Kronisk rinosinuitis

Marlene Richter Jensen, Elisabeth Arndal & Christian von Buchwald

KLINISK PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Øre-næse-halskirurgisk og Audiologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2018;180:V05180344

Kronisk rinosinuitis (CRS) er en tilstand med kronisk inflammation i næse og bihuler og kan være med nasal polypose (CRSwNP) eller uden nasal polypose (CRSsNP) [1]. CRS skyldes ikke allergener som allergisk rinitis. Prævalensen af CRS er 10-15% ud fra patientrapporterede symptomer [2-4]. Ved selvrapporteret CRS er der dog en tendens til overvurdering af prævalensen. Prævalensen i Danmark er i et klinisk studie fundet at være 9% jf. diagnostiske kriterier og objektive tegn på inflammation hos 366 patienter. Prævalensen af næsepolypper var 4%, dvs. at denne lidelse udgjorde knap 50% af CRS-tilfældene [5].

Der findes en række hypoteser om ætiologien bag CRS, uden at definitive årsager og mekanismer er fastslået. Generelt accepteret er dog teorien om en uhensigtsmæssig interaktion mellem næse- og bihuleslimhinden og det omgivende miljø. CRS er en multifaktoriel sygdom med flere betydende faktorer: påvirket mukociliær transport, immundefekter, genetik og defekt mucusbarriere [1], eosinofili [6], mikrobiom (bakterier, svampe og vira) [7] og superantigener, bl.a. *Staphylococcus aureus* [8]. Patienter med CRS har nedsat mukociliær transport og slimhindeødem, hvilket øger risikoen for bakterielle infektioner og påvirkning af livskvaliteten [9].

I artiklen redegøres der for de nuværende retningslinjer for diagnostik, behandling og opfølgning hos voksne med CRS ud fra de europæiske og amerikanske retningslinjer [1, 10] samt den nyeste forskning på området. På Dansk Rhinologisk Selskabs hjemmeside (www.rhinologiskselskab.dk) findes en kort klinisk retningslinje om CRS.

I artiklen er der fokus på opsporing af væsentlig komorbiditet såsom astma og allergi samt rygning [1, 11, 12]. Særligt prævalensen af astma er høj blandt patienter med CRS, og behandling af CRS i patientgruppen resulterer i bedre astmakontrol [13]. Patienter med cystisk fibrose, primær ciliedyskinesi, immundefekter, eosinofilt syndrom og Churg-Strauss' syndrom med påvirkning af den mukociliære transport har også øget forekomst af CRS [1, 14, 15]. Baggrunden for associationen mellem CRS og pulmonale sygdomme er teorien om »de forenede luftveje«, der bygger på samspil mellem øvre og nedre luftveje med påvirkning af sygdomsudvikling og -progression. Væsentlige differentialdiagnoser som rinitis, odontogent fokus, gastro-øsofageal refluks-syndrom (GERD), søvnapnø og ansigtssmerter samt den typiske risikopatient beskrives tillige.

CRS, med og uden komorbiditet, påvirker patienternes livskvalitet markant, hvilket understreger vigtigheden af korrekt diagnostik og behandling af CRS.

HOVEDBUDSKABER

- Nasalsteroid, saltvandsskylning og *functional endoscopic sinus surgery* er velkendte behandlingsmuligheder med dokumenteret effekt, mens der endnu ikke er tilstrækkelig evidens for antibiotisk behandling.
- I den nyeste forskning har man særligt fokus på samspillet mellem kronisk rinosinuitis (CRS) og de nedre luftveje (teorien om de forenede luftveje) og identifikation af risikopatienter.
- Fremtidens CRS-behandling vil blive tiltagende personificeret med udgangspunkt i CRS-subtyper, mikrobiomsammensætning og medinddragelse af patienterne, bl.a. ved brug af *mobile health*.

KRONISK RINOSINUITIS-DIAGNOSTIK

Diagnosen stilles ud fra patientens symptomer og objektive tegn på inflammation i næse og bihuler. Dette kræver tilstedeværelse af to eller flere symptomer i ≥ 12 uger, og et symptom skal være tilstoppet næse eller nasalsekretion. Der er følgende fire diagnostiske kriterier: 1) tilstoppet næse, 2) nasalsekretion (anterior/posterior), 3) smerte eller tryk i ansigtet og 4) nedsat eller manglende lugtesans (hyposmi/anosmi). Eventuel misfarvning af nasalt sekret bør noteres, da gulgrønt sekret yderligere peger i retning af CRS.

Objektiv undersøgelse

Det anbefales, at både øre-næse-hals (ØNH)- og ikke-ØNH-læger undersøger næsen ved anterior rinoskopi. ØNH-læger foretager desuden endoskopi evt. forudgået af detumesering. Ikke-ØNH-læger kan ved mistanke om moderat til svær CRS henvise til en ØNH-læge mhp. endoskopi. Ved endoskopi bør der være mindst ét af følgende fund: 1) sekretion fra bihulerne, 2) ødem i meatus medius og 3) polypper [1]. Hos patienter med CRS bør eventuel concha bullosa eller svær septumdeviation noteres pga. potentiel medvirken til anatomisk afløbshindring.

De endoskopiske fund kan graderes ved brug af det modificerede Lund-Kennedy endoskopiske scoringssystem [16]: ødem: 0 (ingen), 1 (let/moderat), 2 (svær). Sekret: 0 (intet), 1 (tyndt, klart), 2 (tykt, mukopurulent). Polypper: 0 (ingen), 1 (i meatus medius), 2 (uden for meatus medius).

Ved endoskopi afgør man, om diagnosen er CRSwNP eller CRSsNP. Eosinofil CRS er en subtype,

som skyldes eosinofili i blodet og nasalpolypperne [6]. Sygdomsforløb og behandling vil afhænge af forekomst og udbredelse af polypper samt af infektionstegn. Endvidere kan man ved endoskopi udelukke differentialdiagnoser.

CT af næse og bihuler

CT er ikke en del af standardudredningen, men kan bruges til at stille diagnosen ud fra, hvis der ikke er positive fund ved endoskopi. Ved endoskopiske tegn på CRS bør CT primært foretages ved manglende effekt af medicinsk behandling og ved forberedelse til *functional endoscopic sinus surgery* (FESS), hvor det er nødvendigt at kende patientens næse- og bihuleanatomi samt omfanget og lokalisationen af inflammation. Man bør være opmærksom på, at patienter, hos hvem man tilfældigt har fundet temporær slimhindefortykkelse på CT og/eller MR-skanning, men hvor de ikke opfylder de øvrige European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS)-kriterier, ikke har CRS [17]. Desuden skal der foretages undersøgelse af mund og tænder for at sikre udelukkelse af odontogent fokus [18]. Inspektion af mundsvælg giver mulighed for at visualisere en eventuel posterior nasalsekretion. Ved tvivl om odontogen sinuitis henvises der til patientens egen tandlæge, med hvem behandlingen koordineres.

Faresignaler

Tilstedeværelse af ensidige symptomer, kraftige smerter og blødning bør tages særligt alvorligt, og patienten bør udredes nærmere for malignitet.

Objektivisering af patientens symptomer

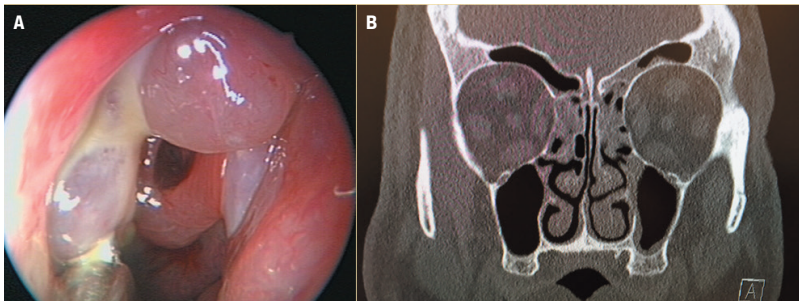
Ved visuel analog skala (VAS)-score vurderer patienten sine gener på en skala fra nul til ti. Generne kan jf. EPOS [1] inddeles i milde (VAS 0-3), moderate (VAS > 3-7) og svære (VAS > 7-10).

The Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) 22 er et 22-punkt-spørgeskema, der er inddelt i nasale og ekstranasale symptomer samt øre- og ansigtssymptomer.

Nedsat lugtesans kan evalueres ved en Threshold, Discrimination and Identification-test, men den er tidskrævende, og derfor anbefales screening med Sniffin' Sticks Identification Test med 12 eller 16 penne, denne test er valideret i Danmark [19, 20].

Supplerende undersøgelser

1) Priktest, som foretages ved indikation for at udelukke allergisk rinitis. 2) Bestemmelse af immunglobulin (Ig) E-niveau i serum for at vurdere, om der er tale om eosinofil CRS. 3) Det anbefales, at patienter med nyopdagede polypper får foretaget biopsi for at sikre CRS-diagnosen og udelukke anden ætiologi [1].
4) Podning mhp. udredning for infektion og resistensbestemmelse forud for antibiotikabehandling. Hos nogle patienter med CRSwNP har *S. aureus* stor betydning for sygdomsbyrden [8].



A. Koronal CT af kronisk rinosinuitis uden polypper.
B. Højre cavum nasi med polypper og mukopurulent sekret.

Differentialdiagnoser

Sinonasale symptomer kan skyldes en række rinitistilstande, herunder allergisk rinitis og nonallergisk rinitis, inklusive vasomotorisk og medikamentel rinitis. Septumdeviation, conchaehypertrofi, GERD og søvnapnø kan ligeledes give sinonasale symptomer og er samtidig komorbide tilstande. Nedsat lugtesans kan være aldersbetinget, men kan også være associeret med andre tilstande, bl.a. tidligt tegn på Alzheimers sygdom, Parkinsons sygdom og multipel sklerose [21].

Trykken og smerter i ansigtet kan skyldes en række neurologiske tilstande såsom migræne, spændingshovedpine og trigeminusneuralgi [1]. Desuden kan kæbeledsartrose, musculus masseter-spændinger, nedsat syn og øjenmuskelsmerter medføre ansigtssmerter [1].

Tumorer er ligeledes en vigtig differentialdiagnose og kan være årsag til både sinonasale symptomer og trykken og smerter i ansigt.

Komorbiditet

Man bør overveje komorbiditet hos patienter med CRS pga. samspillet mellem de øvre og de nedre luftveje. Behandling af CRS kan forbedre en samtidig komorbid tilstand. Ligeledes kan behandling af en komorbiditet forbedre CRS-tilstanden.

Komorbide tilstande i forbindelse med CRS er bl.a. astma [11], allergi [1], rygning [12], cystisk fibrose [14], primær ciliedyskinesi [15] og immundefekter [1].

Astma

Der er høj prævalens af astma blandt patienter med CRS [1]. Et dansk studie har vist, at 65% af patienterne med CRSwNP havde astma [11]. Det er derfor vigtigt at spørge til astmasymptomer. Der er evidens for, at både medicinsk og kirurgisk behandling af CRS er associeret med både subjektive og objektive forbedringer i astmatilstanden [13]. Samtidig ses der en negativ effekt af astma på effekten af FESS [1].

BEHANDLING

Behandling kan igangsættes og følges i almen praksis eller hos en ØNH-læge. Forløbet er opdelt i milde, mo-

derate og svære tilfælde [1] ud fra sværhedsgraden af sygdommen, der kan vurderes med SNOT-22- eller VAS-score samt gradering af endoskopiske fund. Patienten sættes i medicinsk behandling, hvorefter kirurgi kan komme i betragtning. Se **Tabel 1** for anbefalede behandlingsstrategier.

Akutte eksacerbationer bør behandles som akut rinosinuitis [1].

TABEL 1

Anbefalede behandlingsstrategier for kronisk rinosinuitis uden hhv. med nasal polypose.

CRSsNP
Milde tilfælde Medicinsk behandling med dråber el. spray topisk steroid[a] og saltvandsskylning af næsen[b]
Effekt af behandling vurderes efter 1 md. hvis patienten behandles i almen praksis eller 3 mdr. hvis patienten behandles i ØNH-praksis
Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen Ved manglende bedring kan behandling intensiveres[a] Der kan foretages podning mhp. antibiotisk behandling[c]
Ved forbedring 1-3 mdr. fortsættes behandlingen som anført[d] Ved manglende bedring trods MMT laves CT samt overvejes behov for kirurgisk behandling, FESS
Moderate og svære tilfælde Samme strategi som for milde tilfælde med få ændringer: CT kan udføres tidligere for vurdering af behov for FESS Podning kan overvejes allerede fra start mhp. antibiotika[c]
CRSwNP
Milde tilfælde Samme behandlingsstrategi som ved milde tilfælde af CRSsNP
Moderate tilfælde Medicinsk behandling med dråber el. spray topisk steroid[a] ved højtsiddende polypper samt saltvandsskylning af næsen[b] Der kan overvejes øget dosis af topisk steroid samt podning mhp. antibiotika[c]
Ved tilfredsstillende effekt fortsættes behandlingen Hvis der ikke ses bedring ved 3 mdr.-kontrol bør CT foretages mhp. udførelse af FESS
Svære tilfælde Medicinsk behandling med topisk steroid Overvej kort kur med systemisk steroid[e] Kontrol efter 1 md.
Ved bedring følges behandlingsskemaet for moderate tilfælde af CRSwNP Ved manglende bedring bør CT foretages mhp. udførelse af FESS

CRS = kronisk rinosinuitis; FESS = *functional endoscopic sinus surgery*; MMT = maks. medicinsk behandling; sNP = uden nasal polypose; wNP = med nasal polypose; ØNH = øre-næse-hals.
a) Topisk steroidbehandling:1) Næsespray, dosis afhænger af præparat, typisk 2 pust i hvert næsebor 1 gang dagligt, kan intensiveres til 2 pust 2 × dagl., nyere præparater som mometasonfuroat, fluticasonpropionat og fluticasonfuroat anbefales grundet hurtig effekt (dage-uger) uden systemisk effekt.
2) Næsedråber, typisk 1 enkeltdosis 0,4 ml i hvert næsebor 1-2 × dagl., administrationsmetoden er vigtig for effekten, man kan forsøge med Mygind-position eller Kaiteki-position [22, 23]. 3) Skyllevæske, sikker og effektiv behandling, der kan anvendes efter FESS. Topisk steroidbehandling har bedst effekt på opererede patienter pga. udfordringer med at nå inflammerede bihuleområder tilstrækkeligt hos ikkeopererede.
b) Min. 100 ml med kraftig vandstråle.
c) Indikation for virkning af 2-3 mdr. makrolidbehandling ved noneosinofil CRS [24] men manglende evidens for effekten [1], kan prøves til CRSsNP-patienter, kort tids (ca. 3-ugers) doxycyclinbehandling kan prøves til CRSwNP-patienter men manglende evidens.
d) Såfremt behandling foretages i almen praksis bør henvises til ØNH-læge.
e) Systemisk steroidbehandling: 1) Prednisolon tablet, typisk 4-5 dage med 50 mg dagl. 2) Injektion af dexamethason eller typisk 2 ml betamethason. Ulig topisk steroid er der kun evidens for virkning af systemisk steroid på CRSwNP [1].

Functional endoscopic sinus surgery

FESS er en endoskopisk åbning til bihulerne og resektion af eventuelle polypper, hvilket bedrer tilgængeligheden for lokal saltvandsskylning og lokal applikation af medikamina og fremmer ventilation og drænage til bihulerne. Proceduren anbefales, hvis medicinsk behandling ikke slår til [1]. Ved standard-FESS foretages der resektion af forreste etmoid og udvidelse af kæbehuleåbningen. De øvrige bihuler (bagerste etmoid, sfenoid og pandehule) kan åbnes ved behov. Den forventet effekt af FESS og patienttilfredsheden kan vurderes med SNOT-22 [25, 26], jo højere SNOT-22-score, jo større symptomlindring er der efter FESS. Ballondilatation kan udføres som supplement til FESS-proceduren [1].

Transnasal polypektomi med slynge

Transnasal polypektomi med slynge er en supplerende behandlingsmulighed til fjernelse af polypper, hvor frit tilgængelige polypper afklippes under lokalbedøvelse. Proceduren kan anvendes hos patienter, der har behov for momentan bedring af luftpassagen og forbedret tilgængelighed for topisk steroid, samt hos patienter, der ikke kan tåle generel anæstesi. Polyppen kan samtidig fungere som biopsimateriale.

Immunterapi

Der er i fremtiden potentiale for behandling af CRSwNP med type 2-inflammation (85% af CRSwNP-tilfældene i Vesten) med monoklonale antistoffer mod biomarkører [27]. Ved CRSwNP med type 2-inflammation ses der ekspression af bl.a. interleukin (IL)-4, IL-5,

TABEL 2

Risici ved systemisk steroid.

Typisk risikopatient Patient, som får højdosissteroid pga. anden sygdom, f.eks. astma eller KOL, og har andre risikofaktorer for osteoporose, heriblandt postmenopausale kvinder
Risici Ved længerevarende behandling er der risiko for udvikling af osteopeni og osteoporose Prednisolonbehandling i daglig dosis 〉 2,5 mg øger frakturrisikoen [28], hvilket den typiske dosis til CRS overstiger (jf. Tabel 1)
Profylakse Daglig profylakse med calcium 800-1.200 mg og D-vitamin 20-40 µg [28] skal igangsættes samtidig med systemisk steroidbehandling For risikopatienter og patienter hvor osteopeni eller osteoporose mistænkes bør henvises til DXA-skanning [29] for udredning Behov for reskanning vurderes ud fra skanningsresultat og behandlingsforløb
Behandling Osteoporose kan behandles med antiresorptive farmaka som bisfosfonater samt frakturforebyggende anabol behandling

IL-13 og IgE, som antistoffer kan målrettes mod. Foreløbige studier har vist potentiel effekt af monoklonale antistoffer til reduktion af polypper og symptomer [27]. For risici ved systemisk steroid se **Tabel 2**.

OPFØLGNING

Hos patienter med CRS anbefales postoperativ kontrol med endoskopi, evt. oprensning og vurdering af effekten af FESS. For både opererede og ikkeopererede patienter kan medicinsk behandling fortsættes ved positiv effekt, evt. suppleret med kontrol afhængigt af sygdomsbyrden.

Vigtigheden af længerevarende kontrol af patienterne afspejler, at der er tale om en kronisk sygdom, hvor tilstandens sværhedsgrad kan variere. Særligt patienter med CRSwNP har risiko for tilbagevendende næsepolypper, men alle patienter med CRS kan have behov for opfølgning og yderligere medicinsk eller kirurgisk behandling. Risikoen og indikationen for reoperation kan præoperativt vurderes ud fra SNOT-22-score [25]. Til medinddragelse af patienten kan anvendes *mobile health* i form af symptomscoringsapps på mobiltelefonen, f.eks. MySinusitisCoach [30], der endnu ikke findes i en dansk version.

Hvis der ikke opnås forventet effekt af behandlingen, kan der henvises til en ØNH-afdeling.

KONKLUSION

CRS er en udbredt sygdom med stor påvirkning af patienternes livskvalitet og socioøkonomiske forhold. Derfor er korrekt diagnostik, behandling og opfølgning vigtig. Dette sikres ved at følge retningslinjerne fra EPOS 2012 og American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation, som er opsummeret i denne artikel, med et overblik i **Tabel 3**. Behandlingen bør indeholde overvejelser om subtyper af CRS, identificering af komorbiditet og andre risikofaktorer. Tendensen inden for behandlingen af kronisk rinosinuitis går mere og mere i retning af personificerede behandlingsplaner med inddragelse af patienten. Sidst, men ikke mindst, bliver det spændende at se, hvilken betydning næse-bihule-mikrobiomet [7] får for fremtidens behandlingsstrategier.

SUMMARY

Marlene Richter Jensen, Elisabeth Arndal & Christian von Buchwald:

Chronic rhinosinusitis

Ugeskr Læger 2018;180:V05180344

The aim of this review is to evaluate current guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with chronic rhinosinusitis. We discuss: 1) diagnostic criteria, 2) the use of supplementary tools like VAS, Sino-Nasal Outcome Test and Sniffin' Sticks, 3) the use of tests like allergy, serum IgE

TABEL 3

Oversigt over diagnose, behandling og opfølgning af kronisk rinosinuitis såvel med som uden nasal polypose.

Diagnose
Endoskopi
Sekretion fra bihuler, ødem i meatus medius eller polypper samt 2 af flg. symptomer i ≥ 12 uger[a]:
Tilstoppet næse
Nasal sekretion, anterior/posterior
Nedsat eller manglende lugtesans
Trykken/smerte i ansigtet
CT af bihuler, inkl. i diagnostik ved manglende endoskopiske fund eller som forberedelse til FESS
Supplerende undersøgelser:
SNOT-22/VAS-score, objektivisering af symptomer
Biopsi, sikrer diagnosen benign polyp
Podning ved mistanke om infektion
Blodprøve, IgE i serum til udredning af eosinofil CRS
Differentialdiagnoser
Tilstande med sinonasale symptomer:
Allergisk rinitis
Nonallergisk rinitis
Vasomotorisk rinitis
Medikamentel rinitis
Akut rinosinuitis
Septumdeviation
Conchaehypertrofi
GERD
Søvnapnø
Tumorer
Tilstande med smerte/trykken i ansigtet:
Migræne
Vaskulær hovedpine
Spændingshovedpine
Trigeminusneuralgi
Kæbeledsartrose
M. masseter-spændinger
Dårligt syn og øjenmuskelsmerter
Tumorer
Behandling
Topisk steroid:
Spray, typisk 2 pust i hvert næsebor 1 × dagl.
Dråber, typisk 1 dosis 0,4 ml i hvert næsebor 1-2 × dagl.
Steroid i skyllevæske, kan anvendes efter FESS
Systemisk steroid, prednisolon ofte 4-5 dage med 50 mg, dexamethason eller betamethason, injektion, ofte 2 ml
Saltvandsskylning, min. 100 ml med kraftig vandstråle
Antibiotika, manglende evidens for effekten af langtidsmakrolidbehandling og korttidsdoxycyclinbehandling, således kun forsøgsvis makrolid til CRSsNP og doxycyclin til CRSwNP
Opfølgning
Efter FESS, kontrol mhp. oprensning og vurdering af effekt
For både opererede og ikkeopererede patienter, fortsættelse af medicinsk behandling ved effekt, evt. suppleret med kontrol
Alle CRS-patienter kan have behov for opfølgning og yderligere behandling, da tilstanden kan forværres
SNOT-22/VAS-score til objektivisering af symptomer
Mobile health i form af symptomscoringsapps på mobiltelefonen

CRS = kronisk rinosinuitis; FESS = *functional endoscopic sinus surgery*; GERD = gastro-øsofageal refluks-syndrom; Ig = immunglobulin; SNOT = Sino-Nasal Outcome Test; sNP = uden nasal polypose; VAS = visuel analog skala; wNP = med nasal polypose.
a) 1 af symptomerne skal være tilstoppet næse eller nasal sekretion.

and biopsy and 4) comorbidity in relation to the unified airways concept. Furthermore, we evaluate: 1) initial treatment with topical steroids and nasal irrigation, 2) additional treatment options including surgery, systemic steroids and antibiotics and 3) treatment risks. Follow-up of patients is important for evaluating treatment effect and possible need of further treatment.

KORRESPONDANCE: *Marlene Richter Jensen*.
E-mail: marlene.richter.jensen@regionh.dk
ANTAGET: 20. september 2018
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. november 2018
INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology 2012;50(suppl 23):S1-S299.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. Allergy 2011;66:1216-23.
3. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. Vital Health Stat 10 1997;194:1-89.
4. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital Health Stat 10 2002;205:1-109.
5. Lange B, Holst R, Thilsing T et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population: a prospective questionnaire and clinical cross-sectional study. Clin Otolaryngol 2013;38:474-80.
6. Shah SA, Ishinaga H, Takeuchi K. Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis. J Inflamm (Lond) 2016;13:11.
7. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R et al. Chronic rhinosinusitis and the evolving understanding of microbial ecology in chronic inflammatory mucosal disease. Clin Microbial Rev 2017;30:321-48.
8. Bachert C, Zhang N. Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE "above atopy". J Intern Med 2012;272:133-43.
9. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, von Buchwald C et al. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. Rhinology 2011;49:420-8.
10. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152(suppl 2):S1-S39.
11. Håkansson K, Thomsen SF, Konge L et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2014;28:383-7.
12. Backer V, von Buchwald C, Håkansson K et al. Smoking and non-allergic sinonasal disease. Clin Transl Allergy 2013;3(suppl 2):O11.
13. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ et al. Treatment of chronic rhino-sinusitis and its effects on asthma. Eur Respir J 2006;28:68-74.
14. Aanæs K, von Buchwald C, Hjuler T et al. The effect of sinus surgery with intensive follow-up on pathogenic sinus bacteria in patients with cystic fibrosis. Am J Rhinol Allergy 2013;27:e1-e4.
15. Alanin MC, Johansen HK, Aanæs K et al. Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. Acta Otolaryngol 2015;135:58-63.
16. 1Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R et al. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. Laryngoscope 2014;124:2216-23.
17. Gwaltney JM Jr., Phillips CD, Miller RD et al. Computed tomographic study of the common cold. N Engl J Med 1994;330:25-30.
18. Philipsen BB, Ghawsi S, Kjeldsen AD. Odontogenic sinusitis among patients surgically treated for maxillary sinus disease. Rhinology Online 2018;1:60-6.
19. Niklassen AS, Ovesen T, Fernandes H et al. Danish validation of sniffin' sticks olfactory test for threshold, discrimination, and identification. Laryngoscope 2018;128:1759-66.
20. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology 2017;54(suppl 26):S1-S30.
21. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a mini-review. Gerontology 2015;61:485-90.
22. Kubba H, Spinou E, Robertson A. The effect of head position on the distribution of drops within the nose. Am J Rhinol 2000;14:83-6.
23. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M et al. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016;273:939-43.
24. Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ. The role of macrolides in chronic rhi-nosinusitis (CRSsNP and CRSwNP). Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:30.
25. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:1779-84.
26. Lange B, Thilsing T, Al-kalemji A et al. Sino-Nasal Outcome Test 22, validated for Danish patients. Dan Med Bull 2011;58(2):A4235.
27. Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in chronic rhino-sinusitis with and without nasal polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1512-6.
28. Pro.medicin. Steroidinduceret osteoporose. https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318260 (7. maj 2018).
29. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diag-nosis and treatment of osteoporosis. Postgrad Med J 2007;83:509-17.
30. MySinusitisCoach. www.euforea.eu/innovation/mySinusitisCoach.html (7. maj 2018).