

ABSTRACT

Øre-, næse- og halsinfektioners mikrobiologi

Den mikrobielle ætiologi til infektioner i de øvre luftveje omfatter følgende respirationsvejsvirus: rhino-, corna-, adeno-, respiratory syncytial virus, humant metapneumovirus, influenzavirus, parainfluenzavirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus og varicella-zoster virus. De første syv af de nævnte virus giver anledning til forkølelse, pharyngitis og "influenza-like illness" og kompliceres efter nogle dage ofte af tilstødende bakterieinfektion forårsaget af *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (akapsulate, resistente for phenoxymethylpenicillin), *Moraxella catarrhalis* (næsten alle stammer producerer β -laktamase) og *Streptococcus pyogenes* gruppe A. Ved akut otitis media har man fundet, at man hos 1/3 kun kan påvise virus, 1/3 kun bakterier og 1/3 både virus og bakterier i sekretet i mellemøret. Desværre findes der ikke bed-side hurtigst til at differentiere mellem ætiologierne, og klinisk skelnen kan være usikker, hvorfor mange anbefaler "watchfull-waiting", før antibiotikumbehandling startes eller undlades. Samme situation ses ved rhinosinusitis. For empirisk at dække de anførte fire bakteriearter anbefales amoxicillin med clavulansyre. De øvrigt nævnte virus kræver sjældent antiviral behandling hos immunkompetente patienter.

Øre-, næse- og halsinfektionernes mikrobiologi

Niels Høiby, professor, overlæge, dr.med., Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet, og Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Panum Institut, Københavns Universitet

Claus Bohn Christiansen, afdelingslæge, ph.d., Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet

Helle Krogh Johansen, overlæge, dr.med., Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Rigshospitalet

De hyppigste infektioner hos mennesker er øvre luftvejsinfektioner: rhinosinusitis, otitis media og pharyngitis og tonsillitis. Det er også til behandling af disse sygdomme, at de største mængder af antibiotika anvendes (Fig. 1 og 2) (1). Virus er den hyppigste ætiologi, men de baner ofte vejen for bakterielle komplikationer, som så ofte kræver antibiotikumbehandling. Isolerede virusinfektioner som influenza, herpes simplex og herpes zoster kræver derimod sjældnere antiviral behandling og som oftest kun hos patienter med disponerende lidelser som kroniske lunge- eller hjertesygdomme, da de hos ellers raske patienter har et selvlimiterende og godartet forløb. De tidligere så hyppige børnesygdomme som mæslinger, fåresyge og røde hunde involverede også de øvre luftveje, men de ses sjældent nu pga. af børnevaccinationsprogrammet. En del lande som fx USA anvender også vaccination mod variceller, med det resultat at skoldkopper også er blevet en sjælden sygdom, og revaccination mod varicella-zoster virus anbefales nu også i nogle lande til ældre for at forhindre zosterudbrud (helvedesild) pga. reaktiverede varicella-zostervirus, som jo persisterer i nerveganglierne.

Ætiologi

Respiratoriske virus omfatter rhino-, influenza- og parainfluenzavirus, respiratory syncytial virus (RSV), adenovirus, coronavirus, metapneumovirus, cytomegalovirus (CMV) og Epstein-Barr virus (EBV), herpes simplex virus og varicella-zostervirus foruden, som anført, de tidligere meget hyppige morbilli-, parotitis- og rubellavirus. Systemiske infektioner som HIV, med symptomer fra øvre luftveje, vil ikke blive nærmere omtalt, og det gælder også de onkogene virus.

EMNEORD

Respiratory tract infections, upper; microbiology; influenza; rhinosinusitis; otitis media; pharyngitis

Influenza A er et særligt problem, da dette virus har et stort zoonotisk reservoir hos andefugle og desuden kan inficere især svin, men

også andre dyr. Da det er et RNA-virus, forekommer mutationer hyppigt, og rekombinationer i fx svin, der samtidig inficeres med to forskellige influenzastammer, er ligeledes hyppigt forekommende. Herved ændres Hæmagglutinin- og Neuraminidase-genernes antigene egenskaber (H, N som definerer den epidemiologiske type), og det giver anledning til mere omfattende

epidemier og sommetider pandemier, da tidligere erhvervede antistoffer så ikke længere er beskyttende (2). Da smitsomheden og modtageligheden er stor (3), og da influenza hos børn relativt ofte forårsager mellemørebetændelse eller lungebetændelse, er den sociale byrde af influenza stor (Tabel 1) (4). Da det endvidere især er børn, som viderebringer smitten pga.

Årsager til brug af antibiotika

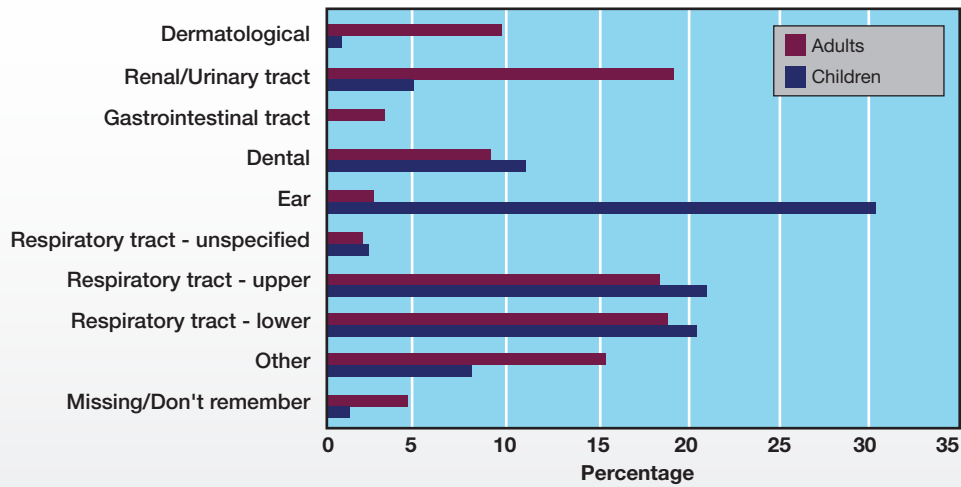


FIG. 1. Rapporterede årsager til brug af antibiotika hos voksne ($n = 399$) og børn ($n = 164$) opdelt efter infektionssted. Der kan være mere end et infektionssted (1).

FIG. 1. Reported reasons for using prescribed antibiotics in adults ($n = 399$) and children ($n = 164$) grouped by site of infection. There may be more than one site of infection per person (1).

Andele af antibiotikakure

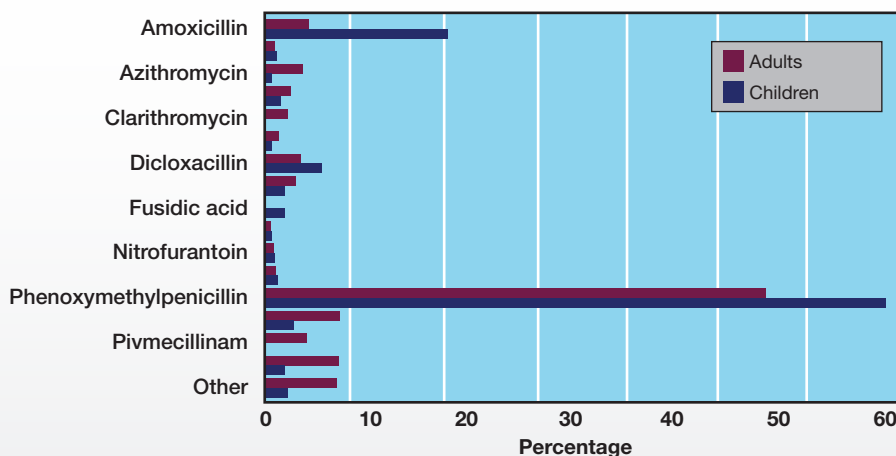


FIG. 2. Procent af antibiotikakure brugt af voksne ($n = 395$) og børn ($n = 163$). Der kan være mere end et antibiotikum brugt pr. person (1).

FIG. 2. Percentage of prescribed antibiotic courses used by adults ($n = 395$) and children ($n = 163$). There may be more than one antibiotic used per person (1).

Influenza – komplikationer

Alder	Rate/1000	Otitis media%	Pneumoni %	Sinusitis %	Antibiotika behandling	Skadestuebesøg %	Indlæggelse %
< 3 år	179	40	3,1	0,8	42	2,3	0,8
3-6 år	175	20	2,7	6,8	28	0	0
7-13 år	142	4	1,1	2,2	9	0	0

Tabel 1. Forekomsten af komplikationer til influenza hos børn (4).

Table 1. Occurrence of complications to influenza in children (4).

Infektionsspredning

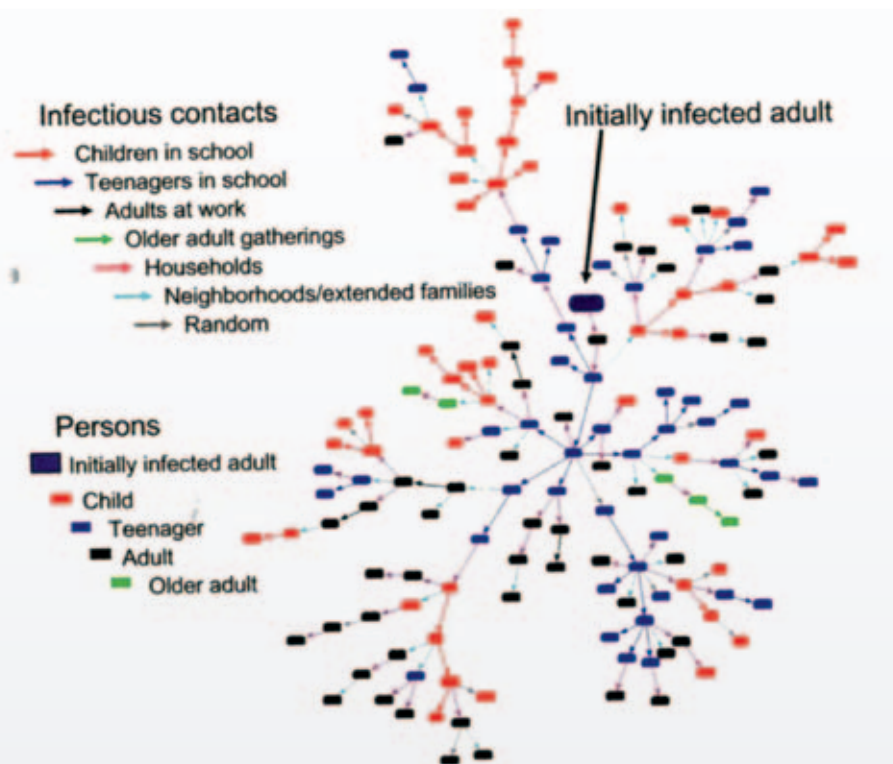


FIG. 3. Initial udvikling af et infektiøst kontakt-netværk ved en influenzaepidemi. Farvede rektangler angiver personer af bestemte aldersklasser, og farvede pile angiver grupper, hvor spredningen af infektionen finder sted. I eksemplet på figuren smitter en voksen syg person (stor lilla rektangel) to husstandskontakter (lyseviolette pile), som bringer smitten videre til en skole (blå pile), hvor den spredes til andre teenagere. Teenagere spredte derefter smitten til andre børn i deres husstande, som så smitter andre børn i deres skole eller børneinstitutioner. Børn og teenagere er grundstammen i det infektiøse kontaktnetværk og er kritiske for spredningen af smitten. Smitten foregår hyppigst i husstandene, nabolaget og skoler og børneinstitutioner. Sundheds- og socialpersonale, som smittes, kan så smitte indlagte patienter på sygehuse eller på plejehjem o.l., hvorfor vaccination af sundhedspersonale er vigtigt, ikke mindst fordi man smitter en dag før, man bliver klinisk syg af influenza, og for små børns vedkommende nogle dage efter, at de er klinisk raske.

FIG. 3. Initial growth of an infectious network. Coloured rectangles denote persons of designated age class, and coloured arrows denote groups within which the infectious transmission takes place. In this example, from the adult initial seed (large purple rectangle), 2 household contacts (light purple rectangle) bring influenza to the middle or high school (blue arrows) where it spreads to other teenagers. Teenagers then spread influenza to children in households who spread it to other children in the elementary schools. Children and teenagers form the backbone of the influenza contact network and are critical to its spread; infectious transmissions occur mostly in the household, neighbourhood, and schools. From (5) with permission.

manglende immunitet og stor social kontaktflade i institutioner og familier (Fig. 3) (5), har nogle lande, som anført nedenfor, indført årlig vaccination mod influenza i børnevaccinationsprogrammet (6).

For at forudse influenzaepidemier, som oftest starter i januar efter det store sociale samvær i befolkningen omkring julen, anvender vi i Danmark (7) og andre lande (8) et sentinel-system, hvor et antal praktiserende læger indberetter kliniske influenzadiagnoser til Sundhedsstyrelsen, og hvor de kliniske mikrobiologiske afdelinger samtidig indsender oplysninger om påvist influenza A virus. Når indberetningerne kommer over et på forhånd fastlagt niveau, er en epidemi på vej, selv om omfanget ikke kan forudses. Meddelelser herom bringes i EPI-NYT fra Statens Serum Institut. Den internationale influenzasituation kan findes på WHO's hjemmeside. Uden for epidemitider er den kliniske influenzadiagnose usikker, idet ca. halvdelen af "influenza-like illness" selv i epidemitider ikke er forårsaget af influenzavirus, men af de andre respirationsvejsvirus (9,10). Vaccinationseffekt og behandlingseffekt af oseltamivir (Tamiflu®, Roche, Schweiz) og zanamivir (Relenza®, GSK, England), som helst skal gives inden for de første 48 timer af sygdommen, er derfor klinisk skuffende over for "influenza-like illness", medmindre man kun betragter virologisk konfirmerede tilfælde, hvor effekten på influenza A er eftervist (11-15). Oseltamivir kan også anvendes profylaktisk til særligt udsatte patienter, som ikke er blevet vaccineret (16). Hvad angår influenza A, så anbefales der årlig profylaktisk vaccination mod de cirkulerende epidemiske typer til ældre personer (≥ 65 år), patienter, der lider af kroniske hjerte- eller lungesygdomme og til sygehuspersonale (11-13,17). I nogle lande som fx USA anbefales årlig influenzavaccination af børn fra seks månedersalderen (18). Brug af maske sammen med god håndhygiejne har også beskyttende effekt mod "influenza-like illness" (19).

Respiratoriske bakterier omfatter især "the usual suspects" *Streptococcus pneumoniae* (hvoraf nogle er omfattet af børnevaccinationsprogrammet), *Haemophilus influenzae* (som regel akapsulate pga. hib-vaccinationen i børnevaccinationsprogrammet, der giver immunitet mod kapseltype b, der bæres af den invasive variant, der forårsager meningitis), *Moraxella catarrhalis* og de β-hæmolytiske gruppe A, C og G pyogene streptokokker (20-22). Desuden de sjældnere *Chlamydia pneumoniae* (årsag til nogle øvre respirationsinfektioner, inkl. pharyngo-tonsillitis), *Fusobacterium necrophorum* (årsagen til Lemierres syndrom) (23) samt *Bordetella pertussis* (kighoste) (24,25) og *Corynebacterium diphtheriae*, som børnevaccinationsprogrammet beskytter imod.

Gærinfektioner er hovedsagelig et problem for patienter med nedsat immunforsvar eller fremmedlegemer (proteser) og vil ikke blive nærmere omtalt (26).

Parasitinfektioner og insektlarveinfestationer (myiasis), som en sjælden gang kan ses i næsen efter tropeophold, vil heller ikke blive nærmere omtalt (27).

Rhinosinuitis – forkølelse

Rhinosinuitis i form af en forkølelse er den hyppigste, smitsomme infektionssygdom, som rammer alle mennesker flere gange årligt. Da alle de anførte respirationsvejsvirus (rhino-, influenza- og parainfluenzavirus, RSV, adeno-, corona- og metapneumovirus) kan være årsag til rhinosinuitis i form af velkendte forkølelser, og da der findes mange antigene typer af især rhino- og adenovirus, opstår der ikke klinisk immunitet mod forkølelse, men nok mod den enkelte virus-type. Da smitten overføres med dråber (nysen, hosten) og kontakt (respirationsvejssekret på fx hænder), er forebyggelse ikke altid mulig.

Som alle forældre erfarer, bliver børn i vuggestuer og børnehaver da også meget hyppigt smittede og syge, når de starter i en ny børneinstitution, og de bringer så smitten med hjem til forældre, søskende og bedsteforældre, der tilkaldes for at passe de syge børn. Undersøgelser har vist, at jo mindre plads, der er pr. barn i en børneinstitution, desto flere sygedage har børnene (28). Ligeledes er det vist, at forbedret håndhygiejne blandt pædagogerne mindsker antallet af sygedage hos børnene (29). Det er også vist, at der er en korrelation mellem sygelighed af infektionssygdomme og antallet af børn i institutionen, så der ses lavest risiko for sygelighed ved hjemmepasning, lidt højere ved privat dagpleje og kommunal dagpleje, mens risikoen er markant større i daginstitutioner (30). Denne infektionshygiejniske viden har imidlertid ikke været anvendt af samfundet i større udstrækning.

Komplikationerne til viral rhinosinuitis (forkølelse) er bakterielle superinfektioner (bihulebetændelser) (se også artiklen: "Inflammatoriske og infektiøse tilstande i næse-bihuler" i dette nummer af Tandlægebladet) og otitis media.

Otitis media

Omfattende undersøgelser især fra Finland har vist, at ca. 1/3 af akutte otitis media forårsages af de sædvanlige respirationsvejsvirus, 1/3 af både respirationsvejsvirus og bakterier (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* og *S. pyogenes* gruppe A) og den sidste 1/3 kun af de nævnte bakterier (31,32). Der er et tidsmæssigt forløb af sygdommen, idet otitis media i gennemsnit opstår 5-7 dage efter begyndende øvre luftvejsinfektion, dog med stor spredning, idet nogle tilfælde allerede opstår de første dage (Fig. 4) (33).

KLINISK RELEVANS



Øre-, næse- og halsinfektioner er ofte årsag til, at patienter melder afbud hos tandlægen, og at tandlægepersonalet har sygdomsfravær; det skyldes, at patienterne og personalet smitter hinanden. Tandlægepersonalet bør influenzavaccineres årligt, og samtidig bør personalet bruge maske, når det behandler patienter, der har øre-, næse- og halsinfektioner, samt udføre grundig håndhygiejne.



Faktaboks

De hyppigste virus og bakterier ved rhinosinusitis (forkølelse) og otitis media

Respiratoriske virus	Respiratoriske bakterier
rhinovirus, coronavirus, adenovirus	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
respiratory syncytial virus	<i>Akapsulate Haemophilus influenzae</i>
humant metapneumovirus	<i>Moraxella catarrhalis</i>
influenzavirus, parainfluenzavirus	<i>Streptococcus pyogenes</i> gruppe A

De bakterielle komplikationer ses hos patienter, der bærer de anførte bakterier i nasopharyngealfloraen, hvilket er epidemiologisk nyttigt at vide, men endnu uden praktisk betydning for, om antibiotikum er gavnligt for den akutte behandling af sygdommen (34). Der er dog håb om, at hurtigdiagnostik (bed-side) af specifikke bakterielle antigener – der jo anvendes til påvisning af *S. pyogenes* gruppe A-infektioner – vil kunne udvikles. PCR-baseret diagnostik er også en teoretisk mulighed, men vil pris- og hastighedsmæssigt ikke være tillokkende på teknikkens nuværende udviklingstrin.

Indtil en egnet bed-side diagnostik er tilgængelig i almen praksis, må man søge hjælp af kliniske vejledninger, der søger

at skelne mellem rene virusætiologier, som ofte er mildere (og ikke kræver antibiotikumbehandling) og bakterielle ætiologier, som ofte er mere alvorlige og akut indsættende, og hvor antibiotikumbehandling afkorter forløbet (35) og reducerer risikoen for de sjældne komplikationer som mastoiditis og meningitis. Begrebet "watchfull waiting" – afventende observation, som baserer sig på forældrenes iagttagelser, kommer fra hollandske vejledninger og benyttes, hvor det vurderes forsvarligt (36), selvom en meta-analyse har vist beskedent bedre klinisk forløb, når antibiotikumbehandling sammenlignes med placebo eller med "watchful waiting" (37). I sådanne klinisk kontrollerede undersøgelser er der oftest ikke udført mikrobiologiske undersøgelser, hvorfor de sløres af de mange rent virologiske otitis media-tilfælde og tilfælde, hvor der ikke er anvendt virksomme antibiotika i virksomme doser (38,39). Er der imidlertid tale om bakterielt forårsaget otitis media, virker antibiotika afkortende og mildnende på forløbet (40,41) og mindsker formentlig hyppigheden af nogle alvorlige komplikationer som meningitis og mastoiditis (42,43).

Indførelse af vaccination mod *S. pneumoniae* i børnealderen har ikke kun medført reduktion af invasive pneumokokinfektioner (pneumoni, sepsis, meningitis), men også en beskedent reduktion af otitis media forårsaget af denne bakterieart, dog naturligvis kun af de typer, der er omfattet af vaccinen (44,45). I 2012 indgår de 13 hyppigste pneumokokkapseltyper i det danske vaccinationsprogram til børn, de 23 hyppigste kapseltyper til voksne. En relativt hyppig komplikation til akut otitis media er sekretorisk otitis media, hvor infektionen har medført pro-

Forekomst af akut otitis media

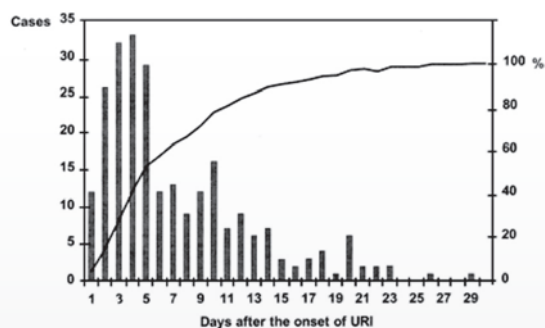


FIG. 4. Forekomst af akut otitis media efter start af øvre luftvejsinfektion (URI) ved 250 episoder. Søjler: Antal tilfælde hver dag. Linje: Akkumuleret hyppighed (%) af akut otitis media (33).

FIG. 4. Occurrence of acute otitis media after the onset of upper respiratory infections (URI) in 250 episodes. Bar, number of cases on each day; line, cumulative frequency of morbidity.

Pandehulebetændelse med komplikationer



FIG. 5. Sinusitis frontalis kompliceret med hjerneabsces og osteomyelitis. Patienten var blevet behandlet med penicillin i seks dage uden effekt, da infektionen var forårsaget af en resistent bakterieart, som påvises ved et operativt indgreb. (Dr. Michael Tvede takkes for billedet).

FIG. 5. Frontal sinusitis complicated by a brain abscess and osteomyelitis. The patient had been treated with penicillin for 6 days without any effect since the infection was caused by a penicillin-resistant bacterium, which was found during an operation. (Courtesy by Dr. Michael Tvede).

liferation af slimproducerende celler i mellemøret, så tubulerende drænage gennem trommehinden kan komme på tale i en periode (46). Sammenhængen med infektionen er omdiskuteret, da antibiotikumbehandling ikke har effekt.

Imidlertid er der påvist bakterieprodukter og bakterieaktivitet i mellemøresekret hos sådanne patienter, og der er også påvist biofilmdannende bakterier i sekretet, så der er visse holddepunkter for en infektiøs baggrund for denne hyppige lidelse, men biofilminfektioner er generelt resistente mod antibiotika, så nogen terapeutiske konsekvenser har fundene endnu ikke fået (47-50).

I pus og biopsier fra mellemøret hos grønlandske patienter med kronisk suppurativ otitis media (CSOM) er der ved "peptid nucleinsyre fluorescens in situ hybridisering (PNA-FISH)" fundet biofilm i 83 % af pusudstrygninger og i 80 % af biopsier hos disse patienter. Dette fund tyder på, at bakterielle biofilm kan forklare det kroniske forløb med recidiverende infektioner hos CSOM-patienterne (51). Ved en sjælden kronisk komplikation, cholesteatom, er der også fundet evidens for en biofilmmætologi (52).

Pseudomonas aeruginosa biofilm

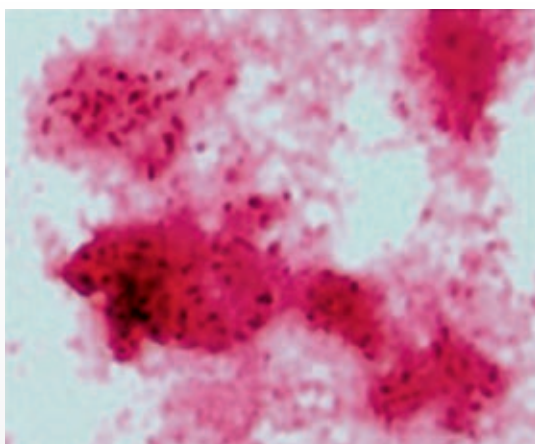


FIG. 6. *P. aeruginosa* gror som biofilm i paranasale sinus hos cystisk fibrose-patienter. Gram-farvet udstrykningspræparat fra sekret fra en funktionel endoskopisk sinusoperation (FESS), hvor der skaffes større afløb til sinus. Biofilmvæksten ses typisk som ansamlinger af Gram-negative stavbakterier omgivet af en selvproduceret matrix bestående af slimpoly-sakkaridet alginat. Forstørrelse x 1000.

FIG. 6. *P. aeruginosa* growing as biofilm in paranasal sinus of patients with cystic fibrosis. Gram-stained smear of secretion obtained by functional endoscopic sinus surgery. *P. aeruginosa* biofilms appear as communities of Gram-negative rods surrounded by a selfproduced matrix dominated by the slimy alginate polysaccharide. Magnification x 1000.

Bakteriel rhinosinusitis – bihulebetændelse

Ætiologien til rhinosinusitis – både den virale og den bakterielle – er den samme som ved otitis media. Den akutte bakterielle rhinosinusitis ses typisk i efterforløbet af en viral rhinosinusitis (se også artiklen: "Inflammatoriske og infektiøse tilstande i næsebihuler" i dette nummer af Tandlægebladet). Sygdommen ses både hos børn og voksne (22) og kan sjældent følges af orbitale, ossøse og intrakranielle infektiøse komplikationer (Fig. 5). Ved disse og ved kroniske bihulebetændelser kan også *Staphylococcus aureus* og anaerobe bakterier fra svælgfloraen spille en rolle (53). Anvendelsen af antibiotikum til behandling af rhinosinusitis er lige så kontroversiel som ved otitis media, hvilket skyldes den blandede viral-bakterielle ætiologi. Da behandlingen som regel er empirisk i almen praksis – hvilket også gælder i en del randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser – søges effekten korreleret til diverse kliniske scoringssystemer fx et med det meget smagfulde navn SNOT (Sino-Nasal Outcome Test) som en surrogatmarkør for sinusinfektioners påvirkning af patienternes livskvalitet. Da man i nogle af disse undersøgelser benytter antibiotikum, der kun har lille effekt på nogle af de kendte ætiologisk vigtige bakterier pga. følsomhed for bakteriernes β -laktamaser og ofte i farmakodynamisk-/kinetisk ineffektive doseringer (39), er effekten ikke overraskende tvivlsom og findes bedst ved udtalte smerter (54-58). I nogle tilfælde af kronisk rhinosinusitis (bihulebetændelse, som varer længere end 12 uger – se også artiklen: "Inflammatoriske og infektiøse tilstande i næse-bihuler" i dette nummer af Tandlægebladet) finder man også bakterielle biofilm, som bidrager til progressionen af sygdommen (59). Hos cystisk fibrose (CF)-patienter, som har fået udført bihulekirurgi (FESS – se også artiklen: "Inflammatoriske og infektiøse tilstande i næse-bihuler" i dette nummer af Tandlægebladet), er det blevet vist, at der hos hovedparten af patienterne er genetisk overensstemmelse mellem den *Pseudomonas aeruginosa*-stamme, som kan dyrkes fra deres sinus, og den, der kan dyrkes fra deres lunger. I CF-patienternes lunger vokser *P. aeruginosa* i biofilm, som er resistent over for antibiotika og kroppens forsvarsmekanismer som fx de neutrofile polymorfkernede leukocytter (PMN). Det har også vist sig, at *P. aeruginosa* danner biofilm i CF-patienternes sinus, dog med den vigtige forskel, at der i patienternes sinus stort set ikke er inflammation rundt om bakterierne (Fig. 6). Det formodes, at bakterierne i sinus beskyttes af det non-inflammatoriske immunglobulin s-IgA, som der er en høj lokal produktion af i sinus. Dette fører til, at bakterierne ikke reagerer med kroppens inflammatoriske immunglobulin IgG og heller ikke med PMN-leukocytterne, så infektionen ikke medfører inflammation. På den måde bidrager IgA til, at bakterierne kan adaptere til de betingelser, der findes i luftvejene og siden hen er klar til at etablere sig kronisk i patienternes lunger (60,61).

Behandling af akut otitis media og akut rhinosinusitis med bakteriel ætiologi skal rettes mod "the usual suspects" *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* og *S. pyogenes* gruppe A. I Danmark er alle *S. pyogenes* gruppe A og næsten alle

S. pneumoniae penicillinfølsomme, mens både *H. influenzae* og *M. catarrhalis* er resistente mod phenoxymethylpenicillin. Da *M. catarrhalis*' resistensmekanisme skyldes β -laktamase, er denne bakterieart også resistent mod ampicillin/amoxicillin, men følsom over for amoxycillin-clavulansyre-kombinationen. Sidstnævnte anbefales derfor til behandling af bakterielt forårsaget otitis media og akut rhinosinuitis. Ved penicillinallergi kan anvendes et af de nyere makrolider (clarithromycin, roxithromycin, azithromycin) (22).

Pharyngitis og tonsillitis (svælgekatar og halsbetændelse)

Pharyngitis er en af de hyppigste årsager til, at patienter konsulterer deres praktiserende læge (23,62). Den mikrobielle ætiologi ved akut pharyngitis er omfattende (Tabel 2), og der er søgt udarbejdet kliniske retningslinjer i form af algoritmer til at skelne mellem viral og bakteriel (hovedsagelig gruppe A-streptokokker (GAS)) ætiologi, men der er et stort overlap mellem de kliniske manifestationer. Kliniske tegn på viral ætiologi er tilstedeværelse af konjunktivitis, forkølelse, hoste og diarré og rødme i hele svælget, mens kliniske tegn på GAS er pludselig start af symptomer, ondt i halsen, feber, hovedpine, kvalme, opkastning, mavepine, inflammerede tonsiller med pletformede belægninger (uden rødme af øvrige svælg), forstørrede og ømme lymfeknuder på halsen under kæbevinklerne, alder: 5-15 år, årstid: vinter og tidligt forår og udsat for smitte med GAS (familieepidemier, epidemier i børneinstitutioner) (23,62). Pga. af usikkerheden ved sådanne kliniske vejledninger fører til et for stort antibiotikumforbrug til ikke-bakterielle pharyngitistilfælde, anvendes i stedet påvisning af GAS polysakkarid antigen ved en af de kommercielle hurtigtest, som bygger på ELISA-teknik, eller dyrkning fra tonsiller og pharynx for β -hæmolytiske streptokokker, hvor også gruppe C og G kan påvises. Her foreligger svaret dog tidligst den følgende dag. En hurtig antigen påvisning af GAS har en specificitet på op mod 95 % sammenlignet med dyrkning, men sensitiviteten er kun 80-90 % eller mindre, og bærertilstande kan som regel ikke påvises (23,62).

Behandling af GAS akut tonsillitis (og gruppe C- og G-streptokokker) er i Danmark traditionelt phenoxymethylpenicillin i 10 dage, og de kendte immunologiske komplikationer febris rheumatica og glomerulonephritis er sjældne. Lignende klinisk effekt opnås med 3-6 dages behandling, men recidivfrekvensen er dog større (63,64).

F. necrophorum er årsag til den sjældne, men meget alvorlige Lemierres syndrom, som omfatter svær halsbetændelse, multiple (peritonsillære) abscesser, sepsis og sommetider trombose i vena jugularis. Imidlertid er bakterien også årsag til pharyngitis, og da den er anaerob, påvises den ikke i almindelige svælgdyrkninger, der foregår aerobt, og den er derfor underdiagnosticeret, når den er årsag til lette kliniske tilfælde (65,66). I mange tilfælde af Lemierres syndrom er penicillin virksomt, men da nogle isolater af *F. necrophorum* er β -laktamaseproducerende (Fig. 5), anbefales kombination med metronidazol eller clinda-

Akut pharyngitis og akut tonsillitis

Patogen	Sygdom, symptomer
Bakterier	
Streptokokker Gruppe A	Tonsillitis og skarlagensfeber, komplikationer febris rheumatica og glomerulonephritis
Streptokokker Gruppe C og G	Tonsillitis, skarlatinoformet udslæt
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Pharyngitis, tonsillitis, Lemierres sygdom
Blandet anaerobe bakterier	Vincent's angina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tonsillitis
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Pharyngitis, skarlatinoformet udslæt
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteritis (hvide belægninger i hele svælget)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Pharyngitis, "kold pneumoni"
Virus	
Rhinovirus	Forkølelse med let pharyngitis
Coronavirus	" "
Adenovirus	Pharyngitis og conjunctivitis
Influenza A og B	Influenza og let pharyngitis
Parainfluenzavirus	Forkølelse og let pharyngitis og croup
Coxsackievirus A	Herpangina, hånd-, mund- og fodsygdom
Herpes simplex virus type 1 og 2	Gingivostomatitis
Epstein-Barr virus	Mononukleose
Cytomegalovirus	Cytomegalovirus mononukleose
HIV	Primær HIV-infektion

Tabel 2. Mikrobiel ætiologi ved akut pharyngitis og akut tonsillitis (23).

Table 2. Microbial etiology of acute pharyngitis (23).

mycin. Alternativer til penicilin ved allergi er et af de nyere makrolider (clarithromycin, roxithromycin, azithromycin).

Corynebacterium diphtheriae, som forårsager børnesygdommen difteritis, er umådelig sjælden i Danmark pga. børnevaccination.

inationsprogrammet med revaccination i femårs alderen, men der har dog været en epidemi i Sverige i 1984-86 blandt narkomaner i Göteborg og Stockholm (67). Diagnostisk er der ikke særlige mikrobiologiske problemer, men opmærksomheden på at påvise bakterien i laboratoriet afhænger af, at man får den kliniske mistanke. Samme sygdomsbillede kan forårsages af *Corynebacterium ulcerans*, hvis den bærer difteritoxinet (68).

Chlamydia pneumoniae, som ætiologi til pharyngitis kræver PCR til påvisning. Da sygdommen som regel ikke er alvorlig, bliver diagnosen sjældent stillet. Behandlingen er et af de nyere makrolider (clarithromycin, roxithromycin, azithromycin) (69).

Bordetella pertussis, som forårsager kighoste, ses også hos voksne (knap 10 % af tilfældene), som ikke længere er beskyttet af børnevaccinationen, og her giver bakterien anledning til langvarig, generende hoste, såkaldt 100-dages hoste. Trods vaccinationsprogrammet, som også omfatter revaccination i femårsalderen, diagnosticeres der 300-400 tilfælde årligt med PCR-teknik i Danmark (70). Behandling og antibiotikaprofylakse er azithromycin.

De øvrige bakterielle ætiologier (Tabel 2) omtales ikke.

Herpes simplex virus type 1 og 2

Herpes simplex virus type 1 og 2 (HSV-1 og HSV-2) giver anledning til en lang række forskellige infektioner, herunder affektion af slimhinder og hud. Primær oro-facial herpes simplex virusinfektion kan forårsage gingivo-stomatitis med sår (blister) på tunge, læber, ganen og mundslimhinden, men forløber oftest asymptomatisk hos børn og unge. Hos voksne er også beskrevet primære infektioner med et billede, der ligner pharyngo-tonsillitis eller pharyngitis. Ved recidiverende orale HSV-infektioner hos immunkompetente ses normalt kun mindre udbrud fx på læben (forkølelessår), men der kan også ses sår/blister i ganen eller i mundslimhinden. Recidiverende HSV-udbrud ses hos op til 40 % af de smittede og skyldes, at HSV-1 sidder latent i trigeminalganglion (71,72).

HSV DNA kan påvises med PCR direkte i podninger fra afficerede områder (sår og blister). Til podning anvendes en steril vatpind i spidsglas med saltvand.

Primær og recidiverende HSV-1- og HSV-2-infektioner behandles med aciclovir eller valaciclovir (Zelitrex). Valaciclovir er et prodrug, der giver op til fem gange højere biotilgængelighed end aciclovir (71). Effekten af antivirale midler er størst ved behandlingsstart senest tre dage efter symptomdebut. Ved gentagne langvarige udbrud kan der forsøges med længere behandlingstid, fx 14 dage eller en supplerende behandling, hvor der til voksne gives aciclovir 400 mg x 2 dgl. eller valaciclovir 500 mg x 1 dagl. i op til fire måneder. Resistens over for aciclovir kan ses, men er sjælden (< 1 %) (72).

Epstein-Barr virus

Primær infektion med Epstein-Barr virus giver kyskesyge, også kaldet mononukleose, der er kendetegnet ved pharyngitis,

feber og forstørrede lymfeknuder. Der er ofte forstørrede tonsiller. Hvis der gives β -lactam antibiotikum, vil mange patienter udvikle et "ampicillin"-udslæt. Mere end 90 % af alle voksne har været smittet med EBV, men op til 30 % har haft en asymptomatisk primær infektion (73).

EBV-diagnosen stilles på en blodprøve, hvor der undersøges for EBV DNA og specifikke EBV-antistoffer mod VCA (virus capsid antigen)-IgM, VCA IgG og EBNA (Epstein-Barr virus nucleus antigen)-IgG. Ved akut infektion er VCA-IgM positiv, mens EBNA-IgG er negativ. EBV DNA vil oftest også være positiv, men kan blive negativ sent i forløbet af den akutte EBV-infektion. EBV DNA kan også påvises i en spytp prøve eller i en podning fra tonsillerne (vatpind i spidsglas med sterilt saltvand). Der skal også undersøges (ved dyrkning) for samtidig bakteriel infektion. EBV-Monospot er en hurtigtest, der påviser heterofile antistoffer – testen kan både være falsk negativ og falsk positiv, så den skal tolkes med varsomhed.

Aciclovir har en antiviral effekt over for EBV, men anbefales ikke, da behandlingen ikke ændrer varigheden af symptomer, men kun forkorter udskillelsetid for EBV (74). Samtidig infektion med bakterier kan forekomme og skal evt. behandles med antibiotika fx makrolider eller klindamycin. Ved alvorlige infektioner, hvor luftpassagen er kompromitteret, kan gives steroidbehandling. Paraklinisk ses lymfocytose og forhøjede leverenzym (ALAT, ASAT).

Cytomegalovirus (CMV)

Ved en primær CMV-infektion kan ses et klinisk billede, der ikke kan adskilles fra EBV mononukleose med feber, pharyngitis og adenitis. I nogle undersøgelser er det vist, at op til 10 % af patienter med et mononukleoselignende billede har CMV-mononukleose (75).

Akut CMV-infektion påvises i blodprøve med CMV-IgM og evt. CMV-IgG. Ved gentagen undersøgelse kan eventuelt ses serokonversion til positivitet for CMV-IgG. Supplerende kan CMV DNA påvises i blodprøve. Paraklinisk ses hyppigt lymfocytose og forhøjede leverenzym (ALAT, ASAT), helt tilsvarende EBV-mononukleose (76).

Ganciclovir i.v. eller tbl. valganciclovir er effektivt over for CMV-infektion, men antiviral behandling anvendes normalt ikke til immunkompetente patienter.

ABSTRACT (ENGLISH)

Microbiology of upper respiratory tract infections

The microbial etiology of upper respiratory tract infections comprise the following virus and bacteria: Rhino-, cornea-, adeno-, respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, influenza-virus, parainfluenzavirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and varicella-zoster virus. The seven first mentioned virus cause common cold, pharyngitis and "influenza-like illness". Frequently these viral infections are complicated after

a few days of bacterial superinfections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (acapsulate, resistant to phenoxymethylpenicillin), *Moraxella catarrhalis* (nearly all strains produce beta-lactamase) and *Streptococcus pyogenes* group A. Examinations of middle ear secretions from patients with acute otitis media show that 1/3 only contains virus, 1/3 only bacteria and 1/3 both virus and bacteria. Unfortunately no "bed-side" rapid tests exists which can differentiate between the different

etiologies and clinical differentiation between viral and bacterial etiology is uncertain. Many clinicians, therefore, recommend "watchful waiting" before empiric antibiotic therapy is initiated or avoided. The same situation is found in rhinosinusitis. In order to cover the four bacterial species mentioned when empiric therapy is started, amoxycillin + clavulanic acid is recommended. The virus infections mentioned rarely require antiviral treatment except in immunocompromised patients.

Litteratur

- Muscat M, Monnet DL, Klemmensen T et al. Patterns of antibiotic use in the community in Denmark. *Scand Infect Dis* 2006;38:597-603.
- Zhu H, Zhou B, Fan X et al. Novel reassortment of Eurasian avian-like and pandemic/2009 influenza viruses in swine: infectious potential for humans. *J Virol* 2011;85:10432-9.
- Lindsley WG, Blachere FM, Davis KA et al. Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clin Infect Dis* 2010;50:693-8.
- Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190:1369-73.
- Glass RJ, Glass LM, Beyeler WE et al. Targeted social distancing design for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1671-81.
- Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:23-9.
- Glismann S, Knudsen LK, Gubbels S et al. Influenzasæsonen 2010-2011. *EPI-NYT* 2011;uge 23:1.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update: Influenza activity – United States, October 2, 2011 – February 11, 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2012;61:123-8.
- Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:266-70.
- Talbot HK, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis* 2010;50:747-51.
- Benowitz I, Esposito DB, Grasey KD et al. Influenza vaccine given to pregnant woman reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51:1355-61.
- Cowling BJ, Ng S, Ma ES et al. Protective efficacy of seasonal influenza vaccination against seasonal and pandemic influenza virus infection during 2009 in Hong Kong. *Clin Infect Dis* 2010;51:1370-9.
- Talbot HK, Griffin MR, Chen Q et al. Effectiveness of seasonal vaccine in preventing confirmed influenza-associated hospitalizations in community dwelling older adults. *J Infect Dis* 2011;203:500-8.
- Adisasmito W, Chan PK, Lee N et al. Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. *J Infect Dis* 2010;202:1154-60.
- Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:959-63.
- Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *J Infect* 2011;62:14-25.
- Krause TG, Glismann S, Knudsen LK et al. Sæsoninfluenza-vaccination 2011/2012. *EPI-NYT* 2011;uge 39:1.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years – United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2010;58:1-4.
- Aiello AE, Murray GF, Perez V et al. Mask use, hand hygiene, and seasonal influenza-like illness among young adults: a randomized intervention trial. *J Infect Dis* 2010;201:491-8.
- Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998;316:13-20.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON MANAGEMENT OF ACUTE OTITIS. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Herløv-Nielsen H, Højby N. Små børn får hyppigt bihulebetændelse. *Ugeskr Laeger* 2010;172:3320-5.
- Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002;35:113-25.
- Forsyth K. Pertussis, still a formidable foe. *CID* 2007;45:1487-91.
- Marchant CD. The 100-day cough: the time for prevention has arrived. *Clin Infect Dis* 2004;39:1581-2.
- Miceli MH, Diaz JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis* 2011;11:142-51.
- Francesconi F, Lupi O. Myiasis. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:79-105.
- Rindel AK, Christensen M, Kronborg D et al. Pladsforholdenes betydning for sygeligheden i københavnske vuggestuer. *Ugeskr Laeger* 1997;159:6205-10.
- Ladegaard MB, Stage V. Håndhygiejne og småbørnssygelighed i daginstitutioner. En interventionsundersøgelse. *Ugeskr Laeger* 1999;161:4396-400.
- Uldall P. Korrelation mellem sygelighed af infektionssygdomme og antallet af børn, som barnet passes med. *Ugeskr Laeger* 1990;152:2345-8.
- Vesa S, Kleemola M, Blomqvist S et al. Epidemiology of documented viral respiratory infections and acute otitis media in a cohort of children followed from two to twenty-four months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:574-81.
- Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999;340:260-4.
- Koivunen P, Kontiokari T, Niemelä M et al. Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:303-5.
- Faden H, Duffy L, Wasielewski R et al. Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *Tonawanda/Williamsville Pediatrics. J Infect Dis* 1997;175:1440-5.
- Kalu SU, Ataya RS, McCormick DP et al. Clinical spectrum of acute otitis media complicating upper respiratory tract viral infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:95-9.
- Friedman NR, McCormick DP, Pittman C et al. Development of a practical tool for assessing the severity of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:101-7.
- Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS et al. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:16-24.
- Marchant CD. Acute otitis media, antibiotics, children and clinical trial design. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:891-3.
- Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:255-9.
- Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. *N Engl J Med* 2011;364:116-26.
- Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. *N Engl J Med* 2011;364:105-15.
- Østergaard C, Højby N, Konradsen HB et al. Prehospital diagnostic and therapeutic management of otogenic *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Scand J Infect Dis* 2006;38:172-80.
- van Zuijlen DA, Schilder AG, van Balen FA et al. National differences in incidence of acute mastoiditis: relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? *Pediatric Infect Dis J* 2001;20:140-4.
- Eskola J, Kilpi T, Palm A et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9.
- Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD001480.
- AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS SUBCOMMITTEE ON OTITIS MEDIA WITH EFFUSION. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004;113:1412-29.
- Dingman JR, Rayner MG, Mishra S et al. Correlation between presence of viable bacteria and presence of endotoxin in middle-ear effusions. *J Clin Microbiol* 1998;36:3417-9.
- Rayner MG, Zhang Y, Gorry MC

- et al. Evidence of bacterial metabolic activity in culture-negative otitis media with effusion. *JAMA* 1998;279:296-9.
49. Hall-Stoodley L, Hu FZ, Gieseke A et al. Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 2006;296:202-11.
50. Høiby N, Bjørnsholt T, Givskov M et al. Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:322-32.
51. Homøe P, Bjørnsholt T, Wessman M et al. Morphological evidence of biofilm formation in Greenlanders with chronic suppurative otitis media. *Eur Arch of Otolaryngol* 2009;266:1533-8.
52. Chole RA, Faddis BT. Evidence for microbial biofilms in cholesteatomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1129-33.
53. DeMuri GP, Wald ER. Complications of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:701-2.
54. Hansen JG, Schmidt H, Grinsted P. Penicillinbehandling af akut kæbehulebetændelse hos voksne. *Ugeskr Læger* 2000;162:5351-3.
55. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E et al. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:685-92.
56. Dagan R. The use of pharmacokinetic/pharmacodynamic principles to predict clinical outcome in paediatric acute otitis media. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30(Suppl 2):S127-30.
57. 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.
58. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543-52.
59. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy* 2009;23:255-60.
60. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK et al. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J CystFibros* 2011;10:114-20.
61. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T et al. Colonization and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J Cyst Fibros* 2012;in press.
62. Bisno AL, Peter GS, Kaplan EL. Diagnosis of strep throat in adults: are the clinical criteria really good enough? *Clin Infect Dis* 2002;35:126-9.
63. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004872.
64. Del Mar C, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD000023.
65. Batty A, Wren MW, Gal M. Fusobacterium necrophorum as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemierre's disease. *J Infect* 2005;51:299-306.
66. Hagelskjær Kristensen L, Prag J. Localised Fusobacterium necrophorum infections: a prospective laboratory-based Danish study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:733-9.
67. Rappuoli R, Perugini M, Falsen E. Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden. *N Engl J Med* 1988;318:12-4.
68. Wagner KS, White JM, Neal S et al. Screening for Corynebacterium diphtheriae and Corynebacterium ulcerans in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicenter European study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:519-25.
69. Corsaro D, Greub G. Pathogenic potential of novel Chlamydiae and diagnostic approaches to infections due to these obligate intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:283-97.
70. Knudsen LK, Andersen PH, EPIDEMIOLOGISK AFDELING. Kighoste 2010. *EPI-NYT* 2011;uge 42-43:1.
71. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 1):S71-7.
72. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis* 2006;12:254-70.
73. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2010;362:1993-2000.
74. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas E. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol* 2012;19:14-20.
75. Hurt C, Tammamo D. Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses. *Am J Med* 2007;120:911.
76. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E et al. Infectious mononucleosis-like syndromes in febrile travelers returning from the tropics. *J Travel Med* 2006;13:191-7.

Vil du beholde dine patienter?

TabSurvey er en brugervenlig applikation til patientmålinger, som nemt og hurtigt tilfører dig værdifuld indsigt!

- **Uvurderlig viden** om dine patienters oplevelser og tilfredshed
- **Opret dine egne spørgsmål**, og kom i gang med det samme
- **Høj svarprocent** – dine patienter bliver spurgt inden de forlader klinikken
- **Grundig gennemgang** af systemet, så du er klar til at gå i gang
- **Introduktionspris** ved oprettelse inden den 1. august 2012



Få mere information og se en video fra **Palæklinikken** på facebook.com/tabsurvey eller kontakt os på sales@tabsurvey.com

TabSurvey