

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05210446

Kronisk bihulebetændelse og type 2-sygdom

Kasper Aanæs, Mikkel Christian Alanin, Elisabeth Arndal, Vibeke Backer, Eva Kirkegaard Kiær, Niclas Rubek, Henrik Bredahl Sørensen & Christian von Buchwald

Afdeling for Øre-Næse-Halskirurgi og Audiologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

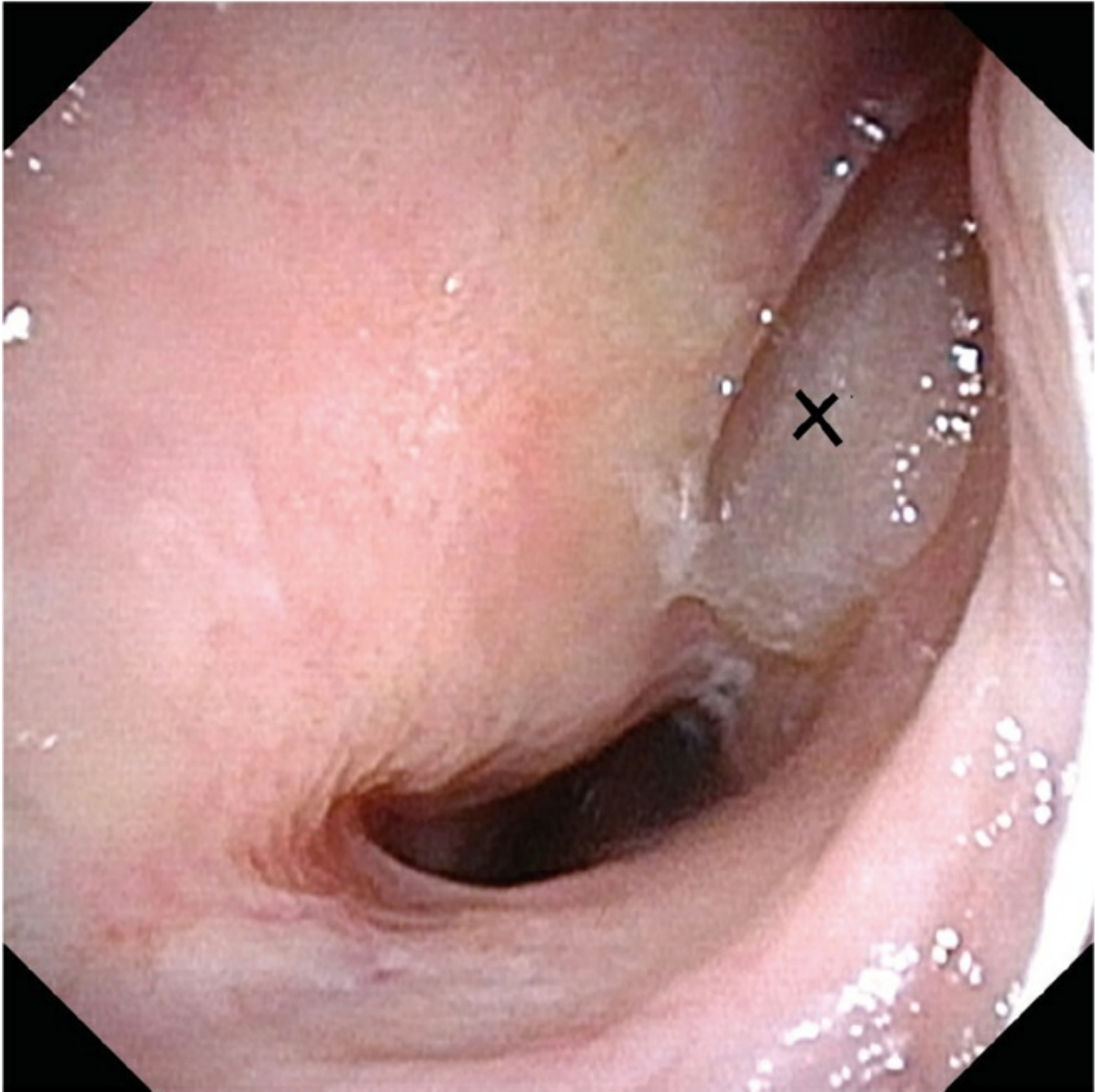
Ugeskr Læger 2022;184:V05210446

HOVEDBUDSKABER

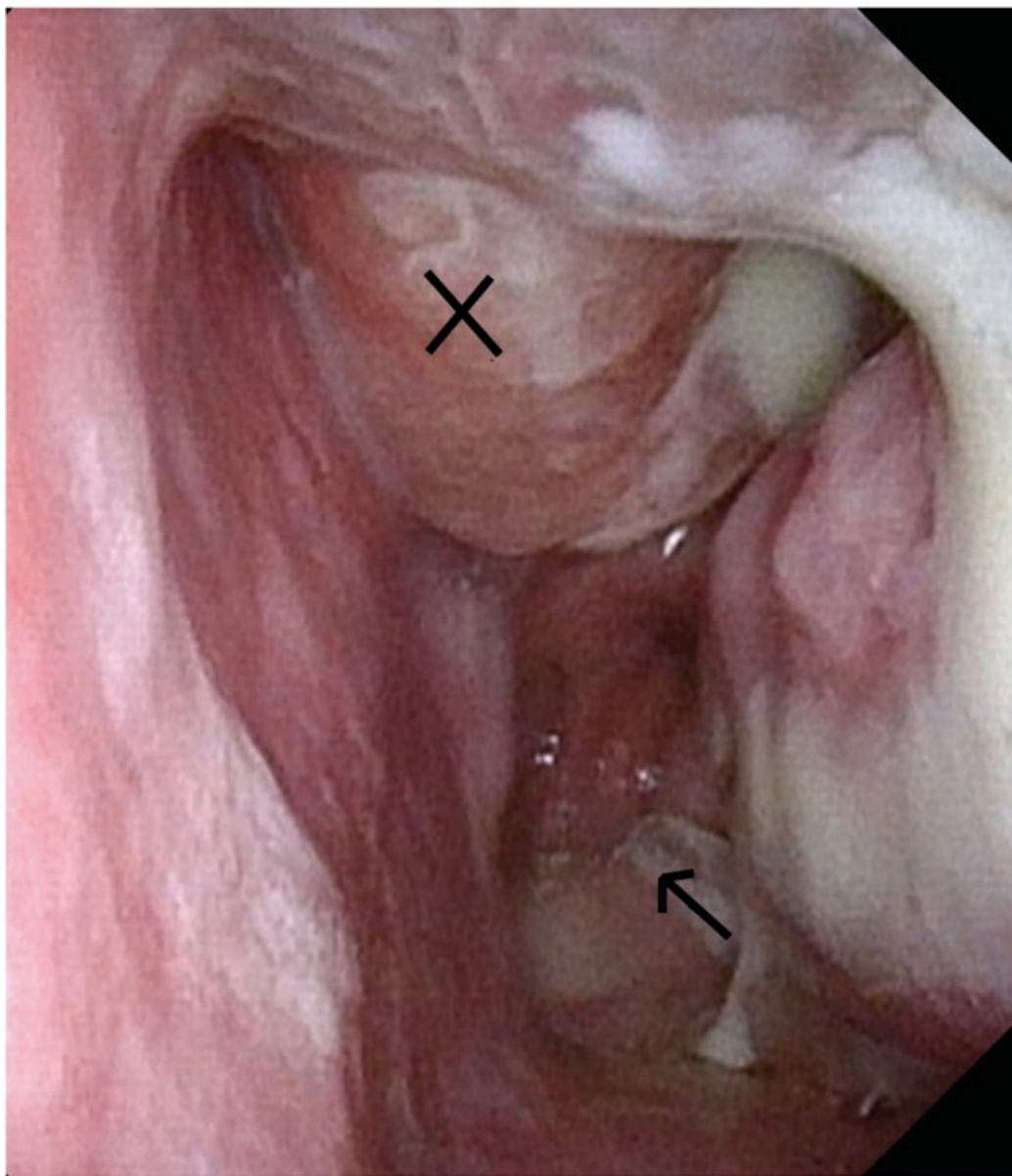
- Kronisk bihulebetændelse (CRS) er en lidelse med en stor sygdomsbyrde.
- Mange patienter med CRS har også lungesyntomer, og diagnostik af samtidig sygdom i de øvre og de nedre luftveje kræver systematisk udredning.
- Patienter med CRS med nasale polypper og type 2-inflammation samt sygelighed trods kirurgi forventes at have gavn af biologisk medicin.

Kronisk bihulebetændelse (CRS) er en folkesygdom, som rammer 5-12% af voksne [1]. Symptomerne skal have været til stede i mindst 12 uger. Der er daglige symptomer med tilstoppet næse (**Figur 1**), sekret (**Figur 2**), der løber enten forud eller bagud, trykkende ansigtssmerter over bihulerne og nedsat lugtesans. CRS er associeret med dårlig livskvalitet. Der findes overvejende to fænotyper CRS med polypper (CRSwNP) og CRS uden polypper (CRSsNP) samt en tilstand, hvor der er overlap mellem de to lidelser. En betydelig del af patienterne med CRSwNP har også astma [2]. Diagnostik og behandling af de øvre og de nedre luftveje kræver ofte tværfagligt samarbejde for at sikre det bedst mulige resultat.

FIGUR 1 Venstre næsekavitet delvis tilstoppet af en polyp (X), som dermed giver tæt næse.



FIGUR 2 Venstre næsekavitet med polypper i loftet (X) og en del sekret som løber fremad (løbenæse) og bagud ned i svælget (postnasalt drip, pil).



INFLAMMATION VED KRONISK BIHULEBETÆNDELSE

Der er påvist inflammatorisk sammenhæng mellem de øvre og de nedre luftveje, derfor konceptet »global airways«. I de globale luftveje findes både type 2- og non-type 2-inflammation. I type 2-inflammation spiller de epitelfledte cytokiner TSLP, IL25 og IL33 en rolle ved at regulere aktiviteten i Th2-cellerne efter allergen stimulation eller direkte aktivering af ILC2-cellerne uden allergen påvirkning [3, 4]. Denne aktivering findes ikke ved non-type 2-inflammation.

Patienter med CRSwNP har ofte type 2-aktivitet (ca. 80%), som er kendetegnet ved tilstedeværelsen af eosinofil

inflammation og/eller IgE efter stimulation fra cytokinerne IL4, IL5 og IL13. I nasale polypper (NP) findes en større mængde type 2-cytokiner end i biopsier fra både de nedre muslingebeben i næsen og fra bronkierne samt høj polypvævseosinofili, som er associeret med høj polypkoncentration af IL4, IL5 og IL13. Niveauer af andre cytokiner såsom serumperiostin, eotaxin3 og ligand 26 er signifikant højere hos patienter med CRSwNP med eosinofili end hos CRSwNP uden eosinofili [3, 5].

Patienter med CRSsNP kan have type 2-inflammation, men har hyppigst non-type 2-inflammation (ca. 80%) med forhøjede koncentrationer af neutrofile markører (MPO), samt cytokinerne IL2, IL6, IL8, IL10, IL17 og IL22 i slimhinderne. Samme cytokinprofil er fundet hos få patienter med den noneosinofile CRSwNP, så denne fordeling er ikke unik for CRSsNP.

Nasal polyp-eosinofiltælling er en vigtig markør for sygdoms sværhedsgrad ved type 2-inflammation hos patienter med CRSwNP. Således kan normal blodeosinofili godt være forbundet med svært forhøjet polypeosinofili, dårlig prognose og høj recidivtendens (recalcitrant disease), Blodeosinofili er dog en let anvendelig biomarkør også ved CRS, hvor et højt blodeosinofiltal (f.eks. $> 0,250 \times 10^9/l$) ofte vil være forbundet med et samtidigt højt polypvævs eosinofiltal (i.e. > 10 eosinofile celler pr. tællefelt) (Tabel 1).

TABEL 1 Sammenhæng mellem vævs- og blodeosinofili.

Polypvævs eosinofiltal	Blodeosinofiltal
Lavt: < 10 hpf	Normalt: $< 0,150 \times 10^9/l$
Højt: 11-100 hpf	Muligvis højt, kan være normalt
Meget højt: > 100 hpf	Højt: $> 0,250 \times 10^9/l$

hpf = haematopoietic-promoting factor = eosinofile celler pr. tællefelt.

DIAGNOSEN KRONISK BIHULEBETÆNDELSE

Diagnosen kronisk CRS kræver vedvarende symptomer gennem ≥ 12 uger, samt to eller flere af symptomerne foreslået i European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS2020) (Tabel 2) [6]. Patienter med CRS har kronisk sygelighed og højt sygefravær. Patienterne skal have foretaget klinisk undersøgelse med nasal endoskopi. Klassisk CRS er en bilateral sygdom. Ved ensidige symptomer skal fokal patologi som f.eks. skæv næseskillevæg, tandfokus og benign eller malign tumor overvejes. CRSwNP er i den vestlige verden endotypisk domineret af type 2-inflammation med eosinofili [7] modsat CRSwNP i Asien, der er karakteriseret ved neutrofil dominans (non-type 2-inflammation), som også ses ved CRSsNP, cystisk fibrose og primær ciliedyskinesi.

TABEL 2 Symptomer ved kronisk bihulebetændelse. Ved diagnostik af kronisk bihulebetændelse skal mindst et symptom fra gruppe A være til stede [3].

Gruppe	Beskrivelse
A	Nedsat luft gennem næsen Sekret i næsen, der enten løber ud af næsen eller ned i halsen
B	Trykkende ansigtssmerter eller hovedpine oftest som pandehoved-pine Nedsat duftesans

MEDICINSK BEHANDLING AF KRONISK BIHULEBETÆNDELSE

Behandling af CRS er primært med saltvandsskylning og nasalsteroid rettet mod dysfunktion af det mukociliære apparat og inflammationen i slimhinden. Kirurgi kan være en behandlingsmulighed, og den anvendes ofte hos patienter uden tilstrækkelig sygdomskontrol efter behandling i 2-4 uger med nasalt steroid. Objektiv vurdering af den medicinske behandling kan foretages med STARR-15 [8] eller SNOT-22-spørgeskemaet, som er et valideret redskab ved CRS [9].

Næseskylning med saltvand renser ved at fjerne sekret, skorper og inflammatoriske mediatorer.

Grundpillen i den medicinske antiinflammatoriske behandling ved CRS er nasale steroider. Ved mild sygdom kan de tages én gang dagligt, ellers er der behov for to gange dagligt. Yderligere gange har ikke vist øget effekt, men dette er afhængigt af præparatvalg. Korrekt administration er altafgørende. Ved nedsat lugtesans kan man med fordel bruge steroidholdige næsedråber [6]. Nasalsteroid har få bivirkninger. Effekten indtræder efter 2-4 uger. Ved valg af præparat skal der tages hensyn til pris, doseringsform og eventuel allergi (Tabel 3).

TABEL 3 Opgørelse af nasalsteroider i handel.

	Beclometason-dipropionat	Budesonid	Fluticasonfuroat	Fluticasonpropionat	Mometasonfuroat	Triamcinolon-acetonid
Præparater, n	1	3	1	5	9	1
Fås med antihistamin				X		
DDD-pris, kr	4,84-5,78	1,41-6,13	3,48	2,74-6,12	0,57-4,69	8,27-8,33
Receptoraffinitet*	× 13,5	× 8,6	× 29,9	× 17,8	× 22,4	× 2,3
Systemisk optag, %	44	34	1,26	0,5	< 0,1	46
Dosisstyrke, µg	50	32-64	27,5	50 -400	50	55
HA18	X	X		X	X	
Dispenseringsform	Spray	Spray	Spray	Spray/dråber	Spray	Spray

DDD = defineret døgndosis; HA18 = fås som håndkøb til personer > 18 år.

a) Styrke i forhold til dexamethason.

Der er kun evidens B for brug af systemisk steroid ved CRS, og systemisk steroid bør ikke anvendes pga. de livslange bivirkninger [10]. I situationer med svær sygdom kan systemisk steroid dog have en plads i behandlingen, hvor en kort kur kan medføre reduktion af polypper, mindske slimhindesvulsten og forbedre livskvaliteten. Behandlingen kan være injektion med depotsteroid (14 mg) eller tablet steroid (37,5 mg) i 7-10

dage. Mange har effekt af systemisk steroidbehandling, som desværre også er ledsaget af de mange steroidbivirkninger. Ved behandling med systemisk steroid bør der suppleres med kalk og D-vitamin.

Biologisk behandling med monoklonale antistoffer sigter mod at påvirke den inflammatoriske kaskade [11-14]. Behandlingen er designet til patienter med svær behandlingsrefraktær type 2-CRSwNP og derfor målrettet IgE samt IL4, IL5 og IL13, mens der endnu ikke er studier med monoklonale antistoffer mod de epiteliale cytokiner (TSLP, IL25 og IL33). Biologisk behandling forbedrer livskvaliteten, mindsker eller fjerner polypperne, reducerer slimhindetykkelsen, giver bedre luftflow i næsen og forbedrer lugtesansen. For nylig har European Medicines Agency (EMA) godkendt behandling med anti-IL4 α /IL13 [15], anti-IgE [16] og anti-IL5 [17] ved CRSwNP. Andre biologiske midler er på vej, bl.a. er yderligere et fase II-studie med en anden anti-IL5 publiceret for nylig [18]. Patienter, som er i behandling med biologisk medicin, skal dog forvente fortsat behov for nasalsteroid og nok også skylning med saltvand. Flere præparater forventes at blive godkendt de kommende år, men i skrivende stund er indikationen for behandling ikke fastsat i Danmark. Der er for nuværende ikke godkendt biologisk behandling af CRSsNP, ej heller type 2-CRSsNP.

Anden behandling er bl.a. langvarig antibiotisk behandling med lavdosismakrolid i 12 uger, hvilket kan forsøges i speciallægeregi grundet en immunmodulerende effekt specielt ved CRSsNP. Det kan give effekt at holde sig fra mad med salicylsyre (f.eks. vin og øl), specielt ved acetylsalicylsyreintolerans. Antileukotrienes (LTRA), xylometazolinhydrochlorid og ipratropiumbromid har ingen plads i behandlingen af CRS, dog kan LTRA overvejes ved samtidig allergisk rhinitis.

KIRURGISK BEHANDLING AF KRONISK BIHULEBETÆNDELSE

Formålet med at operere CRS er at genetablere en normal luftpassage og drænage fra bihulerne, sikre adgang for saltvandsskylning og nasalsteroid, optimere lugtesansen og afhjælpe tryksymptomer fra bihulesystemet.

Kirurgi er reserveret til patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på medicinsk behandling. Bihulekirurgi er en endoskopisk procedure, der hovedsageligt udføres i generel anæstesi. Indgrebet forkortes FESS eller ESS ((functional) endoscopic sinus surgery). Ved disse præcisionsindgreb fjernes relevant slimhinde, næsepolypper og knogle fra næsehulen, hvormed der sikres åbning til de enkelte bihuler og lugteepitelet [19]. Behandlingens omfang skræddersys den enkelte patient baseret på objektive fund, billeddiagnostik og symptomer. Ved operation i pande- og kilebenshule, fjernelse af udbredte polypper, kompleks anatomi, tidligere bihulekirurgi, eller ved visse anatomiske variationer anvendes computerassisteret navigationskirurgi (CAS), hvor der peroperativt navigeres ud fra den præoperative CT. CAS hjælper kirurgen til at genkende vitale strukturer mhp. at undgå utilsigtede læsioner af nærliggende øjne, hjerne og store blodkar. Indgrebet kan kombineres med reduktion af muslingebeinet for at skabe bedre plads til bihulerne. Postoperativt bliver patienterne tilbudt et ambulante behandlingsregime og skal genoptage daglige saltvandsskylninger og nasalsteroid.

KOMORBIDITET VED KRONISK BIHULEBETÆNDELSE

I de senere år er der tiltagende opmærksom på associationen mellem CRS og andre kroniske luftvejssidelser som allergisk rhinitis, astma, KOL og obstruktiv søvnapnø (OSA). Astma og høfeber er oftest associeret med CRSwNP, mens KOL og OSA især ses sammen med CRSsNP. Disse lungesygdomme har træthed, åndenød og dårlig søvnkvalitet, der overlapper med CRS. Opmærksomhed på dette er derfor vigtig, især ved behandlingsrefraktær CRS, da optimal behandling kræver systematisk udredning og målrettet behandling af både CRS og komorbiditeter.

Et dansk studie viste, at 65% af de patienter, som havde svær CRSwNP og var henvist mhp. CAS FESS havde

astma, hos halvdelen var dette ikke kendt [20]. I et andet dansk studie havde 40% af patienterne med mild til moderat CRSwNP også astma, heller ikke her var det kendt hos halvdelen [21]. Ved mild astma er CRS mindre almindelig, mens 85% af patienterne med svær astma lider af CRSwNP. Tilsvarende viste et andet dansk studie, at 23% af de patienter, som var diagnosticeret med KOL, samtidig havde CRS, hos 82% var det ikke kendt [22]. På samme vis har prævalensen af OSA blandt patienter med CRS vist sig at være 15%, mens man i en anden undersøgelse fandt en stærk association mellem forværring i CRS og nyttilkommet OSA [23, 24].

VISIONER FOR FREMTIDEN

Visionen for CRSwNP og CRSsNP på baggrund af fæno- og endotype er at forbedre patienternes behandling og patientforløb gennem tværfagligt samarbejde. Et optimalt patientforløb kræver opmærksomhed fra patienterne og sundhedspersonalet, idet nogle af de klassiske symptomer ved CRS er almene, kroniske og opstår gradvist over længere tid. Specielt er der behov for tværfaglig opmærksomhed over for patienter med CRS. Diagnostik, behandling og opfølgning skal i fremtiden være målrettet de globale luftveje. Førstevalg er lokalbehandling, som virker bedst, når denne får adgang til det rette sted, og når den tages fast. Derfor bør fremtidens patientmanagement fra starten sikre god device-oplæring og adhærence. Patientbehandlingen skal inkludere relevante kirurgiske og medicinske ekstratilbud og bør ved recidiv i fremtiden evalueres systematisk med fokus på fænotype og endotype. Patienter med svær og refraktær CRSwNP, komorbiditet og type 2-inflammation foreslås evalueret i tæt samarbejde mellem relevante specialister. Er der tale om moderat til svær type 2-CRSwNP, viser ny forskning, at biologiske midler kan medføre, at systemisk behandling med steroid får en betydelig mindre rolle, mens FESS både kan få en mere fremtrædende rolle ved operation før og under den biologiske behandling eller også en betydelig mindre rolle, fordi der forhåbentlig i fremtiden bliver meget mindre sygdomsbyrde. FESS og biologisk behandling er økonomisk kostbare og skal kun tilbydes til de patienter, som ikke kan behandles tilfredsstillende med anden billigere behandling.

Nationale samarbejder skal sikre ensartet systematisk udredning af de danske patienter med CRS, og at patienterne dernæst får det optimale behandlingstilbud. Det er derfor væsentligt, at relevante afdelinger og specialer deltager i et nationalt samarbejde med afsæt i databaser, der skal sikre god kvalitet og god forskning. Vi ønsker til gavn for vore patienter med CRS, at behandlingen og den forbundne forskning er på et internationalt niveau [2, 6].

KONKLUSION

Patienter med CRS har mange vedvarende symptomer og bliver traditionelt behandlet med saltvandsskylning og nasalsteroid. Afhængigt af sygdomsbyrden tilbydes næse-bihule-kirurgi og kortvarige systemiske steroidkure. Gentagne kirurgiske behandlinger og steroidkure giver ofte kun kortvarig effekt på symptomerne med konsekvenser for livskvalitet, sygefravær og alvorlige bivirkninger. Patienter med CRSwNP og type 2-inflammation har ofte også astma.

Biologisk behandling til svær CRSwNP med hyppige recidiver og type 2-inflammation har vist lovende resultater i internationale studier, og er blevet godkendt ved EMA samt anbefalet i de nyeste europæiske guidelines EPOS2020. Forventningerne er derfor, at det i Danmark bliver muligt at behandle de sværeste tilfælde af CRSwNP med biologisk behandling, som bør varetages og opfølges i et tæt samarbejde mellem øre-næse-hals-læger og lungemedicinske kolleger.

Antaget 7. december 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 7. marts 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05210446

SUMMARY

Chronic rhinosinusitis and type 2 disease

Kasper Aanaes, Mikkel Christian Alanin, Elisabeth Arndal, Vibeke Backer, Eva Kirkegaard Kiær, Niclas Rubek, Henrik Bredahl Sørensen, Christian von Buchwald

Ugeskr Læger 2022;184:V05210446

Diseases of the upper and lower airways are commonly described as global airway disease, which shares basic inflammatory mechanisms, and airway comorbidity is frequently found. The prevalence of chronic rhinosinusitis (CRS) is 5-12%, characterised as CRS with nasal polyps (CRSwNP) or CRS without nasal polyps (CRSsNP). Inflammation in CRSwNP is often type 2, whereas CRSsNP often involves non-type 2. New monoclonal antibodies towards type-2 inflammation have been launched internationally to treat refractory severe CRSwNP, with effect on polyps, congestions and smell, as well as quality of life. This review gives a summary of the current treatment modalities.

REFERENCER

1. 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.
2. Bachert C, Han JK, Wagenmann M et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:29-36.
3. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-56.
4. Håkansson K, Bachert C, Konge L et al. Airway inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: the united airways concept further supported. *PLoS One.* 2015;10:e0127228.
5. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinol J.* 2019;57:343-51.
6. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020;15:1-464.
7. Seys SF, De Bont S, Fokkens WJ et al. Real-life assessment of chronic rhinosinusitis patients using mobile technology: the mySinusitisCoach project by EUFOREA. *Allergy.* 2020; 75:2867-78.
8. Backer V, Aanaes K, Hansen S et al. Global airways – a novel Standard Tests for Asthma, Allergic rhinitis, and chronic Rhinosinusitis (STARR-15). *Rhinology* 2021 (i trykken).
9. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P et al. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:246-251.
10. Hox V, Lourijzen E, Jordens A et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:1.
11. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology.* 2021;59:151-163.
12. Chong L-Y, Piroomchai P, Sharp S et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2021;3:CD013513.
13. Peters AT, Han JK, Hellings P et al. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J*

- allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(6):2461-2471.
14. Shuhui L, Mok YK, Wong WS. Role of mammalian chitinases in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:369-77.
 15. Bachert C, Han JK, Desrosiers M et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638–50.
 16. Gevaert P, Omachi TA, Corren J et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595–605.
 17. Han JK, Bachert C, Fokkens W et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141-1153.
 18. Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y et al. A phase II, multicenter, randomized, placebo-controlled study of benralizumab, a humanized anti-IL-5R alpha monoclonal antibody, in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(6):861-870.
 19. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy*. 2017;72:282-90.
 20. 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.
 21. Frendø M, Håkansson K, Schwer S et al. Asthma in ear, nose, and throat primary care patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:67-71.
 22. Arndal E, Sørensen AL, Lapperre TS et al. Chronic rhinosinusitis in COPD: A prevalent but unrecognized comorbidity impacting health related quality of life. *Respir Med*. 2020;171:106092.
 23. Alt JA, DeConde AS, Mace JC et al. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis and sleep dysfunction undergoing endoscopic sinus surgery: a pilot investigation of comorbid obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:873-81.
 24. Sunderram J, Weintraub M, Black K et al. Chronic Rhinosinusitis Is an Independent Risk Factor for OSA in World Trade Center Responders. *Chest*. 2019;155:375-83.