

Vårdprogram vid kvarstående luktnedsättning efter infektion av SARS-CoV-2

För Svensk rhinologisk forskningsallians på uppdrag av Svenskt rhinologiskt sällskap.

Pernilla Sahlstrand Johnson¹, Pär Stjärne², Mats Holmström² och Henrik Bergquist³

ÖNH-klinikerna Skånes Universitetssjukhus¹, Karolinska Universitetssjukhuset² och Sahlgrenska Universitetssjukhuset³

Bakgrund

Luktnedsättning är ett vanligt symptom som aktualiserats i samband med Covid-19 pandemin. I två svenska populationsbaserade studier, utförda långt innan pandemin, angav 11 % respektive 19 % av normalbefolkningen att de upplevde intermittent luktnedsättning (1, 2). Den vanligaste orsaken till luktnedsättning är sinonasal inflammation som vid kronisk rinosinuit med näspolypos, men förekommer även vid förkylning eller allergi. Sannolikt är mekanismen vid sinonasal inflammation att slemhinnesvullnaden blockerar doftmolekylernas interaktion med luktslemhinnan. Postinfektiös luktnedsättning är nästan lika vanligt och förekommer exempelvis efter infektion med influenzavirus, parainfluenzavirus, rinovirus, coronavirus och adenovirus. Postinfektiös luktsinnesnedsättning beror sannolikt på en skada på sinnescellerna i luktslemhinnan och/eller på centrala olfaktoriska nervbanor. Andra orsaker till luktnedsättning är trauma, demens, åldersförändringar och rökning (3).

SARS-CoV-2 är ett virus tillhörande familjen coronavirus och upptäcktes i Kina i slutet av 2019. Viruset infekterar celler genom att binda sig till angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) som fungerar som en receptor för det virala spike (S) proteinet. Genom priming av transmembrane protease serin 2 (TMPRSS2) underlättas virusets intracellulära entré. ACE2 och TMPRSS2 uttrycks tillsammans i smaklökar, nässlemhinna, trakea, bronkeoler och alveoler (4). Nivåerna är flera hundra gånger högre i luktslemhinnans stödjeceller och stamceller än i övriga luftvägsslemhinneceller, vilket sannolikt ligger bakom att isolerad luktnedsättning förekommer hos smittade individer (5). Med magnetkamera har patologisk signal i såväl luktblub som gyrus rectus påvisats hos patienter med Covid-19 (6) vilket tyder på att SARS-CoV-2 kan transporteras till hjärnan via axonal transport genom lamina cribrosa. Liknande radiopatologiska fynd och även minskad volym i luktbluben, har påvisats hos patienter med postinfektiös luktnedsättning (7).

En SARS-CoV-2 infektion kan ge upphov till luktnedsättning via flera olika mekanismer:

- svullna slemhinnor i näsan förhindrar doftmolekyltransporten till luktslemhinnan
- inflammation i luktepitelet som påverkar sinnescellernas signalering
- sinnescellsskada och eventuell sinnescellsöd
- skada på centrala olfaktoriska nervbanor och neuron

Durationen av luktnedsättningen påverkas antagligen av vilka mekanismer som är inblandade hos den enskilde patienten. En infektion med SARS-CoV-2 karaktäriseras i de flesta fall av feber, halssmärta, hosta, och dyspné. Hos vissa tillstöter dessutom allvarliga livshotande symptom vilka beror på en massiv okontrollerad aktivering av kroppens försvarsmekanismer (cytokinstorm). Tidigt stod det också klart att en infektion med SARS-CoV-2 hos en överväldigande del av de insjuknade

(50–90%) gav en akut insättande luktnedsättning, vilket ibland var det enda symtomet på sjukdomen (8, 9). Därmed skiljer sig SARS-CoV-2 från andra virussjukdomar vid vilka luktnedsättning visserligen förekommer men är betydligt mindre vanligt. Anosmi är det vanligaste luktsinnessymtomet vid Covid-19, men hyposmi, parosmi och fantosmi förekommer också. Det är också mycket vanligt med akut smaksinnesnedsättning där dysguesi och aguesi är de vanligaste symtomen (10).

Prognosen för lukt- och smakupåverkan vid Covid-19 är fortfarande svårvärderad. För de flesta patienter sker märkbara förbättringar i det korta perspektivet och efter en månad har omkring 75 % subjektivt återfått lukt och smak (11). Det finns dock en stor grupp individer som riskerar att drabbas av långdragna symtom av anosmi, hyposmi, fantosmi och parosmi.

Utredning

Vid isolerad luktpåverkan som debuterat i samband med konstaterad Covid-19 finns initialt ingen indikation för särskild utredning (12). Om luktpåverkan består i mer än 3–6 månader kan det vara av värde att utföra endoskopisk undersökning samt gradera luktnedsättningen genom att utföra tröskeltest, diskriminationstest och identifikationstest (med exempelvis Sniffin' Sticks®) för att motivera patienten till fortsatt rehabilitering.

Att utreda den stora grupp individer som kan komma att söka vård pga luktnedsättning efter genomgången Covid-19 riskerar att bli resurskrävande. Vissa enheter i landet kommer då sannolikt inte att kunna erbjuda luktutredning och luktkräning. Varje öron-, näs- och halsenhet måste därför, utifrån egna resurser och förutsättningar, bestämma vilken vårdnivå som är rimlig vad avser luktutredning och luktkräning vid isolerad luktpåverkan efter Covid-19.

När andra nässymtom föreligger eller har tillkommit - utöver luktnedsättning som debuterat i samband med konstaterad Covid-19 - rekommenderas alltid klinisk undersökning inkluderade endoskopi för att utesluta annan genes.

Vid isolerad luktpåverkan som debuterat i samband med Covid-19 rekommenderas inte radiologisk undersökning.

Behandling

Luktkräning

Luktkräning är "gold standard" och den enda behandling som i upprepade studier visat sig ha signifikant effekt vid post-viral luktpåverkan. Även om sannolikheten är stor att luktkräning ger god effekt även efter Covid-19 så finns ännu inga större randomiserade studier som bevisar detta. Hummel et al. visade redan 2009 (13) att luktkräning ger effekt vid nedsatt luktsinne. Minst tre metaanalyser och flera prospektiva studier visar att lång tids luktkräning med dofter av hög koncentration ger förbättrat luktsinne (14-17). Den luktkräning som först rekommenderades var 5 min träning med fyra dofter varje dag, två ggr dagligen, där ros, eukalyptus, citronella och kryddnejlika (eugenol) användes (13). 2015 publicerades en studie som visade att det går att få bättre resultat av luktkräning om doftämnen byts var tolfte vecka och luktkräningen genomförs under en längre tid (36 veckor) (18). Dessa resultat ligger till grund för att man idag rekommenderar

luktränning där man ändrar dofter med jämna mellanrum. Det är viktigt att koncentrera sig när man luktränar och att träningen genomförs varje dag. Patienten uppmanas att välja ut fyra olika dofter man har hemma och lukta på varje doft ca 20 sekunder morgon och kväll. När dofterna kan kännas så byts dessa ut. Förekomst av parosmi hos patienter med postinfektiös luktnedsättning (PIOD) ökar sannolikheten för klinisk relevant återhämtning vid luktränning (19). Exempel på hur luktränning kan gå till finns på 1177 <https://www.1177.se/Skane/sjukdomar--besvar/ogon-oron-nasa-och-hals/nasa-och-luktsinne/trana-ditt-luktsinne/>.

Nasala steroider

Lokala steroider har en inflammationsdämpande effekt och kan därför ha en effekt vid Covid-19 relaterad luktnedsättning med kvarvarande inflammation i näskaviteten. Några specifika studier med lokala steroider vid luktnedsättning efter Covid-19 har dock inte genomförts. Nasal steroid i sprayform rekommenderas tidigast 2 veckor efter insjuknande om det finns samtidiga nässymtom (12). Steroider i droppform eller tillsammans med koksatssköljningar kan övervägas som alternativ till spray vid nasala symtom (12, 20). Kaitekis position kan vara av nytta då den ökar distributionen av nasal steroid till luktepitelet i nästaket (21).

Perorala steroider

Det finns ännu inga större studier som visar signifikant klinisk effekt av peroral steroid vid luktnedsättning efter Covid-19, men det finns ett ökande stöd för att denna behandling har effekt, eftersom steroider har en inflammationsdämpande effekt och ger lindring vid luftvägsbesvär och dämpar det cytokina pådrag som uppstår vid Covid-19. I en liten randomiserad studie med 18 patienter med Covid-relaterad anosmi/hyposmi fick hälften peroralt prednisolon tillsammans med nässköljningar med en blandning av betametason, ambroxol (slemhinnelösningsmedel) and rinazine (antihistamin) i 15 dagar varvid de upplevde signifikant förbättrat luktsinne jämfört med kontrollgruppen (22).

Det Brittiska rinologiska sällskapetets expertgrupp har tagit fram rekommendationer vid behandling av luktnedsättning efter Covid-19 och deras rekommendation är att perorala steroider kan ges när luktnedsättning förelegat mer än 2 veckor men först när övriga Covid-19 symtom avtagit (12). Peroral steroid bör förskrivas med försiktighet efter att man värderat de möjliga biverkningar som behandlingen kan ge.

Referenser:

1. Olsson P, Berglind N, Bellander T, Stjärne P. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. *Acta Otolaryngol.* 2003 Jan;123(1):75-80
2. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope.* 2004 Apr;114(4):733-7.
3. Hummel T et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl.* 2017 Mar;54(26):1-30. Review. PubMed PMID: 29528615
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265–269.

5. Chen M, Shen W, Rowan NR, et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001948
6. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, Tekcan Sanli DE, Saatci O. Olfactory bulb MRI and paranasal CT findings in persistent Covid 19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021 Jan;28(1):28-35.
7. Yao et al. Olfactory cortex and Olfactory bulb volume alterations in patients with post-infectious Olfactory loss *JAMA Neurol* 2020 Aug 1;77(8):1028-1029.
8. Lechien et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261.
9. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, Marchant A, Jouffe L, Barillari MR, Cammaroto G, Circiu MP, Hans S, Saussez S. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021 Aug;290(2):451-461.
10. Thomas et al. Dysgeusia: A review in the context of COVID-19. *J Am Dent Assoc*. 2021 Nov 16:S0002-8177(21)00519-5.
11. Niklassen et al. COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre study on Smell and Taste. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5):1095-1100.
12. Hopkins et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines Clinical Otolaryngology. 2021;46:16–22
13. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009 Mar;119(3):496-9
14. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17-26.
15. Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis [e-pub ahead of print]. *Otolaryngol Head Neck Surg*
16. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:299-307.
17. Addisson et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* Vol 147, No 5 2021
18. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, Salihoglu M, Tekeli H, Saglam O, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015;125:1763-6.
19. Liu, Sabha, Damm, Philpott, Oleszkiewicz, Hähner, Hummel. Parosmia is Associated with Relevant Olfactory Recovery After Olfactory Training *Laryngoscope* 2021 Mar;131(3):618-623.

20. Hura et al Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 10, No. 9, September 2020.
21. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. 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.
22. L A Vaira, C Hopkins, M Petrocelli, J R Lechien, S Cutrupi, G Salzano, C M Chiesa-Estomba, S Saussez, G De Riu Efficacy of corticosteroid therapy in the treatment of long- lasting olfactory disorders in COVID-19 patients. Rhinology 2021 Feb 1;59(1):21-25.

Appendix

Pågående forskning avseende medicinsk behandling vid postviral luktnedsättning

Det finns i dagsläget ingen evidens för att någon annan farmakologisk behandling än kortison har effekt vid luktnedsättning som orsakats av inflammatorisk svullnad. Forskning pågår, men det föreligger ännu inte någon vetenskaplig evidens för behandling med de farmakologiska substanser som redogörs för nedan.

Teofyllin

Teofyllin har under de senaste åren lyfts fram som en substans som vid såväl peroral som lokal spraybehandling i näsan kan förbättra luktsinnet vid såväl traumatisk, som postviral och kongenital luktnedsättning (1).

Teofyllin är en fosfodiesteras-inhibitor som höjer nivåerna av cAMP o cGMP i nässekret och saliv, vilket förmodas förbättra kommunikationen i receptorcellerna och bidra till regeneration av luktneuron från stamceller. I studier har drygt 50 % av de som behandlats med teofyllin fått ett förbättrat luktsinne och förbättringen har kvarstått så länge behandling fortgått. I princip alla studier med teofyllin kommer från samma forskargrupp och studierna har i de flesta fall varit öppna och utan kontrollgrupp. Vid lokalbehandling med teofyllin har inga biverkningar konstaterats. Det behövs studier med bättre vetenskapligt upplägg såsom prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblindade, multicenterstudier för att avgöra om teofyllin har en plats i behandlingsarsenalen vid luktnedsättning av olika typer. Sådana studier är under planeringsfas i USA, men för närvarande saknas vetenskaplig evidens för behandling med teofyllin vid postinfektiös luktnedsättning.

Vitamin A

Effekten av vitamin A på luktsinnet har varit omdiskuterad i decennier. Det är känt att metaboliten retinoinsyra har betydelse för nervregeneration, vilket tagits till intäkt för att Vitamin A skulle kunna ha betydelse för nervregeneration även i luktepitel. De behandlingsstudier som genomförts med Vitamin A har ofta haft brister i upplägg och resultaten har divergerat. 2012 presenterades en

placebokontrollerad och dubbelblindad studie som inte kunde visa någon effekt av Vitamin A vid postinfektiös luktnedsättning (2).

Vid tillägg av Vitamin A i droppform lokalt i näsan vid postinfektiös luktsinnesnedsättning hos patienter som erhöll luktränning har man sett en signifikant förbättring av luktsinnet jämfört med luktränning som enda behandling. Resultatet erhöles dock i en retrospektiv studie (3). Studier pågår i England (2021) med lokalt Vitamin A vid Covid-relaterad luktnedsättning, men det finns idag ingen evidens för att rekommendera Vitamin A vid postinfektiös luktnedsättning.

Omega-3

Omega 3 är ett fleromättat fett som finns i fet fisk och rapsolja. I djurstudier har låga nivåer av Omega-3 varit kopplat till nedsatt luktsinne och höga nivåer till nervregeneration (4,5). I humanstudier har högt intag av Omega-3 kunnat kopplas till förbättrat luktsinne hos äldre (6) och vid hypofyskirurgi har man i en prospektiv placebokontrollerad studie visat att Omega-3 har en skyddande effekt mot luktsinnesförlust kopplat till kirurgin (7) Det finns inga studier som granskar effekten vid postinfektiös luktnedsättning, men studier av god kvalitet genomförs i USA (2021). Även för Omega-3 saknas evidens för behandling vid postinfektiös luktnedsättning.

1. Henkin R I and Abdelmeguid M. Improved smell and taste dysfunction with intranasal theophylline; Am J Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 2(9):1070.
2. Reden J, Lill K, Zahnert T, Haehner A, Hummel T. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Laryngoscope. 2012 Sep;122(9):1906-9.
3. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, Haehner A. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Jul;274(7):2819-2825.
4. Greiner RS, Moriguchi T, Slotnick BM, Hutton A, Salem N. Olfactory discrimination deficits in n-3 fatty acid-deficient rats. Physiol Behav. 2001 Feb;72(3):379-85.
5. Gladman SJ, Huang W, Lim SN, Dyll SC, Boddy S, Kang JX, Knight MM, Priestley JV, Michael-Titus AT. Improved outcome after peripheral nerve injury in mice with increased levels of endogenous ω -3 polyunsaturated fatty acids. J Neurosci. 2012 Jan 11;32(2):563-71.
6. Gopinath B, Sue CM, Flood VM, Burlutsky G, Mitchell P. Dietary intakes of fats, fish and nuts and olfactory impairment in older adults. Br J Nutr. 2015 Jul;114(2):240-7.
7. Yan CH, Rathor A, Krook K, Ma Y, Rotella MR, Dodd RL, Hwang PH, Nayak JV, Oyesiku NM, DelGaudio JM, Levy JM, Wise J, Wise SK, Patel ZM. Effect of Omega-3 Supplementation in Patients With Smell

Dysfunction Following Endoscopic Sellar and Parasellar Tumor Resection: A Multicenter Prospective Randomized Controlled Trial. *Neurosurgery*. 2020 Aug 1;87(2):E91-E98.