. Forskellen var ikke signifikant efter det første år, og den kliniske relevans af det radiologiske fund er uafklaret. Det samme studie målte signifikant færre smerter og en bedre bevægelighed i glukosamin-gruppen end i placebogruppen. Et tilsvarende 3-års studie med 202 individer har demonstreret en lignende effekt af glukosamin.

I alt har et par tusinde individer med artrose deltaget i RCT med glukosamin, hvoraf ca. halvdelen fik glukosamin. Patienter med radiografisk vurderet svær artrose havde ikke effekt af glukosamin. Effekten er ikke sammenlignet med paracetamol, ASA eller COX 2-hæmmere, ligesom der ikke er god evidens for effekt i andre led end knæ. Kvaliteten af RCT med glukosamin vurderes som værende i orden.

Dosering, seponering og pris

I den kliniske dokumentation indgår forskellige salte, men den overvejende del af studierne er udført med glukosaminsulfat. Saltene vurderes at være bioækvivalente. Daglige doser a 1.200 mg rent glu-

kosamin (dvs. 1.500 mg glukosaminsulfat) er bedst undersøgt. Det er endnu uafklaret, hvornår behandling med glukosamin kan seponeres. Prisen for en pakning med 90 kapsler (400 mg) er ca. 120 kr., dvs. en daglig dosis på 1.200 mg koster 4 kr.

Bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer

Bivirkninger som gastrointestinale gener, hovedpine, døsighed, pruritus og erythem forekommer i meget begrænset omfang. Der er ikke udført interaktionsstudier. Glukosamin er kontraindiceret ved skalldyrallergi og diabetes. En diabetogen effekt er vist i dyrestudier og in vitro. I det studie, hvor individer med artrose fik 1.200 mg glukosamin dagligt i 3 år, målt ingen stigning i blodsukker. På grund af usikkerheden om en eventuel dia-

betogen effekt er stoffet indtil videre kontraindiceret til diabetikere.

Konklusion

Glukosamin har en klinisk symptomatisk virkning ved knæartroser på linje med moderate doser NSAID og kan anvendes som alternativ hertil. Bivirkningerne synes færre. Glukosamin kan ikke anvendes som akut behandling, da virkningen først sætter ind efter 2-4 uger. Der er ikke dokumentation for glukosamins virkning ved svære artroser, og der er ingen direkte sammenligninger med hverken ASA eller paracetamol. Der er ingen undersøgelser over kombinationsbehandling. Glukosamin er dyrere end de billigste NSAID.

Marianne Møller
Institut for Rationel Farmakoterapi

Referenceliste – samt anmeldelser af præparater med glukosamin – findes på www.irf.dk.

Erektile dysfunktion

Enkeltilskud, uddybende kommentar

Her følger en præcisering af kriterierne for at kunne opnå enkeltilskud til lægemidler mod erektile dysfunktion, som omtales i Rationel Farmakoterapi nr. 8.

Ved ansøgning om enkeltilskud til lægemidler mod erektile dysfunktion forudsættes, at der er optaget almindelig somatisk anamnese, herunder diskussion af evt. uhenigtsmæssigt alkohol- og tobaksforbrug, samt evt. medicinomlæg-

ning, fx for patienter i antihypertensiv behandling. Endvidere forudsættes, at den erektile dysfunktion er udredt såvel urologisk som sexologisk.

Patienter med diabetes mellitus vil normalt kunne opnå enkeltilskud, såfremt det fremgår af ansøgningen, at patienten har senkomplikationer i form af tegn på neuropati og har haft effekt af behandling med lægemidlet.

Lone Mikkelsen, Lægemiddelstyrelsen

Mød IRF på Lægedage 2003

IRFs Symposium på Lægedage 2003 i Bella Centret afholdes onsdag d. 5/11. Det omhandler metoder til fremme af rationel farmakoterapi, herunder tilskudsordningen, de klinisk farmakologiske centres rolle og Ordiprax. Mød også IRF blandt udstillerne. Hver dag vil der være et »mød-eksperten-arrangement« om centrale temaer inden for rationel farmakoterapi, fx »Polyfarmaci – hvad gør jeg« og »Anvendt Rationel Farmakoterapi«. Læs detaljer om programmet – og tilmeld dig samtidig vores elektroniske nyhedsbrev med præparatanmeldelser og kurser – på www.irf.dk