

Läkemedelsbehandling av rinosinuit

- Bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epidemiologi

Lars Lundblad, Jan Kumlien

Definition

Begreppet rinosinuit har under senare år allt oftare kommit att användas för inflammationstillstånd i näsa och bihålssystem som ett samlingsbegrepp oavsett bakomliggande genes. Här kan allt från anatomiska varianter med nedsatt luftning av bihålorna som följd, virus eller bakteriell kolonisation, allergier eller andra immunologiska defekter komma ifråga. Diagnosen rinosinuit har fått ytterligare uppmärksamhet i Sverige då lokalsteroiden mometasonfuroat (Nasonex) år 2001 erhållit indikationen; behandling av slemhinnesvullnad i näsan vid akuta episoder av rinosinuit hos vuxna med hyperreaktiva slemhinnor eller intolerans mot vasokonstriktiva nässprayer. I anglosaxisk litteratur används en kronologisk klassifikation; akut, akut recidiverande, subakut och kronisk sinuit (1). I en översiktsartikel av Benninger, et al. (med 14

av de namnkunnigaste amerikanska rinologerna) (2) definieras rinosinuit som en inflammation av näsa och bihålornas slemhinnor. Gruppen håller i artikeln fast vid tidsbegreppet (se Tabell I).

I traditionell tysk litteratur särskiljes grovt akut och kronisk klassifikation.

Tidigare har i Skandinavien sinuit varit liktydigt med en bakteriell bihåleinfektion

och i finska och svenska avhandlingar har gränsen till kronisk sinuit oftast satts vid tre månader.

Tidsperspektivet kan givetvis vara av klinisk betydelse men säger ingenting om genesen.

Idag framhålls från både Skandinavien och övriga Europa (Stammerger, personligt meddelande) alltmär vikten av en definition som uppger om bakomliggande genes och därmed samtidigt tar ställning till terapin.

Tabell I. Kronologisk klassifikation av rinosinuit enligt Benninger et al.

	Duration	Strong history	Include in differential	Special notes
Acute	Up to 4 weeks	≥2 major factors, 1 major factor + 2 minor factors, or nasal purulence on exam	1 major factor, ≥2 minor factors	Fever or facial pain does not constitute suggestive history in absence of other nasal symptoms or signs
Subacute	4–12 weeks	Same as chronic	Same as chronic	Complete resolution after effective medical therapy
Chronic	≥12 weeks	≥2 major factor, 1 major factor + 2 minor symptoms, or nasal purulence on exam	1 major factor, ≥2 minor factors	Facial pain dose not constitute suggestive history in absence of other nasal symptoms or signs
Recurrent, acute	≥4 episodes/year + each episode last ≥7–10 days. Absence of intervening signs of chronic rhinosinusitis	Same as acute rhinosinusitis		
Acute exacerbations of chronic	Sudden worsening of chronic rhinosinusitis, return to baseline after treatment			

The American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Task Force on Rhinosinusitis har arbetat med diagnosen rinosinuit sedan 1997 (3). Major och Minor factors har identifierats men man kom tidigt att inse att definitionen hade en glidande innebörd vilken skulle komma att modifieras under tiden i takt med ny kunskap om sjukdomen. En ny Task Force Group som arbetar vidare med frågorna bildades 2002. Trots detta kan man idag konstatera att US Task Force misslyckats med att definiera etiologin (Stammlinger 2004, personligt meddelande).

Lund, et al. (4) konstaterar lakoniskt att "our inability to even agree the organisms responsible for the condition and our very shaky classification based on a temporal duration of symptoms ranging from >4–12 weeks, it is perhaps not surprising that we have had some difficulty in performing to the gold standard of clinical methodology".

Epidemiologi

På grund av beskriven begreppsförvirring i litteraturen är det svårt att erhålla säkra relevanta siffror. Att tillståndet är vanligt poängteras i samtliga artiklar. I en rapport från International Rhinosinusitis Advisory Board 1997 anges siffrorna 5–15 % i en tätortsbefolkning.

Slavin anger 1991, 31 miljoner (cirka 6 %) med sjukdomen i USA (5).

Bhattacharya (6) rapporterar i en prospektiv studie på trehundra-tjugotvå patienter med "kronisk sinuit" en läkemedelskostnad på 921 dollar/år, medelsjukfrånvaro på fem dagar/år och en årlig sjukdomskostnad per patient på 1539 dollar.

Anand 2004 (7) uppger en förekomst på 15 % i USA att jämföra med 12 % för hjärtsjukdomar, 19 % högt blodtryck och 28 % för lumbago. Andra studier (8, 9) anger 12 miljoner specialistbesök och 45 000 inläggningar per år. Studier av livskvaliteten visade att "HRLQ-scores" vid kronisk sinuit var jämförbara med KOL, hjärtsvikt och angina pectoris.

Chen et al. (10) finner genom stratifierade analyser av en befolkning på drygt 95 000 hushåll endast en prevalens av 3,4 % hos män respektive 5,7 % hos kvinnor. Man finner att amerikanska förhållanden varierar mellan hög frekvens i söder och mer "kanadensiska" mätvärden i norr. Rökning och allergi befanns vara predisponerande faktorer. Man påpekar också att frekvensen i amerikanska studier är avhängig av vårdnivå. Av siffror gällande antibiotikaanvändningen i Sverige får man känslan att vi ligger närmare de kanadensiska förhållandena.

Dingle, et al. (11) anger att 0,5 % (53 av 11 134 patienter) med "förkylning" utvecklade sinuit (underförstått akut bakteriell sinuit) med klinisk diagnostik. Wald, et al. (12) erhöll en frekvens på 5 % hos 83 stycken i en studie på barn.

I Sverige visade Olsson, et al. (13) i en enkätstudie att cirka 20 % angav någon form av näs/bihålebesvär

av ickeallergisk typ och här följer sig säkerligen olika diagnoser som rinosinuit, idiopatisk rinit och näspolypos. Berg, et al. (14) finner i ett material på 100 patienter en frekvens på 2 % purulent sekret (dock ej odling). Benningerguppen gör antagandet att barn har sex till åtta stycken och vuxna två till tre stycken ÖLI per år och i studier av Gwaltney (15) visade man att vid ÖLI det i stort sett alltid finns en slemhinne-svullnad i näs/bihålorna vid datortomografi talande för rinosinuit. I 90 % av dessa fall föreligger en virusinfektion vilket skulle innebära att vi har att göra med en billion fall i USA och omräknat upp mot 30 miljoner episoder av rinosinuit per år i Sverige.

Vid receptundersökningar har man fått fram att cirka 250 000 patienter årligen erhåller diagnosen akut sinuit. Samtliga patienter får i den undersökningen Pc-V vilket skulle innebära att alla dessa antas ha en bakteriell sinuit.

Spontanutläkningen-naturalförloppet är mindre diskuterat i litteraturen men har tidigare i läroböcker angivits så högt som cirka 75 %. I en analys av olika studier jämförande aktiv antibiotikabehandling och placebo från Gwaltney i år fann man i medeltal en utläkning i 57 % av fallen med placebo jämfört med 85 % i den antibiotikabehandlade gruppen (16). Stor spridning förelåg dock och i en av delstudierna var siffran 85 % även i placebogruppen. Axelsson, et al. (17) fann i likhet med flera andra av gruppen publicerade studier att alla patienter blev bra och konstaterar endast att gruppen som fick näsdroppar hade ett långsammare förlopp (se Figur).

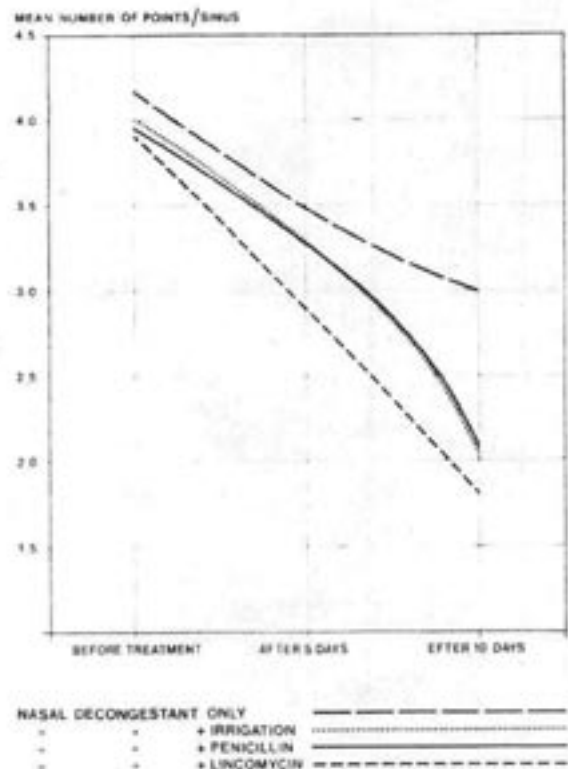


Fig. 1. Radiological gradation of the sinus state before and during treatment.

Malm, et al. (18) har föreslagit att begreppen ”akut” och ”kronisk” skulle utgå och att endast begreppet rinosinuit med tillägg av etiologi skulle användas. För att kunna studera förekomsten av rinosinuit och samtidigt dess genes kan ICD 10 appliceras i nuvarande form, dels med angivande av organ, vilken kan vara specifik med angivande av sinus, dels också som en underdiagnos med angivande av agens eller kopplad till andra tillstånd som immunbrist, hyperreaktivitet, dental genes, näspolypos etc.

Exempel:

J010-akut maxillarsinuit + B953 (Pneumokocker).

J019-akut sinuit ospec + B99 ospec.inf.

J322-kron etmoidit + J339 näspolyp el J451 salicylastma.

J322 + K053 parodontit utlöst maxillarsinuit.

Sammanfattningsvis finns det inte någon gemensam etiologi och ej heller en gemensam grund för diagnosen akut/kronisk, barn/vuxen rinosinuit. Det vi menar med begreppet är en samling av symtom med mer eller mindre god korrelation till olika undersökningsmetoder. Det viktiga med detta förhållningssätt är att terapi ej kan baseras på symtom, vilket hittills varit traditionen, utan skall baseras på etiologi. Hela vårt klassiska sätt att se på definitionen/diagnosen rinosinuit bör skifta fokus. Behandling skall ske på basen av vad som är nödvändigt att göra i en given situation för en viss patient med hänsyn till etiologin (säkerställd eller förmodad) till patientens symtom.

Referenser

1. Lund V. Infectious rhinosinuit in adults: classification, etiology and management. International Rhinosinus Advisory Board. Ear Nose Throat J 1997;76(12 Suppl):1–22.
2. Benninger. Adult chronic rhinosinuit: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129 (3 Suppl):1–32.
3. Report of the task force committee meeting, Alexandria, Virginia August 17 1996 Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:1–68.
4. Lund V. Evidence Surgery in Chronic Sinusitis. Acta Otolaryngol 2001;121:5–9.
5. Slavin RG. Management of sinusitis. J Am Geriatr Soc 1991;39:212–7.
6. Bhattacharyya N. The economic Burden and Symptom Manifestations of Chronic Rhinosinuit. American J of Rhinology 2003;(17 1):27–32.
7. Anand V. Epidemiology and economic impact of rhinosinuit. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:3–5.
8. Kaliner M, Osguthrope J, Fireman P, et al. Sinusitis: Bench to bedside. J Allergy Clin Immunol 1997;99:829–48.
9. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:104–9.
10. Chen Y, Dales R, Mei Lin. The epidemiology of chronic rhinosinuit in Canadians. The Laryngoscope 2003;113:1199–1205.
11. Dingle JH, Badger GF, Jordan WS. Illness in the home: a study of 25000 illnesses in a group of Cleveland families. Cleveland: The Press of Western Reserve University 1964.
12. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. Pediatrics 1991;87:129–33.
13. Olsson P, Berglund N, Bellander T. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, olfactory sense and smoking. Acta Otolaryngol 2003;123:75–8.
14. Berg O, Carenfelt C, Rystedt G, et al. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. Rhinology 1986;24:223–5.
15. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. N Eng J Med 1994;330:25–30.
16. Gwaltney JM, Wiesinger BA, Patrie J. Acute Community-Acquired Bacterial Sinusitis. The Value of Antimicrobial Treatment and the Natural History. CID 2004;38:227–33.
17. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis Acta Otolaryngol 1970;70:71–6.
18. Malm L, Kumlien J, Melén I, et al. Definition of sinusitis. In Aspects on Sinusitis, Lilly 1995.

Patofysiologi rinosinuit

Pontus Stierna

Introduktion

Rinosinuit är en vanlig diagnos som i det akuta skedet ofta inte kräver annat än symtomatisk behandling men ibland vidare utredning emot mer specifik terapi. Luftvägsvirus och bakterier påverkar individens lokala immunförsvar och kan bereda vägen för luftvägspatogener som därigenom kan orsaka sjukdom genom att kolonisera slemhinnan eller orsaka en infektion. Individens individuella immunologiska svarsmönster kommer att avgöra graden av inflammation samt rinosinuitens förlopp. Detta innebär i förlängningen att rinosinuiten kan vara utlöst och driven antingen av bakteriespecifika stimuli (framför allt akut skede) alternativt värdens eget svarsmönster på dessa (framför allt kroniskt skede). Exempel på detta senare är det långdragna förlopp som ofta ses vid rinosinuit hos patienter med hyperreaktiva slemhinnor alternativt har en

perenn allergisk sjukdom. Patogenesen vid akut och kronisk rinosinuit illustreras i Figur 1.

Akut rinosinuit

Bakterier har ej kunnat påvisas i näsans bihålor och dessa anses normalt vara i det närmaste sterila. De patofysiologiska skeenden som initieras vid rinosinuit är kopplade till en akut övre luftvägsinfektion orsakad av rino-, parainfluenza- eller influensavirus som ofta har kunnat isoleras från sinusaspirat vid akut sinuit. Både kliniska och epidemiologiska data har kunnat koppla virusförkylningar med en ökning av frekvensen rinosinuitdiagnoser. Även en okomplicerad rinovirusförkylning leder till infektion av både nässlemhinna och bihållemhinna vilket leder till slemhinnesvullnad, ökad sekretion samt ciliestas. Den akuta virusförkylningen

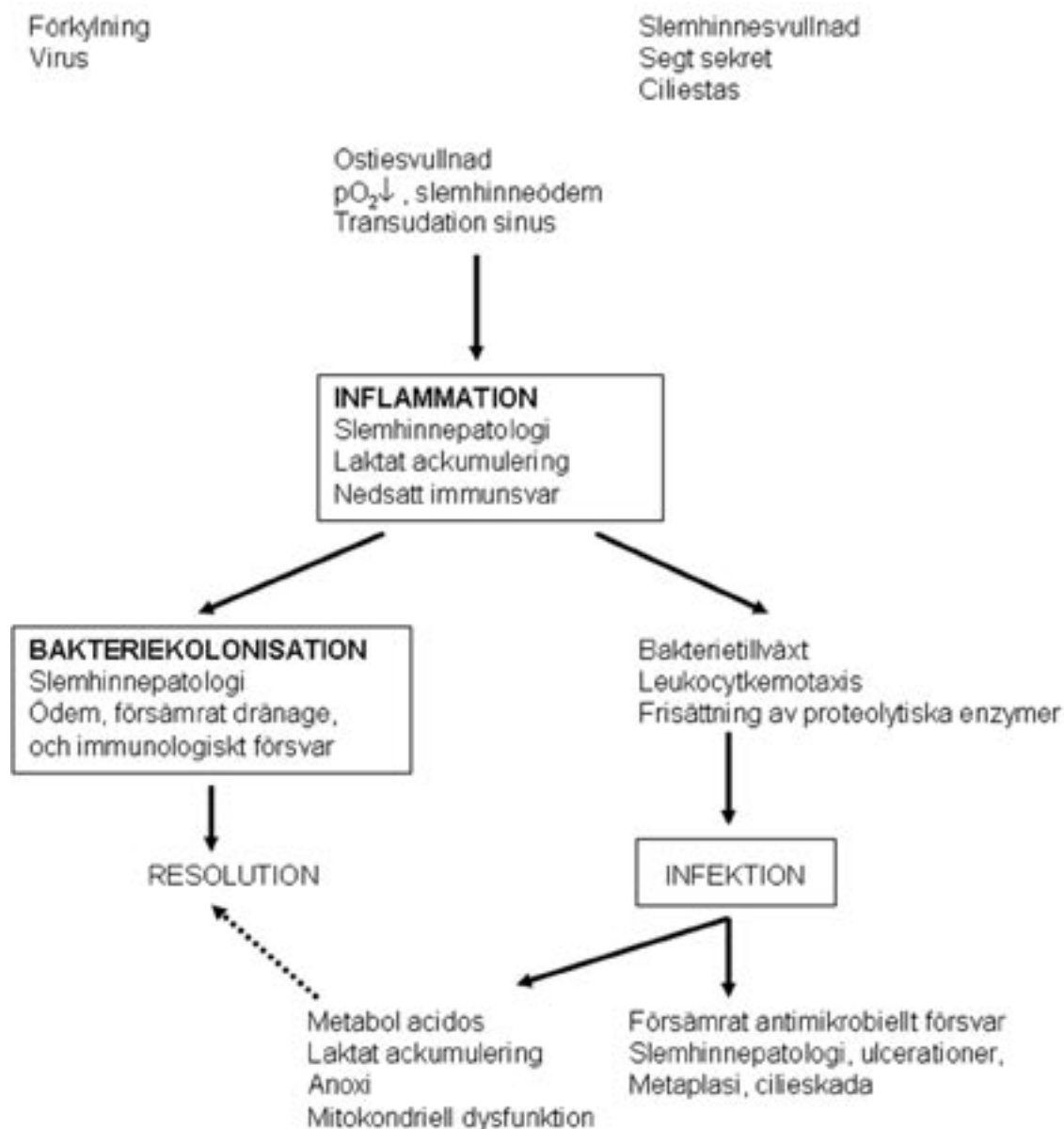
är som regel självbegränsande och läker utan sequele om inte bihåleostier påtagligt påverkas. Bihåleostiernas storlek har betydelse för slemhinnans gasutbyte och reducerad ostiediameter leder till sänkt syrgasspänning och anaerob metabolism i slemhinnan. Detta förstärker inflammationen samt leder till transudation i sinus. En serös sinuit har uppkommit. Värdfaktorer som i detta läge kan vara störda är lokalt immunologiskt försvar, sekretionsmekanismer, mukociliär clearance, neurogen balans samt specifik slemhinnepatologi. Detta leder ibland till att lokala luftvägspatogener orsakar en infektion vilket förvärrar lokalt värdförsvar ytterligare. Hos patienter med en bakomliggande slemhinnesjukdom såsom perenn allergisk rinit och hyperreaktivitet är den purulenta sinuiten något vanligare. Hos dessa patienter ses oftare en inflammatorisk cellbild lokalt i slemhinnan som är associerad med både varig infektion och "allergisk" inflammation. Det finns ingen tydlig slemhinnehistopatologi kopplad till specifika luftvägs-

mikrober i den kliniska situationen men en sådan kan däremot påvisas i djurmodeller. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* och streptokocker står för 92 % av alla bakterieisolat vid purulent sinuit. Vid punktion och odling från sinussekret kan motsvarande bakterier framodlas i cirka 70 % av fallen. Detta beror sannolikt på odlingsteknik, då nära 100 % av sinussekret är positiva vid specialfärgningar för bakterier. Polymikrobiella aspirat utgör cirka en fjärdedel av alla akuta fall av rinosinuit. Odlingar tagna ifrån mellersta näsgången i näskaviteten har ett lägre predektivt värde, cirka 70 %, och skall tolkas med försiktighet.

Kronisk rinosinuit

En del studier har lyckats påvisa bakteriell infektion med kvantitativ odling vid punktion i denna patientgrupp. Infektion har då kunnat visas hos cirka 30 % av fallen. Med känsligare metodik kan bakterier ofta påvisas hos nära nog samtliga patienter men bara i

Figur 1. Patogenes vid akut och kronisk rinosinuit.



en mängd som indikerar en bakteriell kolonisation. Anaeroba kan isoleras i mellan 25–93 % i denna patientgrupp. Detta beror sannolikt på skillnader i provtagnings- och odlingstekniker. Vanliga anaeroba bakterier inkluderar *Bacteriodes*, *Prevotella*, *Fusobakterier* och peptostreptokocker. För patienter som under årtal haft symptom på kronisk sinuit och t.ex. genomgått upprepade antibiotikakurer samt operationer kan gramnegativa bakterier såsom *Pseudomonas aureginosa* samt *S. aureus* ofta påvisas. Det varierande spektrum av bakterier som kan påvisas vid kronisk sinuit talar för en kolonisation av bakterier som driver den lokala inflammationen och slemhinneskadan som karakteriserar kronisk sinuit. Vid förkylningsexacerbation av kroniska rinosinuitsymtom påvisas dock oftast samma luftvägspatogener som vid akut sinuit. Även vid näspolypos kan ofta dessa patogener påvisas i bihålor även om exacerbationsfrekvensen och symptom-mönstret ser annorlunda ut. Flera aktuella studier har även fört fram lokal svampkolonisation med ökat lokalt specifikt T-cellsvar och denna sensitisering har kunnat kopplas till rinosinuit, näspolypos och astma. Även lokal kolonisation av nässlemhinnan med *S. aureus* har kunnat kopplas till näspolypossjukdomen och kronisk sinuit. Kliniska data talar för att denna kolonisation, via superantigenmekanismer, skulle kunna förstärka inflammationen med liknande mekanismer som påvisats vid atopisk dermatit. Behandlingsstrategier riktade både mot koloniserande mikrober respektive avvikande immunsvår i form av steroider provas för närvarande i kliniska studier.

Slutsats

Rinosinuit kan uppkomma som följd av en förkylning och är något vanligare hos patienter med en bakgrundsslemhinnesjukdom såsom hyperreaktivitet, perenn rinit. Den purulenta infektiösa rinosinuiten är relativt sällsynt i förhållande till förkylningsfrekvensen. Vid akut sinuit är sambandet mellan patogener, bakteriologi och slemhinneskada relativt välkarakteriserat. De bakterier man finner vid kronisk sinuit inkluderar mikroorganismer påvisade vid akut sinuit med tillägg av anaeroba och ibland gramnegativa bakterier. Kolonisation av specifika fungi och bakterier

har föreslagits vara av betydelse framför allt vid näspolypos/rinosinuit genom att inducera ett avvikande lokalt immunsvår och därmed förstärka kronisiteten av tillståndet. Grundläggande behandlingsstrategi är att återställa ostiefunktion, reducera lokal inflammation – slemhinneskada samt behandla eventuell bakteriell infektion.

Referenser

Allmänna

1. Stierna P, Jannert M (eds). Current opinions in the pathogenesis of sinusitis. The importance of local inflammatory response and ostial patency. Proceedings of a Workshop, Lund, Sweden August 27, 1993. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1994;515:1–64.
2. Stierna P. Sinus disease, physiology, mucociliary clearance, neural control. In: Sinus disease, current and endoscopic management, editor Kennedy D., W.B. Saunders Company, 2001:35–46.
3. Borts MR, Slavin RG. Sinusitis and asthma. Clin Allergy Immunol. In: Sinusitis. Pathophysiology and Treatment. Marcel Dekker, Inc 1994:159–74.
4. Winther B, Gwaltney JM. Microbiology of sinusitis. In: Diseases of the Sinuses. Diagnosis and Management. Kennedy D, Bolger WE, Zinreich SJ. BC Decker Inc Hamilton, London 2001:77–84.

Förkylningar, virus

1. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. N Engl J Med 1994;330:25–30.
2. Osur SL. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: review. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89(6):553–60.
3. Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, et al. Sinusitis in the common cold. J Allergy Clin Immunol 1998;102(3):403–8.
4. Turner BW, Cail WS, Hendly JO, et al. Physiologic abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds. J Allergy Clin Immunol 1992;90(3):474–8.
5. Van Bentem JJ, KleinJan A, Neijens HJ, et al. Prolonged nasal eosinophilia in allergic patients after common cold. Allergy 2001;56(10):949–56.

Kronisk sinuit, bakteriologi

1. Winther B, Vickery CL, Gross CW, et al. Microbiology of the maxillary sinus in adults with chronic sinus disease. Am J Rhinol 1996;10:347–50.
2. Bolger WE. Gram-negative sinusitis: an emerging clinical entity? Am J Rhinol 1994;8:279–84.

Diagnostik av akut rinosinuit

Jan Kumlien, Sigvard Mølsted

Objektiva referensmetoder

Punktion påvisar sekret i sinus maxillaris; frågeställningen är ”purulent inflammation i sinus maxillaris” vilket talar för bakteriell rinosinuit. Men punktion utesluter inte t.ex. dental sinuit eller sekundär sinuit till följd av t.ex. polypos, tumör i etmoidale. Klart sekret vid viros kan ge ekon vid ultraljud och vätskenivåer på röntgen/CT. Patienter med underliggande sjukdomar kan också ha vätskenivå på röntgen/ultraljud, sjukdomar som förhoppningsvis fångas med anamnes. En frågeställning är om en virusinfektion kan ge purulent sekret. Genom att odla på aspirat (ej på utspolat sekret) kan etiologin till en bakteriell infektion ofta, men ej alltid påvisas. Indirekt kan viss ytterligare information erhållas, t.ex. påvisas anaeroba oftare vid dentala infektioner och stafylokocker förekommer ofta vid tumörer och tandinfektioner. Pseudomonas bör föranleda misstanke på cystisk fibros speciellt om patienten är ett barn.

Röntgen/CT påvisar sekret/slemhinnesvullnad i samtliga sinus, oberoende av etiologi. CT är bättre än slätröntgen men är frågeställningen begränsad till sinus frontalis, maxillaris eller sfenoidalis är slätröntgen acceptabel. En viktig aspekt är att information om sinus som erhållits vid skullröntgen måste betraktas med stor försiktighet då CT dels normalt ej täcker sinus utan endast partier av de övre delarna, dels normalt utföres med ett så kallat mjukdelsfönster (för att avbilda hjärnan) vilket nära nog omöjliggör adekvat bedömning av sinus. Diagnosen rinosinuit, akut sinuit, kronisk sinuit är ej röntgenologisk. Etiologin till ett fynd på röntgen/CT måste grundas på andra kriterier.

Ultraljud påvisar sekret/slemhinnesvullnad i sinus maxillaris och frontalis. Många författare anser sig ha hjälp av ultraljud men dels är endast patologi i sinus maxillaris och frontalis bedömbara, dels får man ingen information om etiologi.

Utfall i praxis av ultraljud och röntgen i jämförelse med punktion

Varonen, et al. gör en metaanalys och tillämpar ett speciellt utformat dataprogram för att analysera kliniska artiklar där dels ultraljud/punktion jämför dels röntgen/punktion jämförs. Beroende på vilken av de studerade författarna man tror sig kunna hänföra sig till i klinisk praxis, varierar sensitivitet och specificitet mellan 0,55–0,95 respektive 0,05–0,55 (ultraljud) och 0,6–0,95 respektive 0,05–0,45 (röntgen).

Vilka samband finns mellan anamnes, kliniska fynd och fynd av akut (purulent) rinosinuit med objektiva diagnostiska metoder?

En bred sökning efter studier av symtom och kliniska fynd vid akut rinosinuit samt av akut maxillarsinuit, frontalsinuit, etmoidit och pansinuit gjordes. Endast ett fåtal studier berörde kliniska tecken och fynd i relation till accepterade objektiva referensmetoder. Golden standard för diagnostik av akut maxillarsinuit är punktion och undersökning av sekret, men denna metod har praktiska nackdelar i vanlig klinisk verksamhet. Andra tillgängliga metoder är ultraljud, slätröntgen eller CT. Alla dessa andra metoder har för och nackdelar men har i studiemiljön visat acceptabel överensstämmelse med resultat från punktion. Av dessa icke-invasiva metoder skulle ultraljud kunna användas på vårdcentral. Få vårdcentraler har tillgång till röntgen och dessa metoder kan pga. strålning, direkta och indirekta kostnader inte försvaras som screeningmetod. Endoskop för undersökning av näskaviteten är inte rutinutrustning vid vårdcentral.

Målsättningen med litteratursökningen var att identifiera symtom eller kliniska tecken som ensamma eller i kombination skulle kunna användas i rutinsjukvården för att öka säkerheten i den kliniska diagnostiken av akut rinosinuit eller akut purulent maxillarsinuit.

Fyra studier av god kvalitet hittades från primärvården (1,2,3,4) och två från specialistvården (5, 6) där anamnestiska och kliniska parametrar jämfördes med utfallet av en accepterad referensmetod. Ytterligare en studie från primärvården (7) och en från ÖNH-mottagning (8) har tagits med i genomgången, med data som kan ha visst intresse.

Studier från primärvård

Williams, 1992 (1)

Amerikansk studie av 247 män, medelålder 50 år, med mindre än tre månaders symtom. Man registrerade 16 anamnesuppgifter, fem fysikaliska fynd, läkarbedömning av sannolikhet att patienten hade sinuit och jämförde med slätröntgen. Av 247 inkluderade bedömdes 152 inte ha sinuit och 95 (38 %) ha maxillarsinuit, varav 49 hade slemhinnesvullnad >5mm, elva hade heltät bihåla och 35 vätskenivå.

Oberoende variabler som korrelerade till röntgenologisk sinuit var tandsmärta (OR 2,9), purulent snuva (läkarus, OR 2,9), transillumination (OR 2,8), dålig effekt av avsvällande (OR 2,4) samt färgad snuva (anamnes). Alla dessa hade hög sensitivitet men också låg specificitet. Om alla fem parametrarna förelåg var sannolikheten för sinuit 92 %, fyra parametrar 81 %, tre parametrar 63 %, två parametrar 40 %, en parameter 21 % och inga av dessa parametrar 9 %. Läkaren fick också göra en sammanvägd bedömning om han ansåg att patienten hade bakteriell sinuit. Likelihood Ratio var 4,7 när han bedömde sannolikheten för hög, 1,4 för en mellangrupp och 0,4 för bedömning- en låg sannolikhet.

Van Duijn, 1992 (2)

Holländsk studie i general practice av en listad totalpopulation i ett geografiskt område. GP:s inkluderade patienter med klinisk diagnos akut maxillarsinuit, 400 patienter, 441 episoder, två tredjedelar kvinnor. Anamnes (21 symtom) och kliniska undersökningsfynd (15 tecken) jämfördes med ultrasonografi, som visade en frontalsinuit och 211 (110 bilaterala) maxillarsinuit.

Tolv symtom och fynd var associerade med ultraljudsfynd. Studien fann att fem oberoende variabler hade korrelation med ultraljudsfynd, anamnes på förkylning, purulent snuva, smärta vid framåtböjning, ensidig frontal smärta och tandsmärta (Tabell I). Om dessa fem oberoende variabler viktades i enlighet med deras koefficienter vid den logistiska regressionen skulle andelen korrekta diagnoser öka från 45 % till 55 % vid den kliniska diagnostiken, 20 % bli felaktiga och 25 % skulle fortfarande kvarstå som osäkra.

Hansen JG, 1995 (3)

Av 282 möjliga inkluderades 174 patienter, två tredjedelar kvinnor, 18–65 år, medelålder 35 år, som av allmänpraktiker bedömdes ha maxillarsinuit. Symtom (11), kliniska parametrar (6) och blodprover (SR, CRP) jämfördes med punktionsfynd (positivt fynd = purulent eller mukopurulent) efter att CT utförts. Av 174 CT var 112 (70 %) positiva (vätska, heltät eller slemhinnesvullnad >5) varav 92 hade positivt punktionsfynd. Åttiotvå patienter hade negativa fynd på purulent maxillarsinuit.

Fem parametrar var signifikant associerade med purulent sinuit, ensidig smärta, tandsmärta, fyndet ensidig maxillarömhets samt förhöjd SR och CRP. Endast CRP (>10) och SR (>10 för män, >20 för kvinnor) var oberoende korrelerat till purulent sinuit. Kombinationen CRP och SR hade sensitivitet 0,82; specificitet 0,57; PPV 0,68 och NPV 0,74. I studien ingick 83 patienter vilka enligt undersökningen hade sinuit men som inte med SR som kriterium skulle få behandling. Men vid hög SR förelåg med stor sannolikhet purulent infektion. Om beräkningarna baserades på odlingsfynd erhöles samma resultat (22 % negativ odling).

Lindbäck M, 1996 (4)

Av 357 möjliga, inkluderades 201 patienter, med klinisk diagnos akut sinuit (<1 månads anamnes) och av allmänläkare ansedda i behov av antibiotika. Två tredjedelar var kvinnor och medelåldern var 38 år. Symtom (17), kliniska fynd (10) och blodprover (SR, CRP och vita) jämfördes med CT av alla sinus.

CT visade 74 negativa (negativ eller >4 mm slemhinnesvullnad) och 127 positiva (heltät sinus eller vätskenivå) varav 84 var maxillarsinuit och 43 övriga (18 frontal).

Nio variabler, varav sju symtom och två kliniska fynd var signifikant associerade med CT-fynd (föregående förkylning, smärta vid framåtböjning, purulent snuva, nasal röst, hyposmi/anosmi, ensidig frontal smärta, dubbelinsjuknande, svullen nässlemhinna och purulent var i cavum nasi). Av dessa nio var fyra oberoende variabler korrelerade till CT-fynd, purulent cavum nasi (läkare) (OR 7,3; p<0,0001), purulent snuva (OR 3,5; p<0,006), dubbelinsjuknande (OR 2,8; p<0,006) och SR >10 (OR 2,1; p<0,049).

Om tre av fyra oberoende variabler fanns skulle specificiteten vara 0,81 och sensitiviteten 0,66 att prediktera sinuitis.

Studier från ÖNH-mottagning

Axelsson A, 1976 (5)

Etthundrasextiofyra konsekutiva obehandlade patienter inkluderades på patient eller ÖNH-läkarmisstänke på maxillarsinuit. Sextionio anamnestiska frågor samt klinisk undersökning jämfördes med minst fyra projektioner på röntgen. Röntgenfynd poängsattes, 60 hade 0 p, 44 hade 1–3 p och 60 4–6 p. Signifikanta symtom var föregående ÖLI, sjukdomskänsla, feber >38°, hosta, snuva och smärta vid tuggning samt purulent nässektret subjektivt eller som läkar-tecken. Tidigare sinuit, subjektiv illaluktande doft i näsan och frontal smärta var negativt korrelerat till röntgenfynd. Flertalet insamlade uppgifter fanns oftare eller lika ofta hos patienter med normal röntgen. Läkaren hade god förmåga att prediktera normal röntgen (0 poäng).

Berg O, 1988 (6)

Av 164 patienter, på akutmottagningen med symtom från sinusområdet, <3 mån, med eller utan antibiotikabehandling; 155 inkluderades, 62 % kvinnor, medelålder 38 år. Åtta symtom och tre tecken jämfördes med röntgen och punktion. Cirka 40 % hade fått antibiotika sista två veckorna. Punktion visade empyem hos 68 patienter, 87 var negativa. Purulent flöde från meatus var patognomont för empyem, men ovanligt (n=4,6 % av empyem), och högt prediktivt värde (0,91) hade uttalad kakosmi (17 % av empyem). Prediktiva värdet för ensidig smärta (0,41), ensidig varig snuva (0,50) och bilateral varig snuva (0,15) samt fynd av var i näsan, uni- eller bilateralt (0,17). SR >12 hade PPV på 0,33. Om tre av fyra (ensidig

smärta, purulent snuva/ensidigt, bilateral purulent snuva och fynd av varig snuva i näsan kombinerades, skulle sensitivitet bli 81 % och specificitet bli 86 %. Om två symtom (ensidig snuva och ensidig smärta) kombinerades med förhöjd SR > 12 skulle två av tre parametrar ge sensitivitet 79 % och specificitet 83 %.

Andra studier

Primärvård: Varonen H, 2003 (7)

Ettthundrafemtio patienter, 70 % kvinnor, medelålder 40, inkluderades i allmänpraktik på läkarmisstanke om akut sinuit. Symtom (12) och kliniska tecken (3) jämfördes med fynd av ultraljud hos 148 patienter och dessutom med röntgen hos 32 patienter. Av 148 patienter bedömdes 74 ha maxillarsinuit på ultraljud. Tretton av 32 hade akut maxillarsinuit vid röntgenundersökning. Av patienterna hade 78 % längre sjukhistoria än fem dagar. Likelihood Ratio för symtom var nära ett i jämförelse med röntgen, och totalantalet symtom var likartade i grupp med sinuit och utan sinuit (8,0 respektive 8,2). Inga signifikanser erhöles/beräknades för ultraljud pga. låg specificitet.

ÖNH: Lacroix JS, 2002 (8)

Tvåhundra sextiofem patienter, 52 % kvinnor, som sökte för förkylning/akut sinuit inkluderades, <4 veckors anamnes, M fyra dagar, på ÖNH-klinik. Tjugoen symtom, kliniska fynd och röntgenfynd (heltät, vätskenivå eller slemhinnesvullnad > 10 mm) jämfördes med endoskopiskt guidad odling från nasofarynx. Oberoende prediktorer för fynd av bakterier i NPH var ansiktssmärta (OR 1,86) färgad snuva (OR 2,52) och fynd på röntgen (OR 2,61).

Diskussion

Av de sammanlagt fem primärvårdsstudierna inkluderades patienterna i fyra studier av allmänläkare pga. klinisk misstanke om akut maxillarsinuit (2,3,4,7), och i en studie pga. patientmisstanke på akut sinuit (1). I de tre ÖNH-studierna skedde inklusionen i huvudsak på patientmisstanke, ett antal patienter exkluderades därefter av läkaren (5,6,8). Patienterna hade därför oftast vid inklusionen en stor mängd symtom och även kliniska fynd som man enligt läroböcker och praxis kunnat relatera till akut sinuit. I de flesta studierna hade cirka 50 % av inkluderade patienter sinuit enligt använd referensmetod. I studien av Berg ingick patienter med upp till tre månaders symtomduration och 40 % av patienterna hade fått antibiotika nyligen. Olika referensmetoder användes: Hansen och Berg hade punktionsfynd efter CT-screening eller röntgen, Lindbäck har CT (inkluderande alla sinuslokaler), Williams och Axelsson har röntgen av maxillarsinus, Varonen och van Duijn ultraljud (maxillarsinus). Metoderna innebär olika säkerhet i jämförelse med golden standard, punktion/aspiration från sinus. I flera av studierna var patienter med olika grundsjukdomar (ex. kollagenos, immunosuppressiv behandling,

graviditet) exkluderade. Förhållandet är inte unikt men visar på ett antal patientgrupper vilka har sinuit och där etiologin kanske var/blivit klarlagd, hade man fortsatt undersökningen. Många studier utföres på detta sätt och alla har därmed uteslutit de grupper i studien hos vilka diagnosen varit klar men inkluderar de patienter vars sinuit saknar känd etiologi.

Fyra av primärvårdsstudierna (1,2,3,4) har tidigare sammanställts i en review (9).

Klinisk diagnostik i relation till referensmetod

Många symtom (ensidig smärta, purulent snuva, dubbelinsjuknande, smärta tänder eller ansikte, sjukdomskänsla, anosmi, kakosmi) och många fynd (ömhet, purulent sekret i näskavitet, SR, CRP) var associerat till sinuitfynd, men symtomen var också vanliga i gruppen utan påvisad sinuit. Detta gjorde att faktorer som var oberoende associerade till diagnosen akut sinuit var få och dessutom gav olika studier olika resultat, vilket kan bero på olikheter i patienturval, vald referensmetod, i hur symtom och kliniska fynd definierats.

Symtom är svåra att objektivisera, olika "symtom-scores", med VAS etc. har använts i försök att värdera dessa. Svårigheten med detta visas i ett arbete av Walker och White (14). Av Figur 1 framgår ett betydande överlapp i symtom mellan "friska" och "sjuka", de senare med "kronisk rinit".

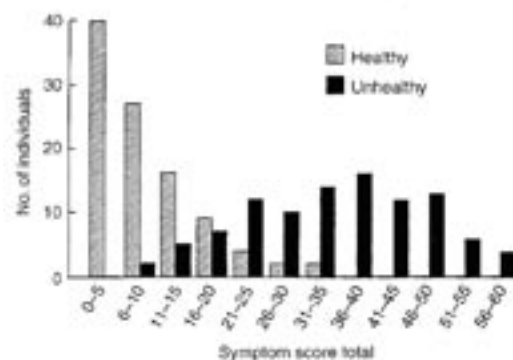


Figure 1. Range of total symptom scores using the ICSD symptom scores system, comparing scores obtained from 100 healthy subjects with scores from 100 rhinosinuitis patients.

I tre studier var purulent snuva, fynd av purulent sekretion i näskavitetet och förhöjd SR associerat med referensmetoden. I två studier framkom smärta i tänder respektive ensidighet och i en studie framkom smärta i ansiktet. I vardera studien framkom dubbelinsjuknande respektive brist på effekt av avsvällande, men var inte studerat i övriga studier. Värdet av CRP undersöktes i två studier, varav en fann klart samband med referensmetoden. Uttalad kakosmi var ovanligt fynd men hade högt prediktivt värde i en studie, patientupplevd illaluktande doft var dock negativt korrelerat i en annan. Två studier visade negativ korrelation till anamnesuppgift om tidigare sinuiter, liksom till sinus ömhet. Ovanliga fynd var vargata vid meatus vid inspektion, som anses närmast patogno-

mont för diagnosen.

De positiva utfallen är ofta redovisade men de negativa diskuteras sällan. I flera artiklar användes flera diagnosmetoder men alla möjliga jämförelser redovisas icke (7,10).

I en review (10) med genomgång av vetenskapliga krav på undersökningar och analys av publicerade artiklar diskuteras flera av de arbeten redovisade här. Frågan om vad som är nödvändigt att behandla diskuteras. Man konstaterar att med en prevalens 90–98 % för virussinuit och en prevalens för akut bakteriell sinuit på 2–10 % är sannolikheten för korrekt diagnos av akut bakteriell sinuit mycket liten. Poolade data talar för spontanregress i placebogrupporna mellan 37–85 %.

Relation till positiv odling från sinuspirat

I Hansens studie, förändrades inte resultatet om man istället för aspiratets utseende använde odling som referensmetod.

I reviews har betydelsen av sjukdomstidens längd tagits upp, där man anger att vid <7 dagar är bakteriell infektion ovanlig (11), i en annan föreslås tio dagar (12). Ingen av studierna har rapporterat antalet dagar med symtom som en faktor, men i Lindbäcks review anges att data finns och att tiden sju dagar kunde dåligt diskriminera mellan negativ och positiv CT-undersökning. Förhöjd CRP har visats ha korrelation till NPH-odlingsfynd (streptokocker, pneumokocker), men inte till *H. influenzae*, vid röntgenverifierad akut maxillarsinuit (13). Det förtjänar att påpeka att CRP i normalfallet vid övre luftvägsinfektioner har normaliserats efter tio dagar, varför tidpunkten när detta prov tas påverkar tolkningen av denna parameter.

OR och LR i relation till klinisk användbarhet

För att en parameter skall vara kliniskt värdefull bör Odd Ratio (OR) uppnå ett värde över fem, vilket i de diskuterade studierna endast uppnåddes av fyndet pus i näshålan (OR=7,3) vid främre rinoskopi (9). Eftersom flertalet inkluderade studier redovisat data även beräknat som Likelihood Ratio (LR) användes detta för jämförelse i Tabell I. Likelihood Ratio bör för att vara kliniskt värdefull uppnå ett värde över tre.

Sammanfattande bedömning

Inkluderade studier visade att symtom och kliniska undersökningsfynd inte säkert kan prediktera en akut rinosinuit eller utesluta diagnosen (Tabell I). Sensitiviteten för att prediktera akut sinuit för olika parametrar var ofta hög, men specificiteten var ofta låg. Sammantaget gav studierna ingen säker algoritm för

klinisk diagnos av akut rinosinuit. Två studier hittade ingen vägledning alls i anamnes eller kliniska undersökningsfynd. Vargata vid inspektion av ostium eller epifarynx talar för bakteriell sinuit, men är ett ovanligt fynd. Fynd av purulent sekret i cavum nasi vid undersökning kan ge vägledning, men anamnestiska fynd som purulent snuva, dubbelinsjuknande, ensidig smärta i tänder eller ansikte tillför var för sig förvånansvärt lite till att nå en säkrare behandlingsdiagnos. Om SR eller CRP är förhöjda efter >7–10 dagars anamnes på övre luftvägsinfektion kan detta ge stöd för purulent rinosinuit, men motsatsen utesluter inte purulent rinosinuit. Om flera symtom och kliniska fynd förekommer samtidigt ökar det positiva prediktiva värdet för diagnosen bakteriell sinuit.

Referenser

1. Williams JW, Simel D, Roberts L, et al. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Int Med* 1992;117:705–10.
2. Van Duijn NP, Brouwer HJ, Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography. *BMJ* 1992;305:684–7.
3. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, et al. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound and radiography. *Rhinology* 2000;41:37–43.
4. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen LH. Use of symptoms, signs and blood tests to diagnose acute sinus infection in primary care: Comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996;28:183–8.
5. Hansen JG, Schmidt H, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233–6.
6. Axelsson A, Runze U. Symptoms and signs of Acute Maxillary Sinusitis. *ORL* 1976;38:298–308.
7. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105:343–9.
8. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2002;122:192–6.
9. Lindbaek M, Hjortdahl P. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice – a review. *British J Gen Pract* 2002;52:491–5.
10. Galtney J M, Wiesinger B A, Patrie J T. Acute Community-Acquired Bacterial Sinusitis: The Value of Antimicrobial Treatment and the Natural History. *CID* 2004;38:227–33
11. Lindbaek M. Acute sinusitis. Guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 2004;64:805–19.
12. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:1–32.
13. Savolainen S, Jousimies-Somer H, Karjalainen J, et al. Do simple laboratory tests help in etiologic diagnosis in acute maxillary sinusitis? *Acta Otolaryngol* 1997;529:144–7.
14. Walker F.D.L, White P.S. Sinus symptom scores: what is the range in healthy individuals? *Clin Otolaryngol* 2000;25:482–4.

Tabell 1. Sammanfattande tabell av gemensamma variabler som undersökts. 0=ingen korrelation, ej us=inte undersökts, - svårbedömt. För övrigt se text (delvis taget från referens 9). OR= Odds Ratio, LR=Likelihood Ratio.

	Hansen, 1995	Lindbäck, 1996	Williams, 1992	Van Duijn, 1992	Varonen, 2003	Axelsson, 1976	Berg, 1988
PLATS	Primärvård	Primärvård	Primärvård	Primärvård	Primärvård	ÖNH	ÖNH
Inklusionskriterium	Läkare misstänkte	Läkare misstänkte	Patient misstänkte	Läkare misstänkte	Läkare misstänkte	Patient el läkare misstänkte	Symtom från sinus <3 mån
% män	30	32	100	31	30	30	28 %
Andel med sinuit	89/168	123/201	88/247	212/400	74/150	44+60/164	68/155
Referensmetod	Punktion (CT-maxillarsinus)	CT sinus	Röntgen	Ultraljud	Ultralj 148 (74) Rtg 32 (13pos)	Röntgen poäng	Röntgen Punktion
Antal episoder	174	201	247	441	32 alt 148	164	155
Samband	Oberoende variabler (OR)	Oberoende variabler (LR)	Oberoende variabler (LR)	Oberoende variabler (LR)	(Univariate LR) jmf rtg	Frekvens vid neg rtg/pos rtg	Positivt prediktivt värde
Symtom							
Purulent snuva	0	1,5	1,5	1,9	Ej us	44-75 %	0,15
Smärta tänder	0	0	2,5	2,1	(1,5)	0	Ej us
Började med öli	0	0	0	1,4	Ej us	67-90 %	Ej us
Dubbelinsjuknande	Ej us	2,1	Ej us	Ej us	(0)	Ej us	Ej us
Ensidig smärta	0	-	Ej us	1,8	(1,2)	-	0,41*
Ensidig snuva	Ej us	-	Ej us	Ej us-	Ej us	-	0,5*
Ingen effekt av avsväljande	Ej us	Ej us	2,1	Ej us	Ej us	Ej us	Ej us
Us fynd: Purulent sekret i näsan	0	5,5	2,1	0	(1,1)	18-50 %	0,17
Smärta vid framåtböjning	0	0	0	1,6	Ej us	0	
Transillumination	Ej us	Ej us	1,6	Ej us	Ej us	Ej us	
SR >10/20	2,9	1,7	Ej us	Ej us	Ej us	Ej us	SR >12, 0,33*
CRP >10	1,8	0	Ej us	Ej us	Ej us	Ej us	Ej us
PPV	0,68 (2 av 2)	0,86 (3 av 4)	0,80 (4 av 5)	- ej angiven	-	-	*2/3, Sens 79 %
NPV	0,74	0,53	0,66	- ej angiven	-	-	Spec 83 %

Mikrobiologi och antibiotikaresistens vid rinosinuit

Mats Kalin, Charlotta Edlund

Slemhinnesvullnad i bihålorna förekommer ofta i anslutning till infektion med olika luftvägsvirus (1). Ciliedysfunktion och förträngning av ostier är vanligt. Förkylning är alltså i själva verket en viral rinosinuit (2). Antagligen föregår virusinfektion bakteriell rinosinuit i de flesta fall. Med tanke på målsättningen i dels denna workshop med sikte på optimering av läkemedelsbehandling, och dels i mitt föredrag med tonvikt på identifiering av adekvat antimikrobiell behandling vid rinosinuit, kommer virus roll i sammanhanget inte att beröras mer.

Bakterier koloniserar ofta näsa och nasofarynx. Vid dysfunktion av försvarsmekanismerna i samband med virusinfektion kan koloniserande bakterier etablera sig i sinus (2–3). Miljön gynnar tillväxt av bakterierna och klinisk sinuit kan uppkomma. Bakterietalen är ofta höga, cirka 10^7 bakt/mL. Infektionen leder till uttalad destruktion av cilieförande celler och läkning kräver adekvat behandling samt tar avsevärd tid. Hur extensiv behandling som krävs varierar. Gwaltney et al. rekommenderar att man täcker in *S. pneumoniae*, *H. influenzae* och även *M. catarrhalis* (4), men bredare behandling än PcV eller amoxicillin förefaller inte ge förbättrad utläkningsgrad (5–6), medan antibiotika verkar vara bättre än placebo (4).

Etiologisk diagnos kan erhållas genom punktion av sinus maxillaris. En positiv bakterieodling erhålles i ungefär 60 % av de fall som bedöms som sannolikt bakteriella på andra grunder (3). *Mycoplasma pneumoniae* och *Chlamydia pneumoniae* antas kunna svara för en del fall, men betydelsen av dessa agens är oklar. Falskt negativ odling förekommer säkert som vid odling från mediaotit, abscesser, pleura mm. då upp till flera tiotal procent blir falskt negativa.

Anledningen är troligen att man odlar från pus innehållande mest döda vita blodkroppar och döda bakterier, men få eller inga levande bakterier.

Det är inte möjligt att med sinuscopy komma in i maxillarsinus (7), men riktad odling via fiberoptisk endoskopi från sinus-ostieregionen innanför mellersta näsmusslan ger god överensstämmelse med odling från sinussekret (8). Punktion av andra sinus innebär mer avancerade rinologiska åtgärder. Korrelation mellan nasofarynxfloran och etiologiskt agens vid akut sinuit är begränsad och nasofarynxodling har därför ingen säkerställd plats för diagnostik vid denna diagnos.

Tabell I visar den relativa betydelsen av olika bakteriella agens vid akut samhällsförvärd bakteriell sinuit enligt resultat erhållna med sinuspunktion (2,7). Den relativa betydelsen av olika bakteriespecies har varit väsentligen konstant i minst 50 år och det föreligger heller inga påtagliga skillnader mellan Amerika och Europa. *S. pneumoniae* och *H. influenzae* dominerar och förekommer ibland tillsammans. Totalt svarar dessa två species för cirka 60 % av alla fall både hos barn och vuxna. *M. catarrhalis* förekommer särskilt ofta hos barn, medan alfastreptokocker och anaeroba bakterier oftare isoleras från vuxna patienter med sinuit. Anaeroba bakterier förekommer framför allt vid infektioner utgångna från tandrotspetsar och representerar då en rent bakteriell infektion med annan patogenes än vid rinosinuit och har alltså mindre relevans för handläggningen av denna åkomma. Infektion med andra Gramnegativa bakterier är ovanligt; högre frekvens har rapporterats i enstaka amerikanska studier, men i merparten studier svarar de för mindre än 5 %.

Tabell I. Relativ betydelse av olika bakterier vid akut bakteriell sinuit hos vuxna (9 studier) och barn (1), baserade på sinuspunktion.

	Genomsnittlig relativ andel hos vuxna %	Range, vuxna %	Relativ andel hos barn %
<i>S. pneumoniae</i>	31	20–35	36
<i>H. influenzae</i>	21	6–26	23
<i>S. pneumoniae</i> och <i>H. influenzae</i>	5	1–9	
Alfa-streptokocker	9	3–19	
<i>M. catarrhalis</i>	8	2–10	19
Anaeroba bakterier	6	0–10	
<i>S. aureus</i>	4	0–8	
<i>S. pyogenes</i>	2	1–3	2
Gramneg bakterier	9	0–24	2

Gwaltney I Mandell

Antibiotikaresistens hos luftvägsbakterier

Pneumokocker

Penicillinresistens hos pneumokocker har uppkommit genom att bakterierna förvärvat genfragment från närbesläktade alfastreptokocker. Via så kallad naturlig transformation och under inverkan av ett stort antibiotiketryck har pneumokocker med gener kodande för förändrade PBP (penicillinbindande proteiner) fått en avgörande överlevnadsfördel. De pneumokockstammar som uppstår genom förvärv av enstaka genfragment från andra streptokocker kan

ha en känslighet för penicillin som är 10–100 gånger lägre än den naturliga med MIC-värden på 0,12–1,0 mg/L. Sådana stammar förefaller ha uppkommit så gott som överallt i världen, men med mycket olika frekvens. På vissa platser med särskilt stort antibiotiketryck har pneumokocker med mycket starkt förändrade PBP och MIC-värden för penicillin på upp till 16 mg/L uppkommit. Stammar med MIC > 2–4 mg/L är dock ovanliga och i Sverige och Norge förekommer framför allt stammar med MIC 0,1–1 mg/L (8–9). I Sverige och Norge uppvisar 3–6 % av isolerade pneumokockstammar nedsatt känslighet för penicillin med MIC-värden på 0,1–1,0 mg/L (Tabell II).

Tabell II. Resistensläget hos luftvägspatogener i Sverige 2002 Norge (för *H. influenzae* och *M. catarrhalis* 2001), procentuell andel som är resistent. Siffrorna är genomsnittliga, ganska stora variationer kan förekomma. "R" de flesta stammarna är resistent. "S" nästan alla stammar är känsliga.

	Grupp A-streptokocker	Pneumokocker	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Penicillin	0	3–6#	13#	R	R
Amoxicillin	0	3–#	6#	R	R
Amoxi-Clav	0	3–6#	S	S	S
Loracarbef	0	3–6#	S	S	S
Cefadroxil	0	3–6#	R	R	S
Erytromycin	2	4–6*	R	S	
Klindamycin	1	2–4*	R	R	2
Doxycyklin	17	6–8	1	S	
Trimsulfa		5–8	10	S	S?
Moxifloxacin	S	S	S	S	S

I+R

*I Norge är de flesta erytromycinresistenta stammarna klindamycinkänsliga, svenska data saknas.

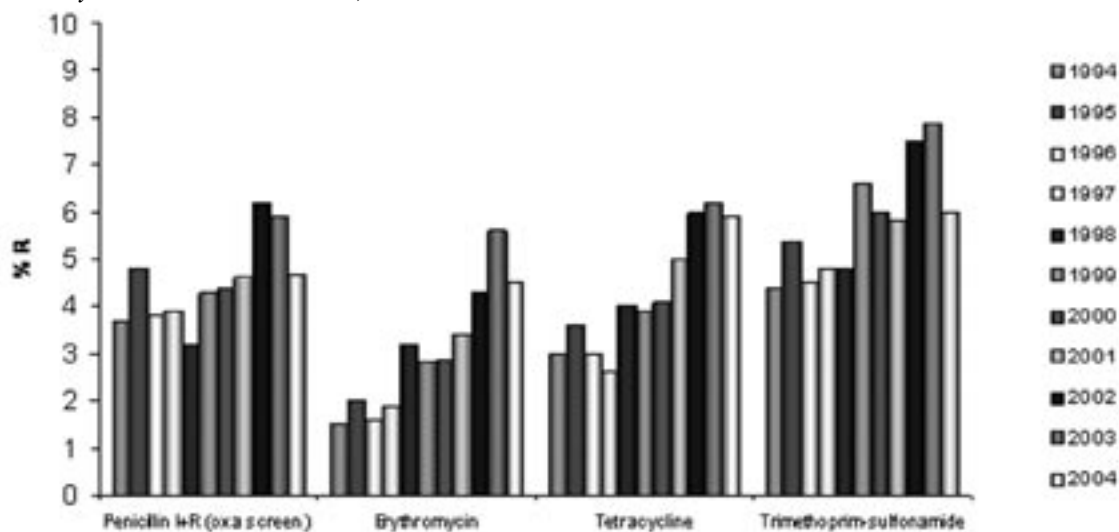
Svenska siffror, *H. influenzae* ej inkluderat i NORM (9). *H. influenzae* som inte producerar betalaktamas är I för penicillin V och S för ampicillin.

Tabell III. Invasiva isolat av *S. pneumoniae* i Sverige med resistens eller nedsatt känslighet för penicillin eller erytromycin. Data från SWEDRES (10).

År	Penicillin				Total
	S%	I%	R%		
1999	98,5	1,4	0,1		805
2000	98,0	2,0	0,0		803
2001	97,2	2,3	0,5		788
2002	97,5	2,4	0,1		783
2003	95,3	4,3	0,4		920

År	Erytromycin				Total
	S%	I%	R%		
1999	94,2	2,2	3,6		535
2000	96,7	0,5	2,8		643
2001	95,4	0,2	4,4		663
2002	94,7	0,1	5,2		700
2003	95,4	0,1	4,5		759

Figur 1. Resistens (R) eller nedsatt känslighet (I) mot antibiotika hos *Streptococcus pneumoniae* under de senaste elva åren. Cirka 3 000 konsekutivt insamlade stammar per år är testade med lappdiffusion. Data från ResNet (www4.smittskyddsinstitutet.se/ResNet/).



Frekvensen stammar med nedsatt känslighet är något lägre bland blodisolat i båda länderna (Tabell III). En viss ökning av frekvensen isolat med nedsatt känslighet har setts under de senaste åren, både i Sverige (Figur 1) och i Norge (8).

Eftersom PBP utgör angreppspunkten för alla betalaktamantibiotika föreligger det alltid en viss grad av korsresistens inom gruppen betalaktamantibiotika (Tabell IV). Resistensen är oftast mindre uttalad för cefotaxim, ceftriaxon och imipenem och de utgör terapeutiska alternativ vid svåra infektioner. Perorala cefalosporiner har i bästa fall samma effekt som penicillin, oftast sämre, för vissa preparat avsevärt sämre. Pneumokocker har också utvecklat resistens mot flera av de övriga oralt användbara antibiotikaalternativen (Tabell II). Det föreligger ofta korsresistens. Erytromycinresistenta stammar är alltid resistenta mot andra makrolider och azitromycin. Det kan bero på efflux, en resistensmekanism som kodas av mefA-genen eller på minskad bindning av makrolider till 23S ribosomen, vilket kodas av ermB-genen. Den senare mekanismen leder till korsresistens inom makrolidgruppen (inklusive telitromycin), men också innefattande

linkosamider (som klindamycin) samt streptogramin B (alla så kallade MLSB antibiotika). I Norge är de flesta erytromycinresistenta stammarna klindamycin-känsliga (8), till skillnad från vad fallet beskrivits vara i resten av Europa, men däremot i likhet med USA. Från Sverige har vi inga säkra data. En hög konsumtionen av makrolider har medfört att resistensnivån på flera ställen i Europa idag ligger på 10–40 %. I Sverige och Norge uppvisar runt 5 % av pneumokockerna makrolidresistens. En relativt klar ökning har setts i Sverige under det senaste decenniet (Figur 1). Frekvensen pneumokockstammar som är resistenta mot trimetoprim-sulfa och tetracyclin har också ökat något i Sverige och ligger nu på cirka sex respektive 8 % (Figur 1). Siffrorna i Norge är likartade (Tabell II) (9).

H. influenzae

När det gäller såväl *H. influenzae* som *M. catarrhalis* är betalaktamasproduktion den viktigaste resistensmekanismen. Betalaktamasproduktion hos *H. influenzae* påvisades i början av 70-talet, enzymet finns på en plasmid som förvärvats från *Escherichia coli*.

Tabell IV. MIC (mg/L) hos fullt känsliga, intermediära och resistenta *S. pneumoniae* för olika betalaktamantibiotika, något schematiserat. Fullt känsliga stammar har MIC cirka 0,01 mg/L för penicillin, intermediära 0,1–1 mg/L och resistenta ≥ 2 mg/L. Samma cellväggsproteiner utgör angreppspunkten för alla betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) och därför föreligger alltid en viss grad av korsresistens inom denna grupp. Resistensen är oftast mindre uttalad för cefotaxim, ceftriaxon och imipenem, medan perorala cefalosporiner oftast har sämre effekt än penicillin.

	Känsliga	Intermediära	Resistenta
PcG/PcV	0,01	1	8
Cefadroxil	0,5	32	64
Loracarbef	0,25	8	32
Cefpodoxim	0,06	2	16
Cefuroxim	0,03	2	16
Cefotaxim/Ceftriaxon	0,01	0,5	2

Frekvensen betalaktamasproducerande *H. influenzae*-stammar har varit tämligen konstant i Sverige under ett flertal år, men ligger nu på drygt 10 % (Tabell II) (10). Betalaktamasproducerande *H. influenzae* är helt okänsliga för penicillin och ampicillin/amoxicillin, men är fullt känsliga för de flesta parenterala och nyare orala cefalosporiner. Effekten av betalaktamas kan också neutraliseras genom kombination av amoxicillin med en betalaktamashämmare som klavulansyra.

Icke betalaktamasproducerande *H. influenzae*-stammar är högradigt känsliga för amoxicillin/ampicillin, men har nedsatt känslighet för penicillin V (klassificeras som I, indeterminant, eller intermediär vid resistensbestämning). Under senare år har man sett en ökning av *H. influenzae*-stammar med nedsatt känslighet för ampicillin trots att de inte producerar något betalaktamas. Precis som när det gäller pneumokocker orsakas denna resistens av en förändring av de cellväggszymer, PBP (penicillinbindande proteiner), till vilka penicillin och alla andra betalaktamantibiotika binder sig. Sådana stammar är fortfarande ganska ovanliga och betydelsen fortfarande något oklar.

Trimetoprimsulfa har tidigare varit ett helt pålitligt alternativ för behandling av infektioner med *H. influenzae*-etiologi, men under 1990-talet har frekvensen resistenta stammar ökat något så att idag drygt 10 % av stammarna är resistenta. Nästan alla stammar är doxycyklinkänsliga.

M. catarrhalis

M. catarrhalis-stammar som bildar betalaktamas identifierades i början av 1970-talet och hade efter ett fåtal år ökat till 70–90 % av isolerade stammar i de flesta länder. Ur praktisk synpunkt får därför penicillin och ampicillin idag betraktas som överksamma, medan amoxicillin/klavulansyra och de flesta moderna cefalosporiner är aktiva (Tabell II). Stabiliteten hos orala cefalosporiner är dock något sämre mot betalaktamas producerat av *M. catarrhalis* (BRO) än mot det enzym som produceras av *H. influenzae* (TEM-1). *M. catarrhalis* är fullt känslig för makrolider och trimetoprimsulfa, men är liksom *H. influenzae* resistent mot klindamycin.

Farmakokinetik och farmakodynamik

I Tabell V har data på MIC-värden för pneumokock- och *H. influenzae*-bakterier utan resistensmekanismer kombinerats med data på maximal total och fri serumkoncentration och halveringstid. För alla preparat i Tabell V är den tid som antibiotikakoncentrationen ligger över MIC avgörande för den antibakteriella effekten (koncentrationsoberoende avdödning) (11). I Tabell VI visas hur dos och doseringsintervall påverkar antibiotikakoncentrationen över MIC vid PcV behandling av infektioner orsakade av *S. pneumoniae* med olika känslighet (11). Generellt kan man räkna med att om koncentrationen ligger över MIC under 40–50 % av dygnet får man en god antibakteriell effekt; vissa skillnader mellan preparat finns dock. Vid

Tabell V. Total maximal och fri (icke proteinbunden) serumkoncentration och halveringstid samt MIC-värden för pneumokocker (fullt känsliga och med nedsatt känslighet för penicillin, $vMIC=1$ mg/L) och *H. influenzae* för antibiotika aktuella för behandling av sinuit.

	Oral dos (mg/kg) (iv g)	Maximal serumkonc (mg/L)	Max. fri serumkonc (mg/L)	$t_{1/2}$ (h)	MIC		MIC <i>H. influenzae</i> (mg/L)
					pneumokocker		
					Pc S (mg/L)	Pc I (mg/L)	
PcV	25	15	3	0,5	0,03	1	2
Amoxi	25	25	20	1	0,03	0,5	0,5
Cefuroxim	15	4	2,4	1,5	0,06	2	1
Cefpodoxim	8	3	2	2,2	0,06	2	0,12
Loracarbef	15	19	15	1	0,5	16	1
Cafadoxil	25	25	20	1,5	1	32	32
PcG	(3 g)	300	100	0,7	0,03	1	1
Cefuroxim	(1,5 g)	100	60	1,2	0,06	2	1
Ceftriaxon	(1 g)	80	8	8	0,02	0,25	0,01
Erytromycin	15	2,6	0,8		0,06		4
Klindamycin	20	10	0,8		0,03		
Doxycyklin	2,5	4	0,6	20	0,2		2
Trimsulfa	4/20	4/90	2,5/25	10	4		2

Tabell VI. Effekter av olika doseringar av PcV vid behandling av *S. pneumoniae* avseende tid med serumkoncentrationer över MIC-värdet. Data från RAF (SRAG).

Dosering	T>MIC vid MIC=0,03 mg/L	T>MIC vid MIC=0,5 mg/L
1 g x 2	25 %	8 %
2 g x 2	29 %	13 %
1 g x 3	38 %	13 %
2 g x 3	44 %	19 %
1 g x 4	50 %	17 %

de flesta infektioner är det den fria koncentrationen i serum, den andel som inte är bunden till serumproteiner, som är avgörande. Denna koncentration är oftast identisk med den fria antibiotikakoncentrationen i extracellulärvätska, den andel av antibiotikum extracellulärt som inte är bundet till vävnadsproteiner. Extracellulärvätska är den lokal där bakterierna oftast finns vid bakteriella infektioner. (Ett flertal bakteriespecies förekommer framför allt intracellulärt, som t.ex. *Chlamydia* och *Legionella*, men dessa har ringa eller ingen betydelse vid sinuit). Man måste alltså ta hänsyn till vilken fri koncentration av antibiotikum som kan uppnås och med en given dosering denna koncentration kan hållas över MIC för den patogen som ska elimineras. Man kan t.ex. från Tabell V konstatera att det är avsevärt lättare att nå framgång med amoxicillin än med penicillin V på grund av bättre absorption, lägre proteinbindning, längre halveringstid och avsevärt bättre effekt mot *H. influenzae*. Man kan också se att det föreligger en avsevärd skillnad i egenskaper hos olika orala cefalosporiner.

Då all antibiotikabehandling medför risk för resistensutveckling bör den generella hållningen vara att endast behandla vid tydliga indikationer. Nyare studier visar att korttidsbehandling med antibiotika kan leda till långvariga konsekvenser i detta avseende. Selektion av resistenta stammar i normalfloran vilka kvarstår i minst tre år har rapporterats efter makrolidbehandling (12). Detta belyser ytterligare vikten av en restriktiv antibiotikaanvändning.

Referenser

1. Gwaltney JM Jr, Philips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330:25–30.
2. Anonymus. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1.
3. Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with community-acquired sinusitis: A fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:457–62.
4. Gwaltney JM, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community-acquired sinusitis: The value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 2004; 38:22733.
5. Picirillo JF. Acute bacterial sinusitis. *N Engl J Med* 2004;351:902–10.
6. Williams JW Jr, Aguilar C, Cornell J et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD000243
7. Gwaltney JM in Mandell, Bennet, Dolin. Principles and practice of infectious diseases 2000, Churchill Livingstone.
8. Benninger MS, Appelbaum PC, Denneny JC, et al. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: the case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:7–12
9. NORM www.vetinst.no/zoo/?wsid=0
10. Cars O, Ekdahl K (eds). Swedres 2003. A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine. STRAMA and SMI 2003.
11. www.srga.org
12. Sjölund M, Wreiber K, Andersson DI, et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotic treatment to eliminate *Helicobacter pylori*. *Annals of Internal Medicine* 2003;139:483–7.

Acute Sinusitis: What is the effect of antibacterial therapy

Morten Lindbaek

Antibiotic therapy should be reserved for patients with moderately severe symptoms meeting the criteria for the clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis (symptoms >7days including: maxillary facial/tooth pain, and purulent nasal secretions) and for those with severe rinosinusitis symptoms regardless of duration of illness. Initial treatment should be with the most narrow spectrum agent that is active against the likely pathogens, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.

Randomized, double blind, placebo-controlled trials of antibiotic treatment of acute bacterial rhinosinusitis using pre-treatment and post-treatment culture of sinus aspirates have not been performed. This would represent a golden standard for assessing antibacterial therapy, and without such studies the evidence base is weak. However, non-randomized treatment trials have shown appropriate antibiotics to be highly effective in eradicating or substantially reducing bacterial growth in the sinuses (1). Antibiotic treatment is effective from a bacteriological standpoint. Is it effective from a clinical standpoint?

Five randomized double-blinded clinical trials with good methodology have compared antibiotic with placebo treatment of acute rhinosinusitis in adults (2–6). Three recent meta-analyses, one under the auspices of the Cochrane Collaboration (7), the other under contract from the Agency for Health Care Policy and Research (8), and the third in BMJ (9) have recently been published. All three conclude that, although antibiotics are statistically more effective than placebo in reducing or eliminating symptoms at ten and 14 days, the effect size (degree of benefit) is relatively small, and the majority of placebo-treated patients improve without antibiotic therapy.

The specific findings of each of these five trials have been well summarized by Williams (7). One used clinical clues for inclusion (5), three used plain radiographs for diagnosis of sinusitis (3,4,6), and one (2) used computed tomography criteria. When considered in aggregate, 47 % of the antibiotic treated subjects and 32 % of the control subjects were considered cured at ten to 14 days follow up, while 81 % of antibiotic treated patients and 66 % of controls were responders (with clinical findings of either cure or improvement) (7). This is an absolute benefit of 15 %, giving a NNT (number needed to treat) of seven.

However, the two most recent placebo controlled trials of acute rinosinusitis in primary care failed to find a significant clinical effect of antibiotic treatment. Stalman (5) studied the effectiveness of doxycycline compared to placebo in general practice patients with

symptoms of bacterial rhinosinusitis. The inclusion criteria were based on guidelines of the Dutch College of General Practitioners: three main symptoms (complaints after a common cold or influenza; purulent nasal discharge; pain in the maxillary sinuses on bending forward) or two main symptoms and one other symptom (predominately unilateral maxillary pain, toothache, or pain when chewing). There was no significant difference in time to resolution of facial pain and return to normal activities. Using radiographs for the diagnostic standard, van Buchem (6) found no significant advantage of a seven day course of amoxicillin over placebo at 14 days. Symptoms were substantially improved or resolved in 83 % of patients on amoxicillin and 77 % of patients on placebo.

The one modern placebo-controlled trial in a primary care population showing a positive treatment effect for amoxicillin or penicillin used computed tomographic scanning for diagnosis and eligibility for the study (2). Only patients with an air-fluid level or complete opacification of a sinus were eligible for inclusion. At day ten of treatment, 56 % of patients treated with placebo, 82 % of those treated with penicillin, and 89 % of those treated with amoxicillin were substantially better. The median of duration was nine days in the amoxicillin group, eleven days in the penicillin V group and 17 days in the placebo group.

The reason these clinical trials as a whole show antibiotic treatment of sinusitis to be less efficacious than one might predict from the bacteriological studies can be explained by the “Pollyanna” phenomenon (10). That is, because the clinical and radiological diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis is inaccurate, the measured treatment effect of antibiotics for the entire treatment group is diluted by the cases that do not truly have bacterial infection. The X-ray studies used total opacity, fluid level or a mucosal thickening over five millimeters as inclusion which has a low sensitivity of 0.63, giving a high proportion of false positive X-rays. Thus, the treatment trial using a more specific diagnostic standard, a positive computed tomography scan, showed a significant benefit for antibiotics while the trials using the less specific diagnostic standards, clinical diagnosis (5) and X-ray diagnosis (6), do not.

A recent study from Denmark which was not included in the meta-analyses, included 133 patients from general practice with clinical suspected acute sinusitis with sinus pain and an elevated ESR and/or CRP (11). The patients were given penicillin V or placebo. Hansen found that after seven days 75 % was cured versus 51 % in the placebo group, which was significantly higher, and that sinus pain was signifi-

cantly more improved in the treatment group. The patients with most pain had the best benefit of antibiotic treatment. From his previous study (12) Hansen has demonstrated that elevated ESR/CRP is a good predictor for bacterial sinusitis with purulent secretion on puncture.

Varonen et al. have recently performed a study to compare antibiotics and placebo in patients with clinically diagnosed acute maxillary sinusitis (AMS) in a doubleblind, randomised, placebo-controlled multicentre trial in nine primary care sites in Finland (13). 150 adult patients with a clinical diagnosis of sinusitis received antibiotics or placebo twice daily for seven days; all patients were examined with sinus ultrasound after randomisation. Patients receiving antibiotics achieved a slightly higher rate of clinical success than patients receiving placebo (80 % vs 66 %; $p = 0.068$). Yet many patients recovered in two weeks without antimicrobial treatment. Only half of patients with a clinical diagnosis of AMS have sinusitis in ultrasound examination.

Taking into consideration the 40–50 % prevalence of purulent rinosinuit in patients diagnosed by signs and symptoms and the modest effectiveness of antibiotic treatment, a cost-effectiveness model sponsored by the Agency for Healthcare Research and Quality favored antibiotic treatment for patients with moderate to severe symptoms and symptomatic treatment for those with mild symptoms (14). In a cost-effectiveness analysis de Bock et al found that in patients presenting with a clinical diagnosis of acute sinusitis, postponing antibiotics for one week is the most cost-effective strategy (15).

Three recent meta-analyses have concluded that newer and broadspectrum antibiotics are not significantly more effective than narrow-spectrum agents (7,8,16). However, due to the rapid increase in antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Hemophilus influenzae*, treatment must take into account current recommendations for treating infections due to these organisms.

In the last edition of Clinical evidence (17), the authors have made two separate evaluations, one in patients with radiologically or bacteriologically confirmed acute maxillary sinusitis and one in patients with clinically diagnosed sinusitis. One systematic review identified two RCTs in people with radiologically or bacteriologically confirmed acute maxillary sinusitis, which found that amoxicillin improved early clinical cure rate compared with placebo, but was associated with more frequent adverse effects, mainly gastrointestinal. One systematic review in people with radiologically or bacteriologically confirmed acute sinusitis found no significant difference in clinical resolution between amoxicillin or amoxicillin-clavulanate and cephalosporins or macrolides. However, amoxicillin and amoxicillin-clavulanate caused more adverse effects.

Two RCTs found no evidence that amoxicillin reduced or cured symptoms compared with placebo in people with clinically diagnosed acute sinusitis, who had not had radiological or bacteriological confirmation of disease. One RCT has found that diarrhoea was more common with amoxicillin than with placebo. We found no RCTs examining effects of other antibiotics (amoxicillin-clavulanate, co-trimoxazole, cephalosporins, azithromycin, and erythromycin) compared with placebo or each other.

Most clinical trials of new antibiotics compare the drugs with other newer drugs rather than with the inexpensive older drugs that we examined. There is societal value in decreasing the unnecessary use of newer, broad spectrum antibiotics to reduce the cost of care and possibly to reduce the rate of development of resistant microorganisms in the community (7).

Some studies have compared shortcourse treatment for acute sinusitis. In one of them Williams found no significant differences between three days and ten days of treatment. However, a weakness in this study was the use of X-ray as inclusion criteria, and again there is a possibility of the “Polyanna phenomenon” (18).

Another important issue is side effects of the antibiotics. In all of the placebo-controlled trials the side effects were significantly and considerably higher in the antibiotic recipients than the placebo recipients (2,5,6). In a situation with a modest effect of antibiotic treatment, this may be an argument for shared decision with the patient concerning the start of antibiotic treatment. It is likely that some patients would rather tolerate a few extra days of sinus complaints than take antibiotics and have a substantial chance of getting unpleasant adverse effects.

Questions have arisen whether glucocorticoid treatment of sinusitis would be rational. In three studies topical steroids were given in addition to antibiotic treatment (19). Only in one of these studies inclusion of steroids was found to be useful. A recent study in patient with recurrent sinusitis demonstrated that patients who received fluticasone in addition to antibiotics had a higher rate of clinical success than patients on placebo and antibiotics (20).

Sinus puncture

The indication for sinus puncture and irrigation of the sinuses is sinus empyema, when there is no natural drainage from the affected sinus, and antibiotic treatment has produced no clinical progress. In this situation there is danger of serious complications. In these cases antibiotics possibly have low penetration and the mucosal concentration does not reach bactericidal levels, even with high dosages. Puncture should thus be performed as often as every second day until improvement (21). Some specially trained GPs perform puncture themselves, but most of these patients should be referred to ENT-specialists for further treatment and follow-up.

However, the need of puncture in the treatment of acute bacterial sinusitis seem to be rare. In two of the studies where the need of puncture was reported, only 1–2 % of the patients needed puncture to have resolution of the symptoms (6,22). Both these studies were in patients with a confirmed sinusitis.

Complications

What is the danger of withholding antibiotic treatment for bacterial rinosinuitis? Serious complications of sinusitis such as meningitis, brain abscess and periorbital cellulitis are rare, and good data regarding the frequency of these events in treated compared to untreated patients is not available (23). An estimated one out of 95 000 hospital discharges in the U.S. is for brain abscess, and the proportion of these admissions due to acute sinusitis is unknown (23). No serious complications have been reported in sinusitis treatment trials. Nonetheless, some patients with acute bacterial sinusitis present with dramatic symptoms of severe unilateral maxillary pain, swelling and fever. These patients must be treated promptly with an appropriate antibiotic and may require surgical referral for sinus drainage.

Complications of sinusitis can be serious, including brain abscess, orbital cellulitis, subdural empyema, and meningitis. We found no mention of such complications among more than 2 700 patients in 27 trials. Large referral hospitals rarely report such complications (7). To our knowledge, there are no data to suggest that the use of newer, more expensive antibiotics would reduce the rate of these rare complications. Nevertheless, it should be emphasised that our data apply to patients with uncomplicated, community acquired, acute sinusitis. Patients with complicated sinusitis and those severely ill with sinusitis or with important underlying diseases might merit initial treatment with drugs other than amoxicillin or a folate inhibitor (7).

Among the studies on diagnosis and treatment that have been performed in general practice, only one case of serious complication was reported: a case of meningitis secondary to a bacterial sinusitis. The 60 year old woman who first received oral antibiotic treatment for three days, was hospitalised and recovered from her meningitis after intravenous antibiotic therapy without any sequelae (22). This may indicate that oral antibiotics do not prevent such serious complications.

Another important complication is the development of chronic sinusitis from inadequately treated acute sinusitis. The frequency of this happening is not known. Van Buchem found that after one year five of 488 patient with suspected sinusitis had developed chronic complaints (6). Lindbaek found in his population study that five of 386 patients with acute sinusitis developed chronic complaints (22). From these two studies one may conclude that 1–2 % of

the patients with acute sinusitis may develop chronic sinusitis.

Recurrent sinusitis

Patients with recurrent sinusitis constitutes 7–9 % of all patients with acute sinusitis (22,24). They could have an underlying physiologic or anatomic abnormality. Most common is allergic rinitis which may respond well to various treatments, and first choice should be topical steroids. Effective treatment for allergic rinitis decreases mucosal edema and may give improvement of associated sinusitis due to improved sinus drainage (25). If allergic rhinitis is not present, other predisposing factors should be considered. It can be a manifestation of immune compromise or an underlying anatomic abnormality. Nasal polyps may be present or abnormalities in the ostiomeatal complex giving reduced drainage of the sinuses. Patients with more than three episodes of acute sinusitis per year should be evaluated by a specialist for further investigation and possible functional endoscopic sinus surgery (FESS).

References:

1. Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clinical Infectious Diseases* 1996;23:1209–23; quiz 1224–5.
2. Lindbaek M, Hjordt Dahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults (see comments). *BMJ* 1996;313:325–9.
3. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Oto-Laryngologica* 1970;70:71–6.
4. Gananca M, Trabulsi LR. The therapeutic effects of cyclacillin in acute sinusitis: in vitro and in vivo correlations in a placebo-controlled study. *Current Medical Research & Opinion* 1973;1:362–8.
5. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, et al. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. (see comments). *British Journal of General Practice* 1997;47:794–9.
6. Van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis (see comments). *Lancet* 1997;349:683–7.
7. Williams JW, Jr, Aguilar C, Makela M, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (computer file) 2000(2):CD000243.
8. De Bock GH, Dekker FW, Stolk J, et al. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50:881–90.
9. De Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, et al. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998;317:632–7.
10. Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, et al. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: the "Pollyanna phenomenon". *Journal of Pediatrics* 1992;120:72–7.
11. 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. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2000;18:44–7.
12. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, et al. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ* 1995;311:233–6.

13. Varonen H, Kunnamo I, Savolainen S, et al. Treatment of acute rhinosinusitis diagnosed by clinical criteria or ultrasound in primary care. A placebo-controlled randomised trial. *Scand J Prim Health Care* 2003;21:121–6.
14. Balk E, Zucher D, Engels E, et al. Strategies for diagnosing and treating acute bacterial sinusitis: A cost-effectiveness analysis (submitted for publication). 2001.
15. De Bock G, van Erkel A, Springer M, et al. Antibiotic prescription for acute sinusitis in otherwise healthy adults. Clinical cure in relation to costs. *Scand J Prim Health Care* 2001;58–63.
16. Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 2000;122:1–7.
17. Kim A-S. Sinusitis (acute). In: *Clinical evidence*. London: BMJ Group; 2003.
18. Williams JW Jr, Holleman DR Jr, Samsa GP, et al. Randomized controlled trial of 3 vs 10 days of trimethoprim/sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA* 1995;273:1015–21.
19. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis (see comments). *CMAJ* 1997;156 Suppl 6:1–14.
20. 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,(comment). *JAMA* 2001;286:3097–105.
21. Engquist S, Lundberg C. Akut sinuit när, hur och av vem bör den behandlas? (Acute sinusitis - when, how and by whom should it be treated?). *Läkartidningen* 1986;83:3112–4.
22. Lindbaek M, Hjortdahl P, Holth V. Acute sinusitis in Norwegian general practice incidence, complications, referral to ear-nose-throat specialist and economic costs. *Eur J Gen Pract* 1997;3:7–11.
23. Zucher D, Balk E, Engels E, et al. Diagnosis and treatment of acute bacterial Rhinosinusitis. Agency for health care policy and research publication no 99-E016: Evidence report/Technology assessment number 9 1999.
24. Van Duijn NP, Brouwer HJ, Lamberts H. Use of symptoms and signs to diagnose maxillary sinusitis in general practice: comparison with ultrasonography (see comments). *BMJ* 1992;305:684–7.
25. Willett LR, Carson JL, Williams JW, Jr. Current diagnosis and management of sinusitis. *Journal of General Internal Medicine* 1994;9:38–45.

Rinosinuit, kan behandlas med annat än antibiotika!?

Mats Holmström

Rinosinuit är ett tillstånd som medieras av olika patofysiologiska mekanismer vilket ger teoretiskt utrymme för alternativa behandlingar. Förekomst av patogen bakteriell kolonisation i slemhinnan är inte alltid påvisbar. Vid symtom och röntgen förenliga med rinosinuit är virus och ickeinfektiös inflammation sannolikt betydligt vanligare än bakteriell infektion. Detta betyder också att andra terapier än antibiotika kan vara aktuella. Detta kapitel skall handla om annan behandling än antibiotika vid rinosinuit.

Kortikosteroider

Kortikosteroider har en antiinflammatorisk effekt på flera inflammationsceller (bl.a. eosinofiler) vilket också är det teoretiska underlaget för behandling vid såväl allergisk som ickeallergisk rinosinuit. Vävnads-eosinofili förekommer sålunda även i persisterande rinosinuit utan allergi (1). Steroider har prövats såväl systemiskt (peroralt) som lokalt i näsan (spray, pulver, droppar).

För att bringa klarhet i eventuella indikationer för kortikosteroider behövs en uppdelning av rinosinuit i olika undergrupper som underlag för behandlingsdiskussion:

- Intermittent (akut återkommande) rinosinuit utan polyper
- Persistent (kronisk) rinosinuit utan polyper
- Persistent rinosinuit med polyper
- Profylaktisk behandling av intermittent rinosinuit

Intermittent rinosinuit utan polyper

Flera studier har gjorts på denna indikation under de senaste åren. Redan -92 redovisade Qvarnberg och medarbetare (2) att tillägg av budesonid till erytromycin medförde minskade besvär såsom ansiktsvärk och hosta under tre månaders behandling i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie av patienter med exacerbation av intermittent rinosinuit. Vid slutlig utvärdering var dock inte skillnaderna signifikanta och inte heller förbättrades röntgen av bihålorna i budesonidgruppen.

I en annan studie behandlades barn i tre veckor med budesonid och amoxicillin/klavulansyra varvid förbättring uppmättes efter två veckor avseende hosta och nässekretion (3). Efter tre veckor skiljde sig inte effekten av budesonid jämfört med placebo.

Mometason har använts i ett par studier tillsammans med amoxicillin/klavulansyra under tre veckor till patienter med intermittent rinosinuit under akut skov (4,5). Man finner i dessa studier att mometasonbehandlade får mindre nästäppa, huvudvärk, ansiktsvärk och nässekretion jämfört med placebo. Symtomförbättring är statistiskt signifikant (cirka 50 % respektive 44 % vid behandling med mometason respektive placebo). CT-förbättring är inte statistiskt signifikant mellan grupperna i dessa studier.

Studier med flutikasonpropionat i kombination med cefuroxim (6) och flunisolid i kombination med amoxicillin/klavulansyra (7) har givit likartade resultat dvs. symtomlindring i steroidbehandlad grupp jämfört med placeboterapi.

Tabell I. Behandling med nasala kortikosteroider vid intermittent rinosinuit utan näspolyper

Studie	Nasal steroid (behandlingstid)	Antibiotika (behandlingstid)	Patientantal	Symtom signifikant effekt på:	Röntgenmetod
Qvarnberg -92 (2)	Budesonid (12 v)	Erytromycin (1 v)	20	ansiktsvärk perkussionsömhet hosta	N.S. slåtröntgen
Meltzer -00 (4)	Mometason (3 v)	amox/klav (3 v)	407	nästappa ansiktsvärk huvudvärk purulent nässektion	N.S. CT
Nayak -02 (5)	Mometason (3 v)	amox/klav (3 v)	967	nästappa ansiktsvärk nässektion baksnuva	N.S. CT
Dolor -01 (6)	Fluticason-propionat (3 v)	Cefurox (10 dagar)	95	bra på behandling tid till förbättring	ej redovisat
Barlan -97 (3)	Budesonid (3 v)	amox/klav (3 v)	89 (barn)	hosta nässektion	ej för uppföljning
Meltzer -93 (7)	Flunisolid (3+4 v)	amox/klav (3 v)	180	nästappa total bedömning	N.S. slåtröntgen

Det är viktigt att understryka att samtliga studier med lokalt verkande kortikosteroider är gjorda vid samtidig behandling med bredspektrumantibiotika. Studier av lokala steroiders effekt vid purulent rinosinuit, utan samtidig antibiotikabehandling saknas sålunda och evidens saknas för lokala steroider som singelterapi vid intermittent rinosinuit utan näspolyper.

Systemiska steroider används ibland vid intermittent rinosinuit, främst vid frontalt engagemang. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat och det finns bara en studie i vilken 8 mg metylprednisolon användes tre gånger dagligen i fem dagar till patienter med akut rinosinuit som erhöll samtidig behandling med amoxicillin och klavulansyra i tio dagar (8). Efter fyra dagars behandling sågs en signifikant reduktion av huvud- och ansiktsvärk i steroidgruppen jämfört med placebo men dag 14 förelåg ingen skillnad mellan grupperna.

Persisterande rinosinuit utan näspolyper

Ett fåtal studier finns med denna indikation och det är svårt att dra säkra slutsatser av resultaten. I en randomiserad, dubbelblind studie på 22 patienter testades flutikasonpropionat mot placebo. Efter fyra månaders behandling sågs ingen säkerställd effekt av aktiv behandling jämfört med placebo (9).

I en annan dubbelblind studie på patienter med persisterande rinosinuit och allergi mot kvalster testades effekten av budesonid som dagligen sprutades in i maxillarsinus via en sinuskateter (10). I den aktivt behandlade gruppen mättes signifikant symtomreduktion och minskning av inflammationsmarkörer såsom eosinofiler, IL-4 och IL-5 producerande celler. Då en annan steroid, tixokortolpivalat, användes i kombination med neomycin för nasalt lavage uppmättes

signifikant förbättrad funktion i maxillarsinusostiet och reducerad nästäppa jämfört med placebobehandling (11).

Behandling av persisterande purulent rinosinuit med antingen dexametason lokalt plus tramazolin (sympatokomimetika) plus neomycin alternativt dexametason plus tramazolin alternativt placebo, i en dubbelblind studie, resulterade i signifikant symtomförbättring och röntgenförbättring i de båda aktivt behandlade grupperna jämfört med placebo. Tillägg av neomycin gav inte bättre effekt jämfört med dexametason plus tramazolin (12).

Det är intressant att konstatera att bieffekter såsom förvärrat infektionsstatus inte rapporterats i dessa studier med lokala kortikosteroider vid persisterande purulent rinosinuit liksom ej heller i studierna på patienter med intermittent rinosinuit. Å andra sidan är inte heller det vetenskapliga underlaget tillräckligt för att kunna rekommendera lokala kortikosteroider vid persisterande rinosinuit. En nyligen publicerad studie (13) visar dock att patienter som uppfyller kriterier för diagnosen persisterande rinosinuit hade signifikant effekt av budesonid 256 mikrogram dagligen efter 20 veckors behandling jämfört med placebo. Man uppmätte effekt på nästäppa, sekretion, luktsinne och näsflöde (PNIF). Patienterna hade först behandlats med kombination amoxicillin/klavulansyra i två veckor. Behandlingseffekten kunde tillskrivas de patienter som hade allergisk rinit medan förbättringen inte var signifikant hos ickeallergiker.

Persisterande rinosinuit med näspolyper

Det finns ett stort antal placebokontrollerade studier där man studerat effekten av lokala kortikosteroider på näspolyper men också effekten på den samtidiga rinosinuit som uppträder parallellt med näspolyper.

Tabell II. Behandling med nasala kortikosteroider vid persisterande rinosinuit utan näspolyper.

Studie	Nasal steroid	N	Beh-tid	Symtom statistiskt sign effekt*	Andra effekter statistiskt sign effekt*
Parikh -01 (9)	Flutikason-propionate	22	16 v	N.S.	akustisk rinometri N.S.
Lavigne -02 (10)	Budesonid intrasinus	26	3 v	total symtompoäng*	T-celler* eosinofiler* mRNA IL-4 och IL-5*
Cuenant -86 (11)	Tixokortol lavage	60	11 dagar	nästäppa*	maxillarsinusostiet*
Sykes -86 (12)	Dexametason + tramazolin	50	4 v	näsekretion* nästäppa* ansiktssvärk*	slåtröntgen* rinomanometri (NAR)* mukociliär transport*
Lund -04 (13)	Budesonidspray	167	20 v	nästäppa* näsekretion* luktsinne morgon*	PNIF*

Tabell III. Behandling med nasala kortikosteroider vid persisterande rinosinuit och näspolyper.

Studie	Nasal steroid	N	Beh-tid (veckor)	Effekt på nässymtom (*stat sign)	Objektiva mätningar (*stat sign)	Effekt på polyper
Mygind -75 (14)	BDP	35	3	total symtompoäng*		N.S.
Deuschl -77 (15)	BDP	20	2 x 4 veckor	nästäppa*	rinomanometri*	N.S.
Holopainen -82 (16)	Bud	19	16	total symtompoäng*	näs-PEF* eosinofiler*	ja
Tos -98 (17)	Bud	138	6	total symtompoäng* luktsinne*		ja
Johansen -93 (18)	Bud	91	12	nästäppa* nysningar* näsekretion* luktsinne N.S.	näs-PIF *	ja
Lildholt -95 (19)	Bud	116	4	nästäppa* nysningar* näsekretion* luktsinne N.S.	näs-PEF*	ja
Holmberg -97 (20)	FP/BDP	55	26	total bedömning*	näs-PIF*	ja BDP
Keith -00 (21)	FPND	104	12	nästäppa* näsekretion* luktsinne N.S.	näs-PIF* luktsinnestest N.S.	N.S.
Penttilä -00 (22)	FPND	142	12	nästäppa* näsekretion* luktsinne N.S.	näs-PIF* luktsinnestest*	ja
Lund -98 (23)	FP/BDP	29	12	nästäppa* näsekretion N.S.	näs-PIF* akustisk rinometri*	ja FP
Hadfield -00 (24)	Betametason	46 barn CF	6	N.S.		ja

Tabell IV. Profylaktisk behandling med nasal kortikosteroid i syfte att minska intermittent rinosinuit.

Studie	Nasal steroid	N	Beh tid (veckor)	Effekt	Kommentarer
Puhakka -98 (27)	FP	199	1	N.S.	ÖLI
Cook -02 (28)	FP	227	7	- recidiv kom senare - lägre frekvens intermittent rinosinuit	abstract

Ett antal studier finns listade i Tabell III där effekt på nässymtom och effekt på näspolyper delats upp i separata kolumner (14–24).

Lokala kortikosteroider har en väldokumenterad effekt på näspolyper och samtidigt nässymtom såsom nästäppa, sekretion och nysningar. Effekten på luktsinnet är däremot inte lika väl dokumenterad.

I ett par studier har effekten av peroral steroidterapi evaluerats. Vid behandling med fluokortolon i 12–20 dagar (totaldos 560–715 mg) erhöles effekt på polypsvullnad i bihålorna mätt med magnetrontgen hos 50 % samt symtomlindring hos 80 % i en okontrollerad studie (25). I en annan öppen studie användes prednisolon (totalt 620 mg) i 16 dagar med likartade resultat såsom förbättrad CT hos 52 % och minskade nasala besvär hos 72 % (26).

Profylaktisk behandling av intermittent rinosinuit

I en studie av Puhakka och medarbetare (27) användes flutikasonpropionat 200 mikrogram fyra gånger dagligen under sex dagar i syfte att förebygga rinosinuit hos patienter med akut viral övre luftvägsinfektion. Den nasala steroiden gavs 24–48 timmar efter symtomdebut av ÖLI. Slätröntgen av sinus dag sju visade bild förenlig med sinuit hos 18,4 respektive 34,9 % i flutikason och placebogruppen respektive, en skillnad som ej nådde statistisk signifikans ($p=0,07$).

I ett par, icke publicerade studier, har nasalt mometason använts under ett års tid till patienter med benägenhet att utveckla rinosinuit som profylax utan att en skyddande effekt har påvisats jämfört med placebo.

I en studie som finns publicerad som abstract (28) har flutikasonpropionat använts som nässpray i sex månader (tillsammans med cefurexim under de tre första veckorna) med signifikant färre sinuiter i den aktivt behandlade gruppen jämfört med placebo (25 respektive 39 % fick recidiv, $p=0,016$).

Evidensen är mycket låg avseende profylaktisk effekt av lokala steroider i syfte att förebygga intermittent rinosinuit.

Övrig behandling av rinosinuit

Det vetenskapliga underlaget för annan medicinsk terapi vid rinosinuit är begränsat. Studier har gjorts vid intermittent och i vissa fall persisterande rinosinuit

med behandlingar såsom

- slemhinneavsvällare
- mukolytika
- antimykotika
- koksalt
- kapsaicin och furosemid

Slemhinneavsvällare

Lokalt verkande avsvällare har använts i årtionden för att minska slemhinnesvullnad i näsan i samband med luftvägsinfektioner. Experimentellt har visats effekt på slemhinnor i näsan, mätt med CT och MRI (29,30) men ingen effekt påvisas på slemhinnesvullnad inne i sinusiterna. Man finner inte heller någon effekt på ostierna till bihålorna. I studier på patienter med intermittent eller persisterande sinuit finner man ingen tilläggs effekt på behandlingsresultatet utöver den som erhålles med antibiotika (31,32). Lokala slemhinneavsvällare bör ses som symtomatisk terapi i syfte att minska nästäppa vid rinosinuit men kan inte tillskrivas någon kurativ verkan. Detsamma kan sägas om peroralt verkande slemhinneavsvällare (fenylpropanolamin).

Mukolytika

I syfte att minska nässekreterets viskositet har mukolytika använts med ringa vetenskaplig dokumentation. Guaifenasin hade viss effekt hos hiv-patienter och myrtol detsamma hos patienter med intermittent rinosinuit (33,34). Nyttan av bromhexin har varit motstridig i olika studier (35,36).

Antimykotika

Antimykotika skall användas vid invasiv svampsjukdom i näsa och bihålorna vilket dock är ett ovanligt tillstånd som huvudsakligen ses hos immuninkompetenta personer. Vid allergisk fungal rinosinuit och vid svampsjukdom isolerad till en bihåla skall i första hand kirurgisk terapi användas. På senare tid har begreppet fungal rinosinuit införts i tron att eosinofil rinosinuit orsakas av överkänslighet mot svamp i näsa-bihålorna (37). Amfotericin-B har använts i någon okontrollerad studie (38) med viss framgång och fler studier är startade men konceptet måste betraktas som ren spekulation i avvaktan på randomiserade kontrollerade studier.

Koksalt

Tanken att med koksalt skölja bort virus, bakterier, irriteranter och inflammationsprodukter är ett tilltalande koncept ur pris- och biverkningssynpunkt. Svårigheter föreligger att avgöra effekten av behandling med koksalt på grund av svårigheterna att utföra placebo-kontrollerade studier. Det finns några studier som visar att dusch eller lavage med koksalt minskar näsbesvär, förbättrar endoskopistatus och höjer livskvaliteten (39,40) vid persisterande rinosinuit. Liknande resultat har erhållits vid långtidsbehandling (sex månader) med hyperton koksaltlavage (41) utan att biverkningar noterades. Risken med att använda hyperton koksalt är dock att hyperreaktiva slemhinnor kan reagera vid sådan behandling. Effekter på nasala symtom och fysiologiska parametrar såsom ciliär transport och näsandning har påvisats hos trädammsexponerade (42).

Kapsaicin och furosemid

Dessa substanser har främst prövats vid persisterande rinosinuit förenad med näspolyper. Kapsaicin verkar sannolikt desensiterande på omyeliniserade C-fibrer och har visats minska nasal hyperaktivitet. Neurogen inflammation har diskuterats som en underhållande faktor vid näspolypos och en hämning av denna har också visats reducera näspolypstorlek och minska risk för återfall efter kirurgi (43,44). Liknande antiinflammatoriska effekter har rapporterats vid behandling med furosemid, eventuellt beroende på påverkan på jontransport över cellmembranet. Polypåterkomst efter kirurgi rapporteras signifikant mer sällan vid lokal behandling med furosemid jämfört med placebo (45) och effekten var likvärdig med lokal behandling med lokal steroidbehandling.

Referenser:

- Bhattachary N, Vyas DK, Fechner FP, et al. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:1102-5
- Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, et al. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 1992;30:103-12.
- Barlan IB, Erkan E, Bakir M, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.
- Melzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630-7.
- Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Annals Allergy Asthma Immunol* 2002;89:271-8.
- 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.
- Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:812-23.
- Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32:679-84.
- Parikh A, Scadding GK, Darby Y, et al. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001;39:75-9.
- Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope* 2002;112:858-64.
- Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, et al. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *J Otorhinolaryngol and Relat Spec* 1986;48:226-32.
- Sykes DA, Wilson R, Chan KL, et al. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986;16:359-60.
- Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004;42:57-62.
- Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, et al. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy* 1975;5:159-64.
- Deuschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 1977;15:17-23.
- Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, et al. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:221-8.
- Tos M, Svendstrup F, Arndal H, et al. *Am J Rhinol* 1998;12:183-9.
- Johansen LV, Illum P, et al. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1993;18:524-7.
- Lildholt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1995;20:26-30.
- Holmberg K, Juliusson S, Balder B, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Annals Allergy Asthma Immunol* 1997;78:270-6.
- Keith P, Nieminen J, Hollingworth K et al. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1460-8.
- Penttilä M, Poulsen P, Hollingworth K, et al. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30:94-102.
- Lund V J, Flood J, Sykes A P, et al. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Archives Otolaryngol Head&Neck Surgery* 1998;124:513-8.
- Hadfield P J, Rowe-Jones J M, MacKay I S, et al. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000; 38:63-5.
- Damm M, Jungelhulsing M, Eckel H, et al. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:517-23.
- van Camp C, Clement PA. Result of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994;32:5-9.
- Puhakka T, Makela M J, Malmström K, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:726-31.
- Cook C K, Meltzer E O, Goode-Sellers S T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:abstract 223.
- Stringer SP, Mancuso A A, Avino A J. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope* 1993;103:6-9.

30. Benammar-Englmaier M, Hallermeier J K, Englmaier B. Alpha-mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. *Digitale Bilddiagn* 1990;10:46–50.
31. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, et al. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:57–64.
32. Otten F W. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:173–5.
33. Wawrose S F, Tami T A, Amoils C P. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope* 1992;102:1225–8.
34. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis—results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngoorhinolaryngologie* 1997;76:23–7.
35. Van Bever H P, Bosmans J, Stevens W J. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy* 1987;42:33–6.
36. Tarantino V, Stura M, Marengo G, et al. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study versus placebo. *Minerva Pediatr* 1988;40:649–52.
37. Ponikau J U, Sherris D A, Kern E B, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877–84.
38. Ponikau J U, Sherris D A, Kita H, et al. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:862–6.
39. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, et al. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37:29–32.
40. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257;537–41.
41. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51;1049–55.
42. Holmström M, Rosen G, Wählander L. The effect of nasal lavage on nasal symptoms and physiology in wood industry workers. *Rhinology* 1997;35;108–12.
43. Baudoin T, Kalogjera L, Hat J. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000;120;307–11.
44. Zheng C, Wang Z, Lacroix J S. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000;120;62–6.
45. Passali D, Bernstein J M, Passali F M, et al. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129;656–9.

Speciella förhållanden vid sinuit hos barn

Claes Hemlin, Margareta Eriksson

Inledning

Underlaget för denna rapport är huvudsakligen hämtat från två aktuella artiklar med meta-analysambitioner (1,2), samt guidelines från American Academy of Pediatrics publicerade i anslutning till den ena av dessa (3). Detta har kompletterats med sökning på Medline efter artiklar publicerade efter dessa. Bland annat har då en artikel med viss revidering av tidigare slutsatser påträffats (4).

I samtliga dessa arbeten har sinuit hos barn betraktats som en bakteriell sjukdom och det är huvudsakligen effekten av antibiotikabehandling som studerats. Fokus för denna rapport ligger också på effekten av antibiotika vid sinuit hos barn.

Förekomst

Sinuit hos barn är ett svårdiagnostiserat tillstånd. Alla incidens- och prevalenssiffror är därför behäftade med stor osäkerhet. Från sjukhusdata går det dock att få fram att bakteriellt orsakad sinuit hos barn förekommer, att den ibland kräver kirurgisk åtgärd och mycket sällsynt orsakar intrakraniella komplikationer. Vid Huddinge sjukhus behandlades under tiden 1980–92 totalt 219 barn med diagnosen sinuit, varav cirka 4 % uppfattades ha kronisk sinuit. Tolv av de 219 patienterna opererades (5). En inför denna workshop utförd genomgång av utskrivningsdiagnoser för

slutenvårdade barn på Karolinska sjukhuset 1998 till juli 2004 identifierade 224 vårdtillfällen med sinuitdiagnos, varav 8 % fått diagnosen kronisk sinuit. En extrapolering av dessa slutenvårdsincidenser till nationell nivå ger en årlig incidens för sjukhusvård med sinuitdiagnos hos barn på cirka 0,015 %.

Inom öppenvården är siffrorna än mer osäkra. Om resultatet från svenska öppenvårdsstudier av luftvägsinfektioner extrapoleras till nationell nivå erhålles en årlig incidens för sinuit på 0,2 % för barn <15 år (6). I amerikanska studier presenteras betydligt högre incidenssiffror med en årlig sinuitincidens hos daghemsbarn på över 4 % (7). I en kanadensisk enkätstudie angav 4,5 % av barn <12 år att de led av bihålebesvär med minst sex månaders duration (8). Dessa skillnader torde avspegla skillnader i diagnos- och behandlingstraditioner mellan Sverige och USA, skillnader som medför svårigheter att dra för Sverige relevanta slutsatser från befintlig litteratur.

Definition

Inom litteraturen avseende sinuit hos barn dominerar amerikanska artiklar stort. Definitionen av sinuit eller rinosinuit hos barn är ofta otydlig. Då en definition föreligger handlar det i allmänhet om att definiera sinuit som en bakteriell infektion. Likheter mellan

akut sinuit och akut mediaotit hos barn har framhållits (9). I American Academy of Pediatrics guidelines från 2001 definieras sinuit som en bakteriell infektion och som gyllene standard för diagnosen anges att bakterier i viss koncentration kan odlas fram från bihållekaviteten (3). I en Cochranerapport om rinosinuit hos barn definieras denna som en slemhinneinflammation i övre luftvägarna beroende på infektion eller allergi (2). I rapporten bedöms effekten av antibiotika vid mer än tio dagars anamnes på snuva.

Diagnostik

Med undantag av den relativt ovanliga akuta etmoiditen är diagnostiken av akut sinuit hos barn mycket svår. Under förutsättning att definitionen bakteriell infektion accepteras är i princip käkhålepunktion nödvändigt för korrekt diagnostik. Då detta hos barn är en än mer komplicerad procedur än hos vuxna har försök gjorts att associera symtom och fynd till resultatet av käkhålepunktion. I ett i detta sammanhang ofta refererat arbete (10) utfördes käkhålepunktion på 47 käkhålor från 30 barn med sinuitsymtom i form av snuva, hosta, huvudvärk, lokalsvullnad eller halsont kombinerat med patologisk röntgenundersökning i form av heltät käkhåla, slemhinnesvullnad eller vätskeluftnivå. Från 31 av dessa 47 käkhålor kunde pus aspireras och i 34 av 47 växte luftvägspatogener i signifikant mängd. I ett senare arbete av samma författare (11) hävdas att symtom på övre luftvägsinfektion som kan klassificeras som antingen allvarliga eller långdragna tillsammans med patologisk röntgen förutsäger signifikant växt av luftvägspatogener i sinusaspirat i 70–75 %. I ett tredje arbete hävdar samma författare (12) att röntgenologisk diagnostik sannolikt inte behövs då anamnesen kan förutsäga att denna kommer att vara patologisk med stor säkerhet, närmare bestämt hos 88 % av barn mindre än sex år och hos 70 % av barn äldre än sex år. De symtom som hade denna diskriminerande förmåga var snuva av vilken kvalitet som helst och/eller hosta i minst tio och högst 30 dagar. I denna studie, som genomfördes på ett barnsjukhus i USA, genomfördes ingen käkhålepunktion.

Ovanstående arbeten utgör fortfarande underlaget för rekommendationerna i amerikanska guidelines (3) att diagnostiken av sinuit hos barn är klinisk och baseras på förekomst av antingen kvarstående symtom (snuva och/eller hosta dagtid i >10 dagar men <30 dagar), eller uttalade symtom med feber, minst 39 grader, i minst tre till fyra dagar. Likartade rekommendationer förekommer i en helt aktuell artikel (13).

Ett avgörande skäl till att diagnostiken nästan helt baseras på anamnesticke uppgifter är naturligtvis avsaknaden av undersökningsmetoder med diagnostiskt värde. Det är väl känt att påvisande av luftvägspatogener i nasofarynxodling inte utgör ett kriterium på pågående infektion pga. den höga frekvensen bärarskap

hos friska barn. På likartat sätt är det också allmänt känt att röntgen eller datortomografi av bihålorna ofta är patologisk hos friska barn eller hos barn med övre luftvägsinfektion utan bakteriell komplikation (3).

Värdet av blodprover i öppenvårdsdiagnostiken av akut sinuit hos barn diskuteras mycket lite i litteraturen. Värt att notera är dock att i ett svenskt slutenvårdsmaterial hade 95 % av sjukhusvårdade barn med akut eller subakut sinuit ett förhöjt antal vita blodkroppar och/eller CRP-stegring (5).

I ett försök att utveckla mätinstrument för att evaluera behandlingseffekt vid akut sinuit hos barn har ett enkätinstrument tagits fram (14). Instrumentet är dock endast relaterat till den kliniska diagnosen sinuit på en mottagning och inte evaluerat i förhållande till förekomst av eventuell purulent sinuit. Detta instrument har använts i en av de få placebokontrollerade studier av antibiotikabehandling vid sinuit hos barn som finns publicerade (15).

Om diagnostik skall bedrivas enbart utifrån symtombeskrivningar måste hänsyn tas till förekomsten av purulent rinit orsakad av grupp A-streptococker (GAS) hos små barn. Detta tillstånd förekommer vanligen hos barn <3 år och den ibland långvariga purulenta snuvan kan vara associerad med lätt feber och lymfkörtelsvullnad på halsen. Diagnos sker genom att GAS påvisas i nph- eller svalgodling (16). I vilken utsträckning bihålorna är engagerade i denna infektion är inte känt.

Naturalförlopp

Kunskaperna om naturalförloppet vid akut sinuit hos barn är mycket begränsade. Från ett fåtal randomiserade studier där placebogrupper använts är det dock möjligt att få fram viss information. Akut sinuit diagnostiserad med kliniska tecken + röntgenundersökning läkte på tio dagar utan behandling hos 43 % och förbättrades hos ytterligare 17 % (12). I en annan studie med symtombaserad diagnostik var 77 % återställda efter 14 dagar. 26 % fick dock återfall av sina symtom inom två månader (15). Även vid mer långdragna symtom förekommer spontanläkning i hög frekvens. I en studie av kliniskt och röntgenologiskt diagnostiserad sinuit med minst tre månaders anamnes läkte 53 % på sex veckor och 69 % på sex månader utan behandling (17). Normalförloppet för återinsjuknande i snuva efter en akut övre luftvägsinfektion har också studerats hos 40 barn (18). Såväl klar som purulent snuva läkte utan behandling på cirka 14 dagar.

Antibiotikabehandling

Bristen på placebokontrollerade studier av antibiotikabehandling vid rinosinuit hos barn är påtaglig. Trots detta har under de senaste åren genomförts ett par översikter med meta-analysambitioner (1,2). Den ena av dessa är en Cochrane review (2) och den andra

utgår från American Academy of Pediatrics (1). Båda kommer fram till slutsatsen att antibiotikabehandling har effekt och rekommenderar därför antibiotika vid rinosinuit hos barn. I en reviderad version av den senare (4) är dock denna rekommendation betydligt svagare.

Review-artikeln från American Academy of Pediatrics inkluderar fem randomiserade studier (11,12, 19–21) och åtta artiklar som beskriver antibiotikabehandlade patientgrupper (22–29). De senare bidrar på inget sätt till att besvara frågan om antibiotika har effekt. Bland de fem randomiserade studierna finns en placebogrupp endast i två (12,21). Av dessa talar den ena (12) för att antibiotika har effekt och den andra (21) emot.

Cochrane-analysen (2) inkluderar sex dubbelblinda placebokontrollerade studier med sammanlagt 562 barn (12,15–17,30,31). Utläkningen i den antibiotikabehandlade gruppen var 66 % jämfört med 54 % i placebogruppen ($p=0,005$). Definitionen av rinosinuit var allt annat än homogen mellan studierna. Två av studierna (30, 31) utgick dessutom från allergimottagningar och i dessa var 100 (31) respektive 80 % (30) av barnen atopiker. Den ena av dessa omfattade dessutom bara barn med symtom i mer än 30 dagar (31). En av de inkluderade studierna (16) var en pilotstudie med 13 barn, alla mindre än två år. Någon säker blindning är inte beskriven i denna studie. Om dessa tre studier exkluderas från analysen erhålles i stället följande resultat från de tre återstående studierna (12,15,17): Utläkning i antibiotikagruppen 67 % och i placebogruppen 60 % ($p<0,05$).

Totalt har följande fyra artiklar som jämfört placebo med antibiotika i barnpopulationer som inte huvudsakligen består av atopiker identifierats: Wald 1986 (12) med symtom i tio till 30 dagar, Garbutt 2001 (15) med symtom tio till 28 dagar, Otten 1988 (17) med symtom >3 månader och Jeppesen 1972 (21) med odefinierad sjukdomstid.

I den äldsta studien (21) utvärderas effekten av att lägga till antibiotika till behandling med dagliga spolningar hos patienter med akut, subakut eller kronisk maxillarsinuit utan feber eller allmänpåverkan. För 15 barnbihålor ledde tillägg av antibiotika inte till kortare utläkningstid.

Den enda studie som är inkluderad i båda översikterna är Walds studie från 1986 (12). 93 barn inkluderades av 171 barn med symtom i form av snuva och/eller hosta under tio till 30 dagar. De inkluderade patienterna hade patologisk sinusröntgen och frånvaro av GAS i nph- och svalgodling. Studien är dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad med de tre grupperna: amoxicillin, amoxicillin/klavulansyra och placebo. Klinisk utvärdering efter tio dagar visade läkning eller förbättring i 83 respektive 75 % i antibiotikagrupperna jämfört med 60 % i placebogruppen. Någon senare uppföljning än tio dagar föreligger inte.

I Ottens studie (17) inkluderas enbart barn med symtom i minst tre månader. Inklusionskriterierna var purulent snuva i minst tre månader + fynd av purulent sekret i näsan + patologisk sinusröntgen. 141 barn mellan tre och tio år inkluderades och randomiserades till följande fyra grupper: placebonäsdroppar, näsdroppar + amoxicillin, käkhålespolning respektive käkhålespolning + näsdroppar + amoxicillin. Vid kontroll efter sex veckor var utläkningen i den sista gruppen något högre än i övriga (79 % vs 50–55 %, $p=0,06$), men vid kontroll efter sex månader förelåg inga skillnader alls med utläkning i samtliga grupper på cirka 70 %.

Garbutts studie (15) är genomförd på tre pediatrika öppenvårdsmottagningar. 161 barn med klinisk sinuitdiagnos med tio till 30 dagars anamnes randomiserades till amoxicillin, amoxicillin-klavulansyra eller placebo. Såväl inklusion som utvärdering av behandlingseffekt genomfördes med hjälp av symtom score och subjektiv bedömning av förbättring. Någon röntgenundersökning genomfördes inte. Förbättringen i symtom efter 14 dagar var något högre i de antibiotikabehandlade grupperna än i placebogruppen, men denna skillnad var inte statistiskt signifikant ($p=0,59$). I samtliga grupper bedömdes cirka 80 % att en väsentlig förbättring förelåg och att det aktuella tillståndet var bra eller mycket bra efter 14 dagar.

Sammanfattningsvis finns alltså två amerikanska studier med motsatta resultat. Den ena (12) utgår från ett sjukhus, den andra (15) från öppenvården och torde mer motsvara svensk öppenvårdsverklighet. Båda studierna utgår från symptomatisk diagnostik av akut sinuit, även om det i den ena studien ingår att patienterna också ska ha patologisk sinusröntgen. Det är alltså en helt öppen fråga i vilken utsträckning det verkligen föreläggat purulent sinuit. Möjligheten av att det bland Garbutts patienter finns en subgrupp som kan ha glädje av antibiotika kan naturligtvis inte helt uteslutas, men möjligheterna att identifiera denna grupp bedöms som mycket begränsade. I detta sammanhang är de äldre europeiska studierna (17,21) av intresse då de inte påvisat någon effekt av antibiotika vid verifierad purulent sinuit hos barn.

Annan medicinsk behandling

Kunskapen avseende annan medicinsk behandling än antibiotika vid behandling av rinosinuit är mycket begränsad och avser endast andra läkemedel som komplement till antibiotika. American Academy of Pediatrics (1) väljer att inte ge några rekommendationer pga. kontroversiella och begränsade data. Några studier där annan medicinsk behandling används som alternativ till antibiotika har inte gått att finna.

Komplikationer vid sinuit hos barn

Vid tidigare workshop om tonsillit och otit har ovanliga komplikationer såsom reumatisk feber och mastoidit diskuterats som en faktor att ta hänsyn till vid

rekommendation om antibiotikabehandling. Komplikationer till sinuit har generellt uppmärksammats mindre.

På Karolinska sjukhuset i Solna har på barn- och öronavdelningen under de senaste sex åren vårdats 204 barn med diagnosen sinuit och 60 barn med diagnosen mastoidit. Antalet barn per år har inte förändrats under denna period. I upptagningsområdet bor cirka 200 000 barn vilket skulle motsvara en årlig frekvens av sjukhusvårdad sinuit på 1,5/10 000. I åldersgruppen 0–3 år är dock frekvensen sinuit (etmoidit) betydligt högre, cirka 10/10 000.

I amerikansk litteratur har använts benämningen periorbital respektive orbital cellulit. Av och till används också benämningen pre- och postseptal cellulit (32–34). Periorbital cellulit omfattar abscesser i ansiktet utan kontakt med ögonhålan, även om det inflammatoriska ödemet som sådant kan sprida sig i ögonlocken. Orbital cellulit är en komplikation till sinuit där det inflammatoriska ödemet påverkar orbitahålan. Bihålorna avskiljs ju med enbart en tunn benvägg mot orbitan som därför kan komma att engageras. Infektionen kan då ge en retroorbital abscess som trycker på synnerven. Kliniskt ser man ett utstående öga.

I praktiken möter vi på barnkliniken två grupper av barn, de yngre barnen med etmoidit och ett fåtal äldre med pansinuit. Även om flertalet barn med etmoidit har ett periorbitalt ödem tillfrisknar flertalet med enbart intravenöst antibiotika utan ytterligare åtgärder. Det vanligaste bakteriefyndet är pneumokocker vilka ibland kan påvisas i blododling. Ett fåtal barn med pansinuit inklusive etmoidit kan även få intrakraniella komplikationer såsom abscesser och sinustrombos. I en nyligen publicerad översikt över intracerebrala abscesser hos barn från Boston Children's Hospital kunde man visa att detta var en sällsynt förekomst och att antalet intracerebrala abscesser som haft sitt ursprung i sinus eller öroninfektioner minskat från 26 % 1945–1980 till 11 % 1981–2000 (35).

Sammanfattningsvis är allvarlig sinuit hos barn ovanligt men inte helt negligerbart.

Slutsatser

Bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn förekommer

Spontanläkningsfrekvensen är hög även vid långdragna symtom och risken för allvarliga komplikationer liten.

Vid korrekt diagnostiserad bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn kan antibiotika vara av visst värde för att förkorta sjukdomsförloppet. Värdet av antibiotikabehandling för att minska risken för komplikationer är okänt.

Bra diagnostiska metoder saknas. Diagnostiken är helt beroende av anamnestiska uppgifter, huvudsakligen avseende förekomst av snuva, tidsförlopp och eventuellt röntgenologisk diagnostik för att utesluta

att bihålorna är friska.

Det är möjligt att bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn underdiagnostiseras i Sverige idag. Av flera skäl finns det ingen anledning att se detta som ett hälsoproblem som behöver åtgärdas:

1. Möjligheten att på ett praktiskt genomförbart sätt korrekt diagnostisera bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn saknas.
2. Effekten av antibiotikabehandling vid bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn är osäker och i bästa fall marginell.
3. En ökad användning av diagnosen bakteriellt orsakad rinosinuit hos barn skulle öka antibiotiketrycket utan säkra positiva hälsoeffekter.
4. Andra effektiva behandlingar saknas.

Referenser

1. Ioannidis JPA, Lau J. American Academy of Pediatrics. Technical report: Evidence of the diagnosis and treatment of acute uncomplicated sinusitis in children: A systematic overview. *Pediatrics* 2001;108:1–8.
2. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: Management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108:798–808.
4. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JPA, Lau J. Acute sinusitis in children. Current treatment strategies. *Pediatr Drugs* 2003;5:71–80.
5. Henriksson G, Westrin KM, Kumlien J, et al. A 13-year report on childhood sinusitis: Clinical presentations, predisposing factors and possible means of prevention. *Rhinology* 1996;34:171–5.
6. André M, Odenholt I, Schwan Å, et al. Upper respiratory tract infections in general practice: Diagnosis, antibiotic prescribing, curation of symptoms and use of diagnostic tests. *Scan J Infect Dis* 2002;34:880–6.
7. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: Duration of upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1991;87:129–33.
8. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113(7):1199–1205.
9. Parsons DS, Wald ER. Otitis media and sinusitis. Similar diseases. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1996;29:11–25.
10. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, et al. Acute maxillary sinusitis in children. *The New England Journal of Medicine* 1981;304:749–754.
11. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, et al. Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood: A comparative study of amoxicillin and cefaclor. *The Journal of Pediatrics* 1984;104:297–302.
12. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of Amoxicillin and Amoxicillin-Clavulanate Potassium in acute paranasal sinus infections in children: A double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1986;77:795–800.
13. Leung AKC, Kellner JD. Acute sinusitis in children. Diagnosis and management. *Journal of Pediatric Health Care* 2004;18:72–6.
14. Garbutt JM, Gellman EF, Littenberg B. The development and validation of an instrument to assess acute sinus disease in children. *Quality of Life Research* 1999;8:225–233.

15. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. *Pediatrics* 2001;107:619–625.
16. Wald ER. Purulent nasal discharge. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:329–33
17. Otten FWA, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 1988;15:269–78.
18. Steinweg KK. Natural history and prognostic significance of purulent rhinitis. *The Journal of Family Practice* 1983;17:61–4.
19. Ficar B, Huzjak N, Oreskovic K, et al. Azitromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. *J of Chemotherapy* 1997;9:38–43.
20. Careddu P, Bellosta C, Tonelli P, et al. Efficacy and tolerability of brodimoprim in pediatric infections. *J of Chemotherapy* 1993;5:543–5.
21. Jeppesen F, Illum P. Pivampicillin (Pondocillin) in the treatment of maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1972;74:375–82.
22. Hager C, Bamberg P, Dorn G et al. The use of Co-trimazine once daily in acute otitis media and maxillary sinusitis in children. *J Int Med Res* 1980;8:413–6.
23. Helin I, Andreasson L, Jannert M, et al. Acute sinusitis in children – results of different therapeutic regimens. *Helv paediat Acta* 1982;37:83–8.
24. Nylén O, Jeppsson P-H, Branefors-Helander P. Acute sinusitis. *Scand J infect dis* 1972;4:43–8.
25. Gurses N, Kalayci AG, Islek I, et al. Cefuroxime axetil in the treatment of acute sinusitis in childhood. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1996; 38:547–50.
26. Herz G, Gfeller J. Sinusitis in paediatrics. *Chemotherapy* 1977;23:50–57.
27. Puhakka H, Virolainen E. Cefadroxil in the treatment of susceptible infections in infants and children. *Drugs* 1986;32:21–8.
28. McLean DC. Sinusitis in children. *Clinical Pediatrics* 1970;9:342–5.
29. Aitken M, Taylo JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:244–8.
30. Dohlman AW, Hemstreet MPB, Odrezin GT, et al. Sub-acute sinusitis: Are antimicrobials necessary? *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1015–23.
31. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in children with respiratory allergy: the role of antimicrobials. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:382–7.
32. Starkey Cindi R, Steele Russell W. Medical management of orbital cellulites. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1002–5.
33. Sobol Steven E, Marchand Julie, Tewik Ted L, et al. Orbital complications of sinusitis in children. *J Otolaryngol* 2002;31:131–46.
34. Givner Laruence B. Periorbital versus orbital cellulites. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:1157–8.
35. Goodkin Howard P, harper Marvin B, Pomeroy Scott L. Intracerebral abscess in children: Historical trends at Children's Hospital Boston. *Pediatrics* 2004;113:1765–70.

Persisterande rinosinuit, en översikt.

Patofysiologi, diagnostik och behandling

Anders Cervin

Definition

Persisterande eller kronisk rinosinuit (Chronic Rhino Sinusitis, CRS) är en benämning på ett symtomkomplex och inte en specifik diagnos som man lätt kan förledas att tro. Symtomen domineras av kronisk purulent sekretion från näsan, ofta uttalat segt sekret, baksnuva, trötthet, huvudvärk/ansiktvärk och kronisk hosta. Ibland talar man om kronisk recidiverande sinuit med besvärsfria intervall men täta återfall. Ett nomenklaturbyte till persisterande rinosinuit har föreslagits. I den följande texten används persisterande och kronisk rinosinuit synonymt.

Orsaken till CRS är okänd men kan ibland associeras till andra sjukdomar som påverkar luftvägsslemhinnan. Den definition som ofta har använts i vetenskapliga sammanhang under senare år, utarbetades av American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery (AAO-HNS) år 1996. Förenklat kan man säga att den byggde på ovanstående symtom där två av dessa symtom skall ha funnits i mer än tre månader, Tabell I (1). Tyvärr leder definitionen till väldigt heterogena material där kronisk sinuit kan ha allsköns olika bakgrund. Det är därför svårt att jämföra resultaten mellan olika studier. AAO-HNS har själva insett att tiden sprungit ifrån deras första defi-

inition och har nyligen reviderat densamma. Den nya definitionen lyder i egen översättning av författaren så här: *Kronisk rinosinuit är en grupp av sjukdomar som karakteriseras av inflammation av slemhinnan i näsan och bihålorna, med en duration av minst tolv veckor* (2). Notera att man talar om en grupp av sjukdomar. Man talar inte längre om en obligat infektion, utan fokuserar istället mer på den inflammatoriska processen.

En mer etiologiskt inriktad definition har föreslagits i Sverige. Den definitionen är också mer behjälplig i det praktiska arbetet med patienterna då det gäller att lägga upp utredningen. Man försöker där associera CRS till olika bidragande sjukdomar, såsom allergi, näspolypos, dental genes, tumörer, trauma, immunbrist och systemsjukdomar (exempelvis primär ciliär dyskinesi och cystisk fibros). Hos den eventuellt största gruppen av patienter med CRS föreligger dock ingen känd bakomliggande orsak (3).

I mitt tycke fattas några associerade eller orsakande sjukdomar, däribland astma, ASA-intolerans och svampinfektion/kolonisation. En av författaren modifierad bild presenteras som den etiologiska cirkeln, (Figur 1).

Tabell I. Symtom eller fynd associerade till diagnosen kronisk sinuit. Man bör ha två major factors eller en major och två minor factors för diagnosen kronisk sinuit enligt 1996 Rhinosinusitis taskforce (se ref 1).

Major factors	Minor factors
Ansiktssmärta/tryck	Feber
Nästäppa	Dålig andedräkt
Snuva/baksnuva	Trötthet
Hyposmi/anosmi	Tandsmärta
Vargata	Hosta
	Lockkänsla i öronen

Epidemiologi

Säkra incidens- och prevalenssiffror saknas. I en stor hälsoundersökning från USA, där patienterna själva rapporterar om sitt hälsostillstånd tar sinuit en framträdande roll. Fjorton procent av befolkningen anser sig lida av sinuit (4). Denna siffra är dock troligen för hög.

Beräkningar i USA talar för att 18–22 miljoner läkarbesök om året kan relateras till CRS. Akuta övre luftvägsinfektioner beräknas i USA till cirka 240 miljoner läkarbesök om året (2). Om man studerar antalet sjukskrivningsdagar för CRS har dessa i USA under fem år ökat från 50 miljoner till 73 miljoner (5).

Patofysiologi

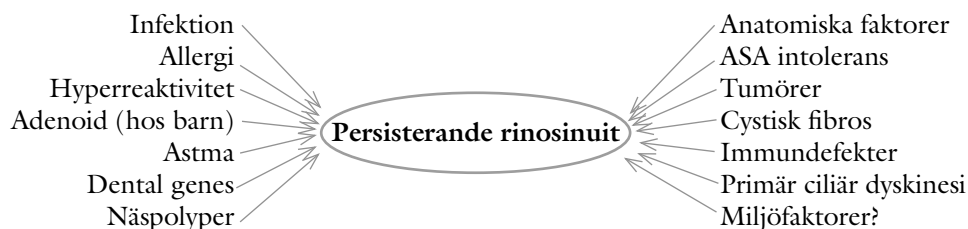
Det står alldeles klart efter de senaste årens forskning att någon *ensam enad teori som förklarar uppkomsten av kronisk sinuit inte existerar*. Det finns ett flertal etiologiska agens. Slutresultatet är dessutom beroende av hur värdorganismen, i det här fallet patienten

reagerar på ett visst stimuli. Samma stimuli kan ge helt olika vävnadssvar hos olika patienter. Vidare har inflytandet av associerade luftvägssjukdomar som modulerar svaret betydelse för slutresultatet.

Histopatologiskt karakteriseras slemhinnan vid CRS av hyperplasi med ett ökat antal seromukösa körtlar, samt omvandling av cylindriska cilieförande celler till skivepitel. Det finns ett inflammatoriskt infiltrat av lymfocyter, plasmaceller, eosinofiler och neutrofiler (6).

För att försöka bringa reda i olika patofysiologiska scenarier har man försökt klassificera CRS. Det vanligaste är antingen indelning efter möjliga uppkomstmekanismer eller efter hur det inflammatoriska svaret ser ut. Ett exempel på dessa två klassificeringsförsök lämnas i Tabell II och III. En annan kanske mer praktiskt tillämpbar indelning är att indela i persisterande sinuit antingen med eller utan polypos.

Figur 1. Den etiologiska cirkeln. Sjukdomar associerade med persisterande rinosinuit. Har du gått hela varvet runt?



Tabell II. Indelning av kronisk sinuit efter möjliga uppkomstmekanismer.

Externa faktorer	Endogena faktorer
Infektion	Cystisk fibrosF
Allergi IgE-medierad	Primär ciliär dyskinesi
Överkänslighet (ej IgE-medierad)	Immundefekter
Farmakologiska faktorer	Hormonella faktorer ex graviditet, hypotyreos
Irriterande ämnen	Vaskuliter
Anatomiska orsaker pga. trauma, tidigare kirurgi	Autoimmuna sjukdomar ex sarkoidos

Tabell III. Indelning av kronisk sinuit efter det inflammatoriska svaret.

Eosinofilt infiltrat	Neutrofilt infiltrat	Annat
Allergisk rinit	Bakteriell infektion	Virusinfektion (blandat infiltrat)
Allergisk svamp sinuit	Primär ciliär dyskinesi	Vaskuliter
CRS med näspolypos	Cystisk fibros	Sarkoidos
CRS med ASA-intolerans	Främmande kropp	
CRS med astma		

Hur ger bakteriell infektion upphov till kronisk sinuit?

Det bakteriella spektrumet vid CRS är annorlunda jämfört med vid akut sinuit. Vid CRS dominerar *Staphylococcus aureus*, koagulasnegativa stafylokocker, gramnegativa bakterier och anareober. Vilka bakterier som verkligen kan betraktas som patogena är dock höljt i dunkel och olika patofysiologiska mekanismer är möjliga.

Bakteriell infektion

Konceptuellt överensstämmer bakteriell infektion troligen bäst med de flesta läkares syn på kronisk sinuit. CRS definieras då helt enkelt som en kronisk infektiös och inflammatorisk process med bakterier i vävnaden, mikroabscesser och vävnadsexsudation av neutrofiler och eosinofiler och rekrytering av sedvanliga inflammatoriska celler.

Det är tänkt att neutrofiler skall dominera, men det finns ökad evidens för att eosinofiler spelar en större roll än man tidigare trott (7,8). En del författare ser likheter mellan de slemhinneförändringar som ses vid CRS och de slemhinneförändringar som kan observeras vid astma (7,9).

Bakteriell kolonisation

Tanken är att bakteriell kolonisation faciliterar en kronisk inflammatorisk process. Några bevis för detta finns ej från de övre luftvägarna, men från de nedre luftvägarna har man funnit att bakteriell kolonisation försämrar sjukdomstillståndet vid KOL (10).

Lokal allergisk reaktion mot bakterier

In vitro har man visat att bakteriespecifik IgE förekommer hos 57 % av patienter med CRS jämfört med 10 % av patienter med allergisk rinit (11).

Bakteriella superantigen

Staphylococcus aureus har förmågan att producera toxiner som kan manifesteras sig i exempelvis Toxic shock syndrome (TSS). Toxinerna kan aktivera stora populationer av T-lymfocyter (5–30 %), jämfört med typiska antigen som endast aktiverar en liten del av T-cellspopulationen (<0,01 %). Det innebär att man går förbi det specifika antigensvaret för en massiv mer specifik reaktion. Teorin har framförallt lanserats såsom en möjlig bakgrundsmechanism till näspolypos, vilket leder till en kraftig stimulering av T-cellspopulationen. Stimuleringen leder i sin tur till en kraftig cytokinproduktion (9,12).

Biofilm

Biofilm är en slags glykokalyx som produceras av och omger en grupp av bakterier. Förekomsten av biofilm försvårar eller omöjliggör penetration av antibiotika. Det är okänt hur stor betydelse detta har i kliniken. Möjligen har det större betydelse för terapivikt vid antibiotikabehandling än som en egentlig uppkomstmekanism för sjukdom. Svepelektronmikroskopiska studier på CRS-patienter har visat förekomst av biofilm i så gott som samtliga preparat. Biofilm är även vanligt förekommande vid otit. Dock rör det sig om små material (13,14).

Barriärdysfunktion

Det finns endast ett fåtal studier på barriärdysfunktion vid akut eller kronisk infektion/inflammation, och vilka histologiska skador det kan ge på slemhinnan i bihålorna och näsa. I en studie inokulerades 26 frivilliga med *Influenzae B*-virus. Nio försökspersoner blev kliniskt infekterade. Sex av dessa uppvisade försämrad mukociliärtransport med mindre än 50 % cilierade celler efter tre veckor (15).

I en äldre studie uppmättes en nedsatt mukociliärtransport 32 dagar efter ”förkylning” (16).

Den långsamma återbildningen av cilieförande epitel är också dokumenterad efter sinuskirurgi. Den långsamma regenerationen av epitelet och dess barriärfunktion kan möjligen förklara varför tidigare friska patienter efter en kraftig förkylning hamnar i en situation med en kronisk infektion/inflammation. En längre infektionsfri period kan ge epitelet möjlighet att regenerera och att läka barriärskadan, vilket möjligen kan tala för långtidsbehandling med antibiotika (3 månader).

Osteit

Man har sedan länge känt till att förtjockning av omgivande ben kan ske vid långdragen CRS. Inflammation i benvävnad har syntts både på röntgenbilder och vid rutinhistologi på operationspreparat.

De senare åren har djurexperimentella studier visat att vid experimentellt inducerad sinuit fås en benomsättning och en histopatologisk bild som motsvarar den vid osteomyelit. Hög benomsättning vid CRS har kunnat konfirmeras hos människa med radioaktivt märkt tetracyclin (17). Betydelsen av dessa förändringar är oklar. Man har länge ansett att det är sekundära förändringar, men en del författare vill hävda att osteomyeliten kan sprida sig via de Haverska kanalerna (mikroporer i kompaktan), och i sig ge upphov till inflammatoriska förändringar i sinuslemhinnan (18).

Hur ger den allergiska inflammationen upphov till CRS?

Här berörs ej detaljer rörande möjliga mekanismer, men i korthet ger den allergiska reaktionen en rekrytering av proinflammatoriska celler, där i synnerhet den sena fasen tros vara betydelsefull. Detta ger slemhinnesvullnad, ökad vaskulär permeabilitet, ökad sekretion från seromukösa körtlar och nedsatt mukociliärtransport. Detta kan i sin tur leda till obstruktion av avflödet från bihålorna och rubba homeostasen av koloniserande mikroorganismer och sekundärt leda till CRS. Vidare anses *priming-fenomenet*, att den allergiska reaktionen leder till en ospecifik hyperreaktivitet i slemhinnan, ytterligare förstärka den onda cirkeln.

Astma och CRS

Prevalensen av astma hos CRS-patienter är förhöjd med 23,4 % (i populationen ca 5 %) (19). Då det spekuleras i att det är olika facetter på samma sjukdom, utgör anamnes på annan inflammatorisk luftvägssjukdom en viktig del av diagnostiken hos patienter med långdragen rinosinuit.

Hur ger svampinfektionen upphov till kronisk sinuit?

Svampinfektion är generellt sett ett litet problem i Skandinavien. Svampinfektion eller svampkolonisation har dock varit ett hett diskussionsämne de sista åren bland CRS-intresserade läkare och forskare.

Det som lett till hetsiga diskussioner på olika sinuitkongresser världen över är upptäckten av den saprofytiska svampinfektionen eller kolonisationen, och dess eventuella betydelse som en *generell* uppkomstmekanism till CRS, såsom en icke-allergisk (ej IgE-medierad) inflammatorisk process.

Senare års studier har visat att kolonisation av bihålorna med olika svamparter är vanligt både hos patienter med CRS och hos friska kontroller. Är man riktigt noggrann i sin provtagning kan man faktiskt få upp till 100 % av både patienter och kontroller att vara koloniserade (20,21). Detta ledde till ett problem för svampförfäktarna, att även friska var bärare av svamp i sina bihålor. Man lanserade då teorin att det inte var svampförekomsten som var av betydelse, utan värdorganismens inflammatoriska svar på svampantigenet. Man har sedan i *in vitro*-försök, visat att hos vissa patienter med CRS reagerar perifera lymfocyter med kraftig produktion av IL-5 och IL-13 på svampexponering, medan friska kontrollers lymfocyter är oberörda av svampantigenet. (Presenterat av Shin och Kita, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, NYC, 2002). Hur vi kommer att se på dessa hypoteser om några år återstår att se.

Diagnostik

Diagnostiken baserar sig på en anamnes som överstiger tre månader av något eller flera av tidigare nämnda symtom, dock med undantagande av huvudvärk (som ensamt fynd har huvudvärk ej något prediktivt värde för diagnosen CRS (22)), kombinerat med objektiva fynd.

Undersökningen skall omfatta en endoskopisk undersökning av näsan, där fynd av mukopurulent sekretion, eller inflammatoriska polyper eller obstruktion av mellersta näsgången talar för kronisk sinuit (23,24). Kompletterande CT-undersökning är inte nödvändig men visar ofta slemhinneförtyckning i delar eller hela bihålssystemet (25,26). Vid förekomst av symtom samt positiva fynd vid endoskopi och/eller CT kan man utgå från att diagnosen CRS är etablerad. Dock får man inte göra misstaget att slå sig till ro med detta. Nu börjar det etiologiska arbetet, i den utsträckning det nu låter sig göras (Figur 1).

Det är ett misstag att tro att alla patienter som uppfyller kraven på diagnosen CRS har en bakteriell infektion, även om förekomsten av bakterier är väl dokumenterad vid CRS (27,28). Odling bör ske från mellersta näsgången under endoskopisk kontroll. Det är dock värt att notera att i studier på friska har man funnit mer än 75 % positiva odlingar (29,30). Dominerar gör koagulasnegativa stafylokocker samt *Corynebacterium*. Det är i vissa studier en uppseendeväckande liten skillnad i positiva odlingar mellan friska kontroller och patienter med CRS. Incidens av anaerober hos CRS-patienter varierar stort mellan olika studier (5 till 67 %) (31).

Andelen positiva odlingar med gramnegativa bakterier (*P. aeruginosa*) tycks öka om patienten tidigare är opererad eller extensivt antibiotikabehandlad (32). PCR-diagnostik har använts i en studie på CRS-patienter, vilket påvisade bakterieförekomst i 62 % av patienterna jämfört med 50 % i konventionell odling (31,32). Vidare har PCR för RSV och adenovirus visat förekomst av RSV-virus i 20 % av dem som opereras för kronisk sinuit (33).

Trots ovanstående invändningar bör en odling från mellersta näsgången ingå i utredningen.

Speciellt avseende barn finns det studier som visar att CRS är associerat med perenn allergisk rinit i 41–84 % av de barn som opereras för CRS (34). Hos vuxna ligger frekvensen av samtidig allergi mellan 25–60 %. Även här dominerar perenna allergier (kvalster) (35).

Allergikutredning skall ingå i utredningen. Då astma är överrepresenterat i patientgruppen CRS bör även anamnes avseende astma ingå.

Hos svårbehandlade CRS-patienter finns en överrepresentation av IgG subklassbrist. Prov avseende IgG subklassbrist bör tas i utvalda fall (36), i synnerhet när det föreligger anamnes på mer allvarliga infektioner (exempelvis lunginflammationer, sepsis eller frekventa bakteriella infektioner från tidig ålder).

Tabell IV. Indelning av behandling.

Etiologisk riktad behandling	Behandling av inflammation
Antibiotika	Nasala steroider
Antifungala medel	Systemiska steroider
Mekanisk behandling i form av; Kirurgi, Nässköljningar, koksalt, nässpray	Antihistaminer
	Immunoterapi
	Lågdos makrolidbehandling
	Anti-IgE
	Antileukotriener

Barn med CRS skall utredas med avseende på cystisk fibros, primär ciliär dyskinesi och IgG subklassbrist.

Terapialternativ

Val av terapi, behandlingstid, dosering

Ensidig CRS talar för ett anatomiskt hinder, dental genes, tumör eller svampinfektion och skall behandlas kirurgiskt. Här är resultaten i regel goda. Dubbelsidiga förändringar talar för ett mer systemiskt engagemang. Här bör medicinsk behandling vara förstahandsalternativet (Tabell IV).

Antibiotika vid CRS

Oavsett etiologi så har antibakteriell terapi utgjort stommen i behandlingen av kronisk sinuit. Vid en kritisk granskning får man tyvärr tillstå att *säkra* evidens för denna behandling saknas. Det fattas helt enkelt randomiserade, prospektiva behandlingsstudier. I USA har inga antibiotika blivit godkända av FDA med indikationen CRS! I en retrospektiv fallstudie med 200 patienter som fick antibiotika kombinerat med nasal steroid i fyra veckor, upplevde samtliga patienter en förbättring efter en månad (37). I en annan retrospektiv studie behandlades 40 patienter med antibiotika i fyra till sex veckor, kombinerat med tio dagar systemiska steroider. Detta lyckliggjorde 36 av 40 patienter efter avslutad behandling och efter åtta veckors uppföljning var 24 av 40 patienter fortfarande nöjda (38).

En nyligen publicerad prospektiv randomiserad studie från England kunde inte finna någon skillnad i resultat mellan medicinsk eller kirurgisk behandling. Studien inkluderade 90 patienter med CRS av olika genes, inkluderande polypos. Patienterna randomiserades till antingen endoskopisk bihålekirurgi eller nasal steroid kombinerat med erytromycin 500 mg x 2 i två veckor, följt av erytromycin 250 mg x 2 i tio veckor. Evaluering gjordes efter sex respektive tolv månader (39).

Långtidsbehandling med antibiotika kan positivt påverka symtom och mukociliärtransport, vilket har visats av Scadding i en tremånadersbehandling med olika antibiotika, och av författaren med tre respektive tolv månaders behandling med erytromycin i låg-

dos (40, 41).

Således är det svårt att utifrån den givna litteraturen komma med förslag på när antibiotika skall användas, liksom vilken typ av antibiotika, dosering och behandlingstid som är bäst lämpad.

Antibiotika bör användas när det finns objektiva fynd enligt vad som nämnts tidigare i artikeln. Man bör i första hand överväga erytromycinderivat eller tetracyklinpreparat. Penicilliner bör sparas till mer akuta eller invasiva tillstånd. Doseringen bör vara densamma som vid akut sinuit. Vid makrolidbehandling finns dock data som stödjer användandet av en reducerad dos. Behandlingstiden bör vara längre än för akut sinuit och kan sträcka sig upp till tolv veckor. En otillräcklig medicinsk terapi kan leda till att alltför många opereras.

Systemiska steroider vid CRS

Några prospektiva studier på systemisk steroidbehandling finns inte tillgängliga. En röntgenologisk studie har visat god effekt av systemisk kortikosteroidbehandling på MR-bilden vid CRS (42).

Steroider bör speciellt övervägas vid samtidig polypos. Doser och behandlingstider bygger på det svenska dokumentet om behandling av polypos: 30 mg prednisolon som morgondos med nedtrappning var femte dag med 5 mg, i en sammanlagd behandlingstid på 20 dagar.

Steroidbehandlingen ges ibland som adjuvans till antibiotika, speciellt hos allergiker/atopiker vid infektion.

Lokala steroider vid CRS

Det finns ett fåtal studier på användning av lokala steroider vid CRS. En studie jämförde två olika doser budesonid vid kronisk sinuit, där man fann att båda doserna gav symtomlindring (43).

I en prospektiv studie fick opererade kvalsterallergiska patienter skölja maxillarsinus med placebo eller budesonidlösning. Budesonidlösningen var mer effektiv än placebo (44).

En annan prospektiv studie med CRS-patienter som fick använda flutikasonspray eller placebo i 16 veckor, gav ingen skillnad mellan grupperna vid utvärdering av symtom (det spekulerades dock i om

patientmaterialet var för litet, n=22 (45)). Någon skyddande effekt mot återinsjuknande har man inte kunnat dokumentera.

Motsägelsefulla rapporter till trots, tycker jag att lokala steroider bör ingå som en förstahandsbehandling vid CRS, speciellt vid positiv anamnes eller fynd på allergi, polypos eller astma. Min kliniska erfarenhet är att CRS-patienter som saknar allergi, polyp eller astma stigmata i längden inte finner sig hjälpta av nasala steroider.

Koksaltsköljningar av näsan vid CRS

De flesta patienter upplever välbefinnande av koksaltsköljningar och biverkningsrisken är liten. Man får dock se upp med kontaminerade sprutor eller handflator som används för att dra upp saltvattnet i näsan.

Det finns flera prospektiva randomiserade studier som visar förbättrad mukociliär transport och symptomlindring (46,47). Sköljning med hyperton koksaltlösning har i vissa studier visat ytterligare fördelar avseende mukociliärtransport framför isoton NaCl.

Immunoterapi vid CRS

Det finns en studie som visar en positiv effekt av immunoterapi vid samtidig CRS och perenn allergisk sjukdom (48).

Långtidsbehandling med lågdos makrolid vid CRS

Det finns ett stort antal *in vitro*-studier som visar på antiinflammatoriska effekter av makrolidantibiotika. Makrolider har setts ackumuleras i försvarsceller, öka cilieslagfrekvensen, reducera bakteriell virulens, hämma produktion av bakteriella toxiner och biofilmproduktion (referenser kan fås av författaren). Det finns flera prospektiva men okontrollerade studier som visar god effekt av långtidsbehandling med makrolidantibiotika – i regel tre månaders behandling med normal dos alternativt halva normaldosen (39,41,49). Vi använder detta i Lund på icke allergiska patienter med CRS som inte svarar på annan medicinsk behandling eller som har persisterande besvär efter kirurgi.

Antihistaminer vid CRS

Det finns inga data som stöder användandet av H1-antagonister vid CRS (50).

Anti-IgE vid CRS

Ej aktuellt i nuläget.

Antileukotriener vid CRS

Jag finner inga data som stöder användandet av antileukotriener vid CRS.

Mukolytika vid CRS

Data saknas.

Antidepressiva vid CRS

Depression är viktig differentialdiagnos vid smärtor förlagda över ansiktet (51–54).

Uppföljning och utvärdering av behandlingseffekt

Det finns ingen konsensus (*golden standard*) om hur effekten av behandling vid kronisk sinuit skall mätas. Flera studier har visat en dålig korrelation mellan Quality of Life-frågeformulär och CT-fynd. Resultaten visar också att man inte skall monitorera sjukdomsaktivitet med CT.

Endoskopi, som möjligen kan betraktas som en semikvantitativ metod, tycks vara det som bäst överensstämmer med patientens upplevelse av sin sjukdom. Endast enstaka studier avseende långtidsuppföljning av behandling av CRS finns. De talar för en minskad behandlingseffekt över tiden (55,56).

”Maximal Medical Management” är ett uttryck myntat av en amerikansk allergolog som hävdar att endast 6 % av patienterna behöver gå till kirurgi (37). Man bör lägga en lägsta ribba för vilken medicinsk behandling som man vill att patienten skall ha provat innan kirurgi aktualiseras.

Några placebokontrollerade studier avseende effekten av endoskopisk bihålekirurgi finns inte. Nyligen gjorde Valerie Lund en litteraturgenomgång av publicerade kirurgiska resultat. Det finns en överensstämmelse mellan de olika studierna som visar symptomförbättring hos cirka 80 % av patienterna (57). Andra studier har fokuserat på subgrupper av patienter. Exempelvis kan enstaka studier visa att astmatiker med kronisk sinuit minskar sina nattliga anfall och medicinförbrukning efter bihålekirurgi (58). Å andra sidan har astmapatienter en högre risk för fler revisionsoperationer. I ett material fann man att CRS-patienter med astma i genomsnitt genomgått cirka tre operationer, medan CRS-patienter utan astma i snitt genomgått 1,5 operationer (59).

Terapisvikt

Vid medicinsk terapivikt bör diagnosen ifrågasättas. Dental genes bör utredas ånyo, gärna med second opinion från tandläkare eller käkkirurg. Detta gäller i synnerhet vid fynd av exempelvis enterokocker vid odling från mellersta näsgången. Frågan om dosering och behandlingstid varit tillräcklig bör också övervägas, liksom om kirurgi kan minska patientens symptom och facilitera framtida medicinsk behandling. Om kirurgi och konventionell medicinsk behandling har provats kan långtidsbehandling med lågdos makrolidbehandling övervägas.

Kronisk sinuit hos barn

Kronisk sinuit hos barn betraktas som ett litet problem i Sverige, medan det i USA betraktas som en signifikant sjukdomsgrupp. Hos barn med oklara kroniska luftrörsbesvär har 60 % en patologisk CT-sinus (60). Barn som svarar dåligt på antiastmatisk behandling kan ha en kronisk sinuit (61). Samarbete med barnläkare behövs. Utredning bör göras

avseende allergi, cystisk fibros och primär ciliär dyskinesi, eventuellt för immunbrist. Var uppmärksam på tecken på astma, kronisk bronkit och bronkiektasier.

Gastroesofagal reflux har framförts som en möjlig uppkomstmekanism hos barn (62). Odling visar oftast växt av vanliga luftvägspatogener om CF-utredningen är negativ. Några randomiserade prospektiva studier avseende CRS hos barn och medicinsk behandling saknas.

Referenser

- Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):1-68.
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3 Suppl):1-32.
- Stierna P, Karlsson G, Melén I. Aspects on sinusitis. Diagnosis and treatment in adults. Proceedings from meeting of the Swedish Association of ORL HNS, Stockholm 1995: Eli Lilly Sweden AB; 1995.
- Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10 1997(194):1-89.
- Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions [published erratum appears in *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 Sep;117(3 Pt 1):187]. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6 Pt 2):1-20.
- Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106(4):416-21.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
- Demoly P, Crampette L, Mondain M, et al. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27(6):672-5.
- Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(3):181-8.
- Fournier M. (Chronic obstructive pulmonary disease and bronchial colonization/infection). *Presse Med* 2001;30(31 Pt 2):11-5.
- Calenoff E, McMahan JT, Herzon GD, et al. Bacterial allergy in nasal polyposis. A new method for quantifying specific IgE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(8):830-6.
- Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58(3):176-91.
- Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66(3):155-8.
- Post JC. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope* 2001;111(12):2083-94.
- Wilson R, Alton E, Rutman A, et al. Upper respiratory tract viral infection and mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1987;70(5):272-9.
- Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, et al. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl* 1983;128 (Pt 1):355-65.
- Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, et al. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998;108(4 Pt 1):502-7.
- Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, et al. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000;110(12):2095-9.
- Ferrante ME, Quatela MM, Corbo GM, et al. Prevalence of sinusitis in young asthmatics and its relation to bronchial asthma. *Mil Med* 1998;163(3):180-3.
- Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, et al. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003;113(2):264-9.
- Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74(9):877-84.
- Kenny TJ, Duncavage J, Bracikowski J, et al. Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(1):40-3.
- Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(6):623-7.
- Stankiewicz JA, Chow JM. A diagnostic dilemma for chronic rhinosinusitis: definition accuracy and validity. *Am J Rhinol* 2002;16(4):199-202.
- Orlandi RR. Biopsy and specimen collection in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004;193:24-6.
- Casiano RR. Correlation of clinical examination with computer tomography in paranasal sinus disease. *Am J Rhinol* 1997;11(3):193-6.
- Biel MA, Brown CA, Levinson RM, et al. Evaluation of the microbiology of chronic maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(11 Pt 1):942-5.
- Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998;316(1):13-20.
- Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, et al. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1998;112(12):1162-6.
- Kremer B, Jacobs JA, Soudijn ER, et al. Clinical value of bacteriological examinations of nasal and paranasal mucosa in patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(5):220-5.
- Frederick J, Braude AI. Anaerobic infection of the paranasal sinuses. *N Engl J Med* 1974;290(3):135-7.
- Bhattacharyya N, Kepnes LJ. The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(10):1117-20.
- Ramadan HH, Farr RW, Wetmore SJ. Adenovirus and respiratory syncytial virus in chronic sinusitis using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1997;107(7):923-5.
- Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108(6):688-96.
- Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, et al. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol* 1999;13(5):345-7.
- Scadding GK, Lund VJ, Darby YC, et al. IgG subclass levels in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1994;32(1):15-9.
- McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997;18(3):169-75.
- Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(6):303-12.
- Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114(5):923-30.
- Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1995;109(1):24-6.

41. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, et al. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(5):481–9.
42. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, et al. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(4):517–23.
43. Giger R, Pasche P, Cheseaux C, et al. Comparison of once-versus twice-daily use of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(3):135–40.
44. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope* 2002;112(5):858–64.
45. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, et al. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001;39(2):75–9.
46. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(10):537–41.
47. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51(12):1049–55.
48. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, et al. Immunotherapy in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(4):406–12.
49. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, et al. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48–56.
50. Grzincich G, Capra L, Cammarata MG, et al. Effectiveness of intranasal corticosteroids. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2004;75(1):22–5.
51. Daudia AT, Jones NS. Facial migraine in a rhinological setting. *Clin Otolaryngol* 2002;27(6):521–5.
52. Jones NS. Midfacial segment pain: implications for rhinitis and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(3):187–92.
53. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. *Clin Otolaryngol* 2001;26(6):510–3.
54. Acquadro MA, Montgomery WW. Treatment of chronic paranasal sinus pain with minimal sinus disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105(8):607–14.
55. Osguthorpe JD. Surgical outcomes in rhinosinusitis: what we know. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(4):451–3.
56. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, et al. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108(2):151–7.
57. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):5–9.
58. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000;29(1):7–2.
59. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73(8):574–80.
60. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, et al. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):824–30.
61. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, et al. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123(3):757–64.
62. Gilger MA. Pediatric otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(3):247–52.

Övrig litteratur

Cochrane database

Sinusitis

www.ahrq.gov (for evidence based medicin).

www.sahp.org (Sinus and Allergy Health Partnership).